

Thèse

INFLUENCE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ
DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES
SUR LA RÉSISTANCE
DE L'OS TRABÉCULAIRE HUMAIN

Présentée devant :
L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon

Pour obtenir
Le grade de Docteur

Ecole doctorale : MEGA
Discipline : Mécanique
Spécialité : Biomécanique

Par :
Baptiste DEPALLE

Le 21 juin 2011

Jury MM.

E. LESPESSAILLES	Docteur en Médecine (CHU, Orléan)	Président du Jury
B. BOU-SAÏD	Maître de Conférences (INSA, Lyon)	Directeur de Thèse
P. CHABRAND	Professeur (Université de la Méditerranée)	Rapporteur
P. DRAZETIC	Professeur (Université de Valenciennes)	Rapporteur
H. FOLLET	Chargée de Recherches (INSERM, Lyon)	Directeur de Thèse
D. MITTON	Professeur (IFSTTAR, Lyon)	Examineur
F. PEYRIN	Directrice de Recherches (ESRF/CREATIS, Grenoble)	Examineur

Membre Invité

H. WALTER-LE BERRE	Maître de Conférences (INSA, Lyon)	Invitée
--------------------	------------------------------------	---------

INFLUENCE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ
DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES
SUR LA RÉSISTANCE
DE L'OS TRABÉCULAIRE HUMAIN

Baptiste DÉPALLE
baptiste.depalle@insalien.org

Version provisoire du 10 juin 2011

INSA Direction de la Recherche - Ecoles Doctorales – Quadriennal 2011-2015

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	CHIMIE DE LYON http://sakura.cpe.fr/ED206 M. Jean Marc LANCELIN Insa : R. GOURDON	M. Jean Marc LANCELIN Université de Lyon - Collège Doctoral Bât ESCPE 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43 13 95 directeur@edchimie-lyon.fr
E.E.A.	ELECTRONIQUE, ELECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE http://www.edeea.ec-lyon.fr Secrétariat : M.C. HAVGOUDOUKIAN eea@ec-lyon.fr	M. Gérard SCORLETTI Ecole Centrale de Lyon 36 avenue Guy de Collongue 69134 ECULLY Tél : 04.72.18 60 97 Fax : 04 78 43 37 17 gerard.scorletti@ec-lyon.fr
E2M2	EVOLUTION, ECOSYSTEME, MICROBIOLOGIE, MODELISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Insa : H. CHARLES	Mme Gudrun BORNETTE CNRS UMR 5023 LEHNA Université Claude Bernard Lyon 1 Bât Forel 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cédex Tél : 04.72.43 12.94 e2m2@biomserv.univ-lyon1.fr
EDISS	INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE Sec : Safia Boudjema M. Didier REVEL Insa : M. LAGARDE	M. Didier REVEL Hôpital Louis Pradel Bâtiment Central 28 Avenue Doyen Lépine 69500 BRON Tél : 04.72.68 49 09 Fax :04 72 35 49 16 didier.revel@creatis.uni-lyon1.fr
INFOMATHS	INFORMATIQUE ET MATHEMATIQUES http://infomaths.univ-lyon1.fr M. Johannes KELLENDONK	M. Johannes KELLENDONK Université Claude Bernard Lyon 1 LIRIS - INFOMATHS Bâtiment Nautibus 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43.19.05 Fax 04.72.43.13.10 infomaths@bat710.univ-lyon1.fr
Matériaux	MATERIAUX DE LYON M. Jean-Yves BUFFIERE Secrétariat : Mériem LABOUNE	M. Jean-Yves BUFFIERE INSA de Lyon Ecole Doctorale Matériaux Mérim LABOUNE Bât. Antoine de Saint-Exupéry 25 bis avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43.71.70 Fax 04.72.43.72.37 ed.materiaux@insa-lyon.fr
MEGA	MECANIQUE, ENERGETIQUE, GENIE CIVIL, ACOUSTIQUE M. Philippe BOISSE Secrétariat : Mériem LABOUNE PM : 71.70 –Fax : 87.12	M. Philippe BOISSE INSA de Lyon Ecole Doctorale MEGA Mérim LABOUNE Bât. Antoine de Saint-Exupéry 25 bis avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43.71.70 Fax 04.72.43.72.37 mega@insa-lyon.fr site : http://www.ed-mega.com
ScSo	ScSo* M. OBADIA Lionel Sec. Viviane Polsinelli Insa : J.Y. TOUSSAINT	M. OBADIA Lionel Université Lyon 2 86 rue Pasteur 69365 LYON Cedex 07 Tél : 04.78.69.72.76 Fax : 04.37.28.04.48 lionel.obadia@univ-lyon2.fr

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

À ma famille, à mes amis...

*J'ignore ce que le monde pensera de mes œuvres,
mais il me semble que j'ai été comme un enfant jouant au bord de la mer,
trouvant ici un galet mieux poli,
là une coquille plus agréablement nacrée,
tandis que l'océan de la vérité m'offrait son immensité inexplorée.*

Sir Isaac NEWTON.

Remerciements

Ce mémoire est l'accomplissement de trois années de recherches réalisées au laboratoire récemment baptisé LYOS (Unité Inserm U1033, Physiopathologie, Diagnostic et traitement). Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans l'aide et le soutien de nombreuses personnes rencontrées au cours de ces années. Ainsi, j'aimerais remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ces travaux. Tout d'abord j'aimerais avoir une pensée pour le Professeur Pierre D. DELMAS pour m'avoir accueillis au sein de son laboratoire. Je souhaiterais remercier tout particulièrement :

Le Professeur Roland CHAPURLAT puis Philippe CLEZARDIN, Directeur de Recherche, pour avoir repris le flambeau du Professeur DELMAS, et m'avoir permis de continuer mon doctorat dans leur laboratoire.

Georges BOIVIN, Directeur de Recherche et Directeur de l'équipe Qualité Osseuse et Marqueurs Biochimiques, pour m'avoir accueillis dans son équipe. Je vous remercie pour votre soutien scientifique et pour m'avoir donné l'opportunité de présenter mon travail aux quatre coins de la planète. Merci également de tout ce que vous avez fait pour rendre le travail si agréable. Travailler dans votre équipe a été un véritable plaisir.

Benyebka BOU-SAID, Maître de Conférence à l'INSA de Lyon, directeur de cette thèse qui, malgré ses nombreuses obligations, a suivi ma thèse avec attention. Merci pour tes conseils avisés et ta rigueur scientifique. Ben, trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Hélène FOLLET, Chargée de Recherche dans le laboratoire LYOS, co-directrice de cette thèse, sans qui rien n'aurait été possible. Hélène, je te remercie de m'avoir fait découvrir le monde merveilleux de l'os. Ta confiance et ta sympathie ont largement contribué au bon déroulement de ce projet. C'était un honneur pour moi d'être le « premier thésard » de ta carrière.

Le Professeur Patrick CHABRAND, de l'Université de la Méditerranée et le Professeur Pascal DRAZETIC, de l'Université de Valenciennes et du Haut-Cambrésis, pour l'honneur qu'ils me font de juger mon travail.

Madame Françoise PEYRIN, Directrice de Recherche à l'ESRF et au laboratoire CREATIS, le Docteur Éric LESPESSAILLES, rhumatologue au CHR d'Orléan et le Professeur David MITTON, du Laboratoire de Biomécanique et de Mécanique des Chocs de l'IFSTTAR, pour avoir accepté de prendre part à mon jury.

Madame Hélène WALTER LE BERRE, Maître de Conférence à l'INSA de Lyon, pour avoir acceptée de faire partie de mon jury et pour avoir suivi mon travail durant ces trois années.

Le Professeur Jérôme CHEVALIER, Philippe CLEMENT, Thierry DOUILLARD, et Sylvain MEILLE, du Laboratoire MATEIS de L'INSA de Lyon. Collaborer avec vous était un véritable plaisir. J'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble.

Yohann BALA (dois-je dire docteur?) qui a partagé avec moi les joies du doctorat, et sans qui ce travail de thèse ne serait pas vraiment ce qu'elle est. Merci d'avoir partagé toutes tes connaissances. Sans toi, l'ambiance de travail n'aurait certainement pas été aussi agréable et la recherche pas aussi facile.

Anne-Sophie BRAVO-MARTIN, pour ton aide technique bien sûr mais avant tout pour ton amitié. Ta bonne humeur et ta joie de vivre ont énormément compté pendant ces années. Et tes gâteaux aussi !! J'espère bien recevoir une carte postale de Nouvelle-Zélande !!

Jean-Paul ROUX, troisième du nom, pour tout tes conseils aussi bien scientifiques qu'immatériels (et matériel, pour tout ce que j'ai dû dépenser sous ton règne). Sans toi, mes images n'auraient pas les mêmes couleurs et mes photos pas le même grain. Grâce à toi, Sieff et Köhler sont devenus des amis. J'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble, ou, à défaut, de parler photo autour d'un verre de verveine dans notre Haute-Loire natale.

Tous mes collègues de l'unité, Monique ARLOT, Cindy BERTHOLON, Olivier BOREL, Stéphanie BOUTROY, Brigitte BURT-PICHAT, Pascale CHAVAS-SIEUX, Cyril CONFAVREUX, Audrey DOUBLIER, Delphine FARLAY, Christine FOURNERET, Evelyne GINEYTS, Gaëlle MARTIN, Blandine MERLE, Françoise MUNOZ, Hoda NAGY, Jean-Baptiste PIALAT, Marlène PIERRE, Nathalie PORTERO-MUZY, Jean-Charles ROUSSEAU, Isabelle RONDY, Pawel SZULC, Catherine SIMI, Elisabeth SORNAY-RENDU, Stéphanie VIGUET-CARRIN, Nicolas VILAYPHIOU, Julien WEGRZIN et tous ceux de l'ex-U664 que je ne connais que trop peu.

Edith BONNELYE et Olivier PEYRUCHAUD avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler.

Aurélien GOURRIER, Chargé de Recherche à l'ESRF, pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir la vie dans un synchrotron. Travailler avec toi a été à la fois agréable et enrichissant.

Caroline BOLLE et Doris TRAN, pour leurs passages au labo toujours réjouissants, mais encore plus pour les soirées du mercredi. Doris, tes incroyables samoussas vont me manquer !!

Les membres de la TGU, Marion, Bénédicte, Anaïs et Vincent pour leur bonne humeur.

Marie pour avoir relu et corrigé le manuscrit. J'ai cru comprendre que c'était un bon somnifère. S'il manquait tant de « s », c'est bien parce que la touche de mon clavier était cassée!!

Tous mes amis de Lyon, d'Auvergne et d'ailleurs... Merci pour tous les bons moments que j'ai passé avec vous. Heureusement que vous étiez là pour me permettre de me réoxygéner les neurones.

Enfin, je souhaiterais dédier cette thèse à mes parents, à mon frère et à ma sœur, qui m'ont toujours fait confiance et m'ont soutenus quoi qu'il advienne. Te tout cœur, merci.

Table des matières

Introduction	1
I État de l'Art	5
1 L'os humain	7
1.1 Le squelette humain	8
1.2 L'os, un matériau composite multi-échelles	9
1.2.1 Macrostructure	9
1.2.2 Microstructure	11
1.2.3 Nanostructure	11
1.3 L'os, un matériau vivant	14
1.3.1 Les cellules osseuses	14
1.3.2 Le modelage et le remodelage osseux	16
1.4 Altération du tissu osseux	20
1.4.1 Microfissures et microfractures dans le tissu osseux	20
1.4.2 Vieillesse	23
1.4.3 Les maladies de l'os	25
1.5 Le concept de <i>Qualité Osseuse</i>	27
1.6 Conclusion	28
2 Comportement mécanique de l'os trabéculaire	29
2.1 Préparation d'échantillons osseux pour un essai mécanique	30
2.1.1 Conservation	30
2.1.2 Géométrie	31
2.2 Conditions d'essai	32
2.2.1 Hydratation des échantillons	32
2.2.2 Influence de la température	32
2.2.3 Conditions de liaison	33
2.2.4 Vitesse de déformation	34

2.3	Méthodes de caractérisation mécanique de l'os trabéculaire	34
2.3.1	Essais de compression d'échantillons macroscopiques	34
2.3.2	Micro- et nanoindentation à l'échelle tissulaire	36
2.3.3	Autres types d'essais mécaniques	38
2.4	Propriétés mécaniques de l'os trabéculaire : du cristal à la macro- structure	40
2.4.1	Minéral	40
2.4.2	Collagène	41
2.4.3	Lamelles, paquets lamellaires et ostéons	42
2.4.4	Tissu osseux	43
2.4.5	Structure trabéculaire	46
2.5	Microfissures et propriétés mécaniques de l'os	51
2.5.1	Microfissures, élasticité et contrainte maximale	51
2.5.2	Lien entre microfissures et rupture osseuse	52
2.6	Conclusion	53
3	Modélisation et simulation numérique de l'os trabéculaire	55
3.1	Modélisation de l'os trabéculaire	56
3.2	Principe de la modélisation par éléments finis	57
3.3	Modélisation de structures idéalisées	58
3.3.1	Modélisation analytique	58
3.3.2	Modélisation par éléments finis	58
3.3.3	Conclusion	60
3.4	Acquisition de la microarchitecture trabéculaire	60
3.4.1	Serial milling	60
3.4.2	La tomographie par rayon X	61
3.4.3	Imagerie par résonance magnétique ou IRM	65
3.5	Maillage de l'os trabéculaire	65
3.5.1	Le maillage hexaédrique	65
3.5.2	Le maillage tétraédrique	67
3.5.3	Le maillage en éléments poutres	69
3.6	Lois de comportement appliquées au tissu osseux	70
3.6.1	Comportement élastique	70
3.6.2	Comportement plastique	71
3.6.3	Influence du coefficient de Poisson	72
3.7	Détermination des propriétés mécaniques apparentes de l'os trabé- culaire par méthode inverse	73
3.8	Détermination des contraintes locales dans le tissu trabéculaire	74
3.9	Microfissures et modélisation mésoscopique de l'os trabéculaire	76
3.10	Conclusion	77
II	Mes recherches	79
4	Étude des propriétés mécaniques du tissu osseux à l'échelle de l'os- téon	81
4.1	Matériel et méthodes	82
4.1.1	Préparation des échantillons	82
4.1.2	Mesure du degré de minéralisation de l'os	82

4.1.3	Évaluation des propriétés mécaniques du tissu osseux par nanoindentation	84
4.1.4	Évaluation des propriétés de l'ultrastructure par microscopie infrarouge par transformée de Fourier	89
4.1.5	Analyse statistique	92
4.2	Résultats	92
4.2.1	Rôle de la densité minérale osseuse sur les propriétés mécaniques de l'os	93
4.2.2	Liens entre propriétés mécaniques et énergies d'indentation	93
4.2.3	Rôle de la qualité du minéral et du collagène sur les propriétés micromécaniques	94
4.2.4	Analyse en régression multiple	94
4.3	Discussion et Analyse	95
4.3.1	Choix des paramètres d'indentation	96
4.3.2	Validation de la dureté vraie	97
4.3.3	Influence du degré de minéralisation sur les propriétés micromécaniques du tissu osseux	97
4.3.4	Influence de la maturité du collagène	97
4.3.5	Influence de la cristallinité de la phase minérale	98
4.3.6	Limites de l'étude	99
4.4	Conclusions	99
5	Validation de la mesure du degré de minéralisation du tissu osseux par tomographie	101
5.1	Étude préliminaire	102
5.2	Matériel et méthodes	102
5.2.1	Préparation des échantillons	102
5.2.2	Acquisition du degré de minéralisation par microradiographie quantitative	103
5.2.3	Acquisition de la microarchitecture par microtomographie	108
5.2.4	Mesure du degré de minéralisation par tomographie	111
5.2.5	Comparaison des images de tomographie et de microradiographie par recalage d'image	112
5.2.6	Comparaison des images	118
5.3	Résultats	119
5.3.1	Recalage d'images	119
5.3.2	Comparaison des images « brutes »	120
5.3.3	Calibration de la mesure de densité par tomographie	124
5.4	Discussion et analyse	127
5.4.1	Comparaison qualitative des images	127
5.4.2	Comparaison quantitative des images : mesure du degré de minéralisation du tissu osseux	128
5.4.3	« Qualité » des images de tomographie.	128
5.4.4	Limites	129
5.5	Conclusions	130
6	Influence des paramètres sur la modélisation par éléments finis de l'os trabéculaire	131
6.1	Matériel et méthodes	132

6.1.1	Préparation des échantillons	132
6.1.2	Acquisition de la microarchitecture et mesure des paramètres architecturaux	132
6.1.3	Caractérisation mécanique	133
6.1.4	Modélisation par éléments finis de l'os trabéculaire	135
6.1.5	Analyse statistique	140
6.2	Résultats	141
6.2.1	Paramètres architecturaux	141
6.2.2	Propriétés élastiques apparentes	143
6.2.3	Module de Young du tissu osseux calculé par méthode inverse	144
6.2.4	Évaluation des champs de contraintes dans le tissu osseux trabéculaire	150
6.3	Discussion et Analyse	180
6.3.1	Acquisition de la microarchitecture et méthode de sous-échantillonnage	180
6.3.2	Architecture	181
6.3.3	Caractérisation mécanique par essai de compression	183
6.3.4	Détermination du module élastique du tissu osseux par simulation numérique	183
6.3.5	Distribution des contraintes	186
6.3.6	Limites de l'étude	191
6.4	Conclusions	192
	Conclusions et perspectives	193
	III Annexes	199
	A La tomographie par rayon X	201
A.1	Principe de la tomographie	202
A.2	Limites de la tomographie [210]	204
A.2.1	Le durcissement de faisceau	204
A.2.2	Artéfacts en anneaux	205
A.2.3	Effets de volumes partiels	205
	B Caractérisation structurale et architecturale de l'os trabéculaire	207
B.1	Caractérisation de l'os par histomorphométrie	208
B.1.1	Principe de l'histomorphométrie	208
B.1.2	Paramètres histomorphométriques 2D	209
B.2	Paramètres 3D	211
	C Implémentation de l'algorithme de recalage 2D/3D	213
	D Synthèse de la littérature sur la modélisation de l'os et sur sa caractérisation mécanique	225
	Bibliographie	233
	Glossaire	265

Liste des abréviations

Propriétés des échantillons (unités conventionnelles)

h	hauteur de l'échantillon (mm).
\varnothing	diamètre de l'échantillon (mm).
S	surface de la section de l'échantillon (mm^2).
L_0	longueur de l'échantillon avant essai mécanique (mm).
ΔL	variation de la longueur de l'échantillon pendant l'essai mécanique (mm).
ρ	masse volumique ($g.cm^{-3}$).
ρ_{app}, ρ_s	masse volumique apparente ($g.cm^{-3}$).

Propriétés mécaniques (unités conventionnelles)

$\dot{\varepsilon}$	vitesse de déformation (s^{-1}).
σ	contrainte mécanique (MPa).
ε	déformation (-).
σ_e	contrainte élastique (MPa).
ε_e	déformation élastique (-).
σ_{max}	contrainte maximale (MPa).
ε_{max}	déformation maximale (-).
σ_{rupt}	contrainte à rupture (MPa).
ε_{rupt}	déformation à rupture (-).
σ_{app}	contrainte apparente (MPa) (déterminée à partir de la section apparente de l'échantillon).
ε_{app}	déformation apparente (-) (déterminée à partir de la section apparente de l'échantillon).
ν	coefficient de Poisson (-).
F	effort de compression (N).
d	déplacement (mm).
v	vitesse de l'essai mécanique ($m.s^{-1}$).
E	module de Young ou module élastique (GPa).

Propriétés mécaniques (unités conventionnelles) (suite)

E_{app}	module de Young apparent (GPa).
G	module de cisaillement (GPa).
H_c	dureté de contact (GPa).
H	dureté vraie (GPa).
W	énergie dissipée pendant l'essai mécanique ($kJ.m^{-3}$).

Propriétés architecturales (unités conventionnelles)

BV	volume osseux (mm^3).
BS	surface d'os (mm^2).
TV	volume apparent de l'échantillon (mm^3).
BV/TV	volume trabéculaire osseux (%).
$Tb.Th$	épaisseur des travées (μm).
$Tb.N$	nombre de travées ($\#. \mu m^{-1}$).
$Tb.Sp$	séparation des travées (μm).
SMI	structure model index (-).
DA	degré d'anisotropie (-).

Analyse statistique

N	nombre d'échantillons.
SD	écart-type.
r	coefficient de corrélation de Bravais-Pearson.
r'	coefficient de corrélation de Spearman.
p	coefficient de significativité.

Divers

DMB	degré de minéralisation de l'os ($g.cm^{-3}$).
DMO	densité minérale osseuse ($g.cm^{-3}$).
BMU	unité cellulaire de remodelage.
ROI	région d'intérêt.
VER	volume élémentaire représentatif.
EDP	équation aux dérivées partielles.
CT	tomographie assistée par ordinateur.
IRM	imagerie par résonance magnétique.
HU	unités Hounsfield.
AFM	Microscopie de force atomique.
MEB	Microscope électronique à balayage.

Introduction

*En pleine angoisse, ne perds jamais l'espoir,
car la moelle la plus exquise est dans l'os le plus dur.*

Hafiz, Les Ghazels, XIV^esiècle.

L'ostéoporose est une maladie liée au vieillissement induisant une dégradation de la quantité et de la qualité du tissu osseux. Les os d'un patient ostéoporotique deviennent fins et fragiles et donc plus propices aux fractures lors des traumatismes minimes de la vie courante. Aujourd'hui, l'ostéoporose touche 3 millions de femmes ménopausées en France. Cette maladie est responsable de 150 000 fractures par an. Ces fractures, particulièrement handicapantes, entraînent une perte d'autonomie pour la moitié des victimes et 20 à 30 % d'entre elles meurent dans l'année qui suit la fracture. L'ostéoporose représente donc un problème de santé publique majeur alors que la durée de vie ne cesse de s'accroître. Au-delà du facteur humain, l'ostéoporose et ses complications ont des répercussions économiques importantes. Pour l'année 2001, le montant des dépenses hospitalières, pour les seules fractures périphériques, s'élève à 715 millions d'euros. Aujourd'hui, malgré l'efficacité des traitements, seulement 20 % des femmes souffrant d'une ostéoporose bénéficient d'un traitement adapté [383, 69].

Ainsi, la détection précoce d'une pathologie telle l'ostéoporose est indispensable pour améliorer sa prise en charge ainsi que son traitement. En effet, l'ostéoporose est une maladie silencieuse. Les premiers symptômes sont souvent catastrophiques puisque ils se présentent comme des accidents fracturaires au niveau des vertèbres, du col du fémur ou du poignet, lors d'une chute qui serait bénigne chez une personne saine. Une fois la première fracture apparue, il est généralement difficile de redonner son autonomie au patient. Si l'ostéoporose est diagnostiquée suffisamment tôt, il existe des traitements agissant sur le remodelage osseux permettant de diminuer les risques de fracture. Même dans les cas d'ostéoporose sévère, au bout de quelques années, ces traitements permettent de stabiliser, voire d'améliorer l'état des os au point de réduire le risque de fracture jusqu'à 50 %.

Actuellement, l'évaluation *in vivo* du risque de fracture et le diagnostic de l'ostéoporose sont effectués par une mesure non-invasive et peu irradiante de la densité minérale osseuse (DMO ou BMD) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Cette mesure ne donnant qu'une information surfacique moyenne, elle ne

prend en compte ni la microarchitecture, ni les propriétés intrinsèques du tissu osseux. Par cette méthode, le diagnostic n'est pas posé pour la moitié des patients ostéoporotiques. Cette thèse s'inscrit dans une démarche globale visant à mettre au point de nouvelles méthodes de diagnostic de l'ostéoporose et d'évaluation du risque de fracture.

La résistance mécanique osseuse est déterminée par la quantité d'os, son organisation structurale, la qualité du tissu osseux et son état d'endommagement. L'endommagement peut être décrit comme une perte de continuité du matériau et se manifeste par la présence de microfissures. Dans l'os humain, la dégradation locale du tissu osseux apparaît du fait des sollicitations mécaniques répétées causées par les activités de la vie courante. Dans l'os sain, ces microfissures sont résorbées continuellement lors du remodelage osseux, procédé physiologique par lequel l'os peut s'auto-réparer. Dans le cas de l'ostéoporose, la formation d'os n'est plus suffisante pour compenser l'os détruit lors du remodelage.

Plusieurs études ont analysé *ex vivo* la morphologie des microfissures et leur lien avec le sexe, l'âge ou les origines ethniques des patients, mais très peu se sont intéressées aux conditions d'apparition et de propagation de celles-ci ainsi que leur rôle dans la fragilité osseuse. Dans la théorie des matériaux, l'endommagement apparaît généralement dans les zones les plus fortement sollicitées d'un point de vue mécanique. Les microfissures apparaissent préférentiellement dans l'os trabéculaire, dans lequel les niveaux de sollicitation sont plus élevés que dans l'os cortical. Pour cette raison, nous avons choisi de nous concentrer sur l'influence des microfissures dans la résistance mécanique de la structure trabéculaire. À l'heure actuelle, aucune méthode directe en 3D ne permet d'évaluer les niveaux de sollicitation dans l'os trabéculaire. Les seules méthodes permettant d'obtenir une estimation de ces états de contraintes sont des méthodes de simulation numérique. La principale méthode utilisée en mécanique est la modélisation par éléments finis. Elle consiste à discrétiser une structure complexe de manière à déterminer numériquement une valeur approchée des champs de contraintes et de déformations de cette structure, lorsque celle-ci est soumise à des sollicitations mécaniques. Cette méthode est très puissante mais nécessite une bonne connaissance du comportement du matériau modélisé. Les premières études ayant utilisé cette méthode pour modéliser le comportement macroscopique de l'os trabéculaire ont considéré le tissu osseux comme étant un matériau homogène. Cette hypothèse simplificatrice peut engendrer des erreurs d'interprétation du comportement de l'os.

Afin de mieux comprendre le comportement mécanique de l'os trabéculaire et d'améliorer la prédiction du risque de fracture chez les patients atteints d'ostéoporose, l'objectif de cette thèse est de développer un modèle numérique prenant en compte les hétérogénéités des propriétés mécaniques du tissu osseux, et de déterminer les contraintes mécaniques appliquées au sein des travées osseuses lors de leur déformation dans le domaine élastique.

La première partie présente l'état de l'art sur le tissu osseux :

- Le premier chapitre expose la composition et l'organisation multi-échelle du tissu osseux, en partant de l'échelle de l'organe jusqu'à l'échelle de la molécule. Nous y verrons également en détail le processus de remodelage qui permet un renouvellement permanent du tissu osseux. Enfin, nous étudierons les différents

aspects conduisant à l'altération du tissu osseux.

- Le deuxième chapitre s'intéresse au comportement mécanique de l'os lorsqu'il est soumis à des sollicitations mécaniques. Après avoir défini les méthodes de préparation, de conservation et de caractérisations mécaniques d'échantillons osseux, nous verrons quelles sont les principales propriétés mécaniques de l'os et de ses composants. Enfin, nous terminerons par un état de l'art des connaissances de l'influence des microfissures sur le comportement mécanique de l'os.
- Dans un troisième chapitre, nous nous intéresserons aux méthodes de modélisation de l'os trabéculaire, en vue de déterminer ses propriétés mécaniques et d'évaluer les champs de contraintes appliquées aux travées osseuses qui le composent, lors de sollicitations mécaniques quasi-statiques.

La seconde partie de cette thèse est consacrée à mes travaux personnels :

- Le chapitre quatre est dédié à l'étude des propriétés mécaniques du tissu osseux à l'échelle de son unité structurale élémentaire. L'objectif de ce chapitre est d'étudier l'influence des différents composants de la matrice osseuse sur ses propriétés mécaniques locales. À partir de ces résultats, nous avons pu quantifier l'hétérogénéité des propriétés mécaniques élastiques en fonction des différents constituants du tissu osseux.
- Le cinquième chapitre a pour objectif de quantifier l'hétérogénéité des propriétés mécaniques élastiques de l'os trabéculaire en trois dimensions. Nous allons montrer qu'il est possible, malgré certaines limitations, d'évaluer cette hétérogénéité à partir de mesures de microtomographie.
- Dans le sixième et dernier chapitre, après avoir étudié l'influence des paramètres du modèle dans le cas de la modélisation par éléments finis d'un échantillon d'os trabéculaire, nous analyserons le rôle de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques du tissu osseux sur le comportement élastique de l'os trabéculaire ainsi que sur l'état de contrainte des travées osseuses, lors d'un essai de compression.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous dresserons un bilan des résultats obtenus et proposerons une ouverture sur la poursuite de ces travaux afin de mieux comprendre le comportement mécanique de l'os et de pouvoir, dans un avenir que j'espère proche, évaluer, de manière non invasive, le risque de fracture pour permettre un traitement précoce des maladies osseuses, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Bonne lecture.



État de l'Art

Sommaire

- 1.1 Le squelette humain
- 1.2 L'os, un matériau composite multi-échelles
- 1.3 L'os, un matériau vivant
- 1.4 Altération du tissu osseux
- 1.5 Le concept de *Qualité Osseuse*
- 1.6 Conclusion

L'os humain

*Une suite d'os s'accrochant et s'emboîtant bizarrement les uns les autres,
une suite de vieux ustensiles grinçants et cliquetants,
voilà ce qu'était un squelette.*

Claude SIMON, La route des Flandres, 1960.

LES OS sont des organes rigides qui forment l'endosquelette des vertébrés. Chez l'homme, l'endosquelette, appelé plus généralement squelette, est la charpente de l'anatomie humaine. Il soutient le corps et protège une partie des organes internes. C'est également grâce à cette structure ingénieuse que le corps a la possibilité de se mouvoir. La variété des formes et l'agencement complexe des os permettent d'obtenir une structure à la fois légère et solide.

1.1 Le squelette humain [334]

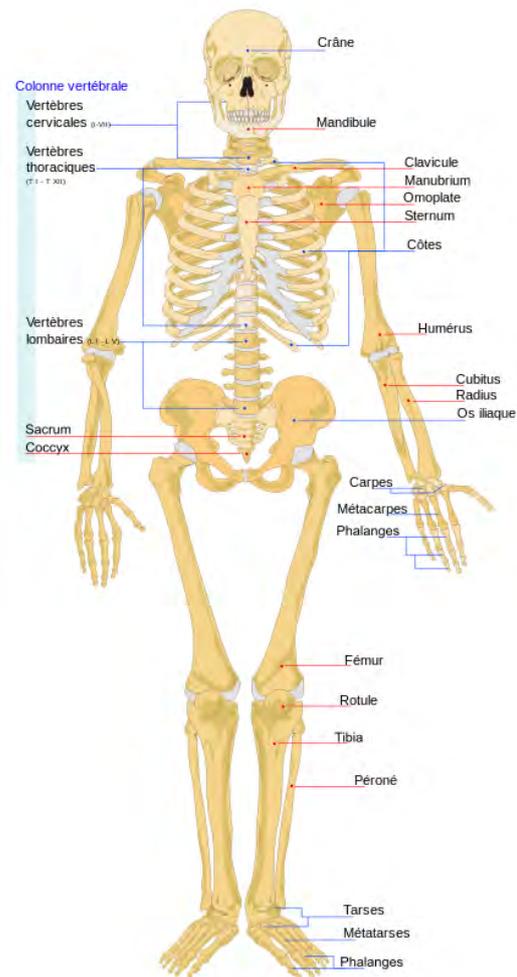
Le squelette humain est composé de 206 os, liés entre eux par des ligaments, tendons, muscles et cartilages. Il remplit plusieurs fonctions essentielles au sein du corps humain. La principale fonction du squelette est une fonction structurale. D'un point de vue statique, il sert de charpente au corps humain et lui donne sa forme extérieure tout en jouant un rôle protecteur pour les organes vitaux et pour la moelle hématopoïétique. D'un point de vue dynamique, il permet la transmission des efforts musculaires ainsi que le mouvement via les articulations. Les os servent également de réservoirs de minéraux, comme les ions calcium et phosphates, que l'organisme peut mobiliser par résorption, selon ses besoins. Ils jouent enfin un rôle de détoxification de l'organisme en fixant et stockant les métaux lourds (plomb, arsenic...) ainsi que certaines autres toxines contenues dans le système circulatoire.

Deux méthodes fondamentales permettent de classer les os du corps humain. La première classe les os selon leur emplacement anatomique et divise le squelette en deux sous-ensembles fonctionnels :

- Le squelette axial qui regroupe les 80 os de la tête, du cou et du tronc qui se répartissent le long de l'axe central du corps. Ces os ont une fonction protectrice pour les organes vitaux (système respiratoire et digestif, centres nerveux...);
- Le squelette appendiculaire qui regroupe les 126 os des membres en incluant les os de l'épaule et du bassin. La fonction de ces os est essentiellement motrice.

La seconde méthode classe les os selon leurs formes. On distingue :

- Les os longs. Ils sont tubulaires et présentent une dimension nettement plus longue que les deux autres. Ils se composent du corps, ou diaphyse, et des deux extrémités, ou épiphyses, dans lesquelles on trouve l'os trabéculaire. Diaphyses et épiphyses sont reliées par une zone qui est le siège de la croissance : la métaphyse ou cartilage de croissance. Celui-ci ne s'ossifie complètement qu'à la fin de la croissance (ex. fémur, humérus);
- Les os courts. Plus petits, ils comportent de nombreuses surfaces articulaires (ex. carpes, torses);
- Les os plats. Ils ont une dimension nettement plus petite que les deux autres. Ils sont composés de deux couches d'os cortical, les tables internes et externes, enfermant une couche d'os spongieux. Ils ont généralement une fonction protectrice (ex. os du crâne, sternum);



- Les os irréguliers. Ce sont les os qui ne rentrent dans aucun des groupes précédents (ex. les vertèbres).

Pour remplir leur fonction locomotive et de protection, les os doivent être résistants tout en gardant une certaine élasticité. Ces deux propriétés sont définies à la fois par leur architecture (formes, dimensions) et par la qualité du matériel osseux. Ces propriétés varient au cours de la vie d'un individu. A la naissance, la totalité des os (à l'exception de ceux du crâne) apparaissent d'abord sous forme d'une ébauche cartilagineuse qui se minéralise au fur et à mesure de la croissance du nouveau né. La masse et la structure osseuse augmente considérablement pendant l'adolescence, se stabilise plus ou moins à l'âge adulte puis se détériore après 50 ans, plus ou moins vite selon les individus.

1.2 L'os, un matériau composite multi-échelles

Depuis l'échelle moléculaire jusqu'à l'échelle anatomique, l'os présente plusieurs niveaux d'organisation lui permettant de répondre à ses différentes fonctions mécaniques, biologiques et chimiques [344, 69].

1

1.2.1 Macrostructure

A l'échelle de la macrostructure, les os sont composés de deux types de tissus : l'os cortical et l'os trabéculaire (ou os spongieux). L'os cortical forme la coque externe entourant la totalité des os (ex. diaphyse et épiphyses des os longs, coque externe des vertèbres ou du calcaneum). L'os trabéculaire est situé dans les épiphyses, à l'intérieur des os irréguliers et des os plats, en continuité de l'os cortical (Fig. 1.1a).

L'os cortical

L'os cortical ou compact est un matériau dur et dense de faible porosité formant la coque externe des os (Fig. 1.1b). Il représente la majorité du squelette (environ 80 %). L'os cortical n'est pas un matériau homogène. Il est constitué d'unités structurales élémentaires (ou BSU pour Bone Structural Units) appelées *ostéons* (Fig. 1.1d). Ces ostéons sont orientés approximativement dans la même direction que la contrainte qui s'exerce sur la pièce squelettique. Les ostéons sont principalement présents dans la partie centrale de l'épaisseur du tissu cortical. Sur les surfaces internes et externes de l'os cortical, on retrouve plutôt un ensemble de lamelles parallèles à la surface (Fig. 1.2).

L'os trabéculaire

L'os trabéculaire ou spongieux (environ 20 % du squelette) est principalement présent dans les extrémités des os longs (épiphyses et métaphyses) et dans les os irréguliers (ex. corps vertébraux) où il forme un système de travées irrégulières, les trabécules (Fig. 1.1a, 1.1c). Les travées osseuses, mesurant de 50 à 500 μm d'épaisseur, sont constituées de paquets lamellaires (voir § 1.2.2) et peuvent se présenter sous forme de poutres ou de plaques. Elles s'entrecroisent pour former une structure alvéolaire et s'orientent de façon privilégiée suivant les forces de pression et de traction exercées sur l'os. L'architecture de l'os est donc édifiée suivant les forces

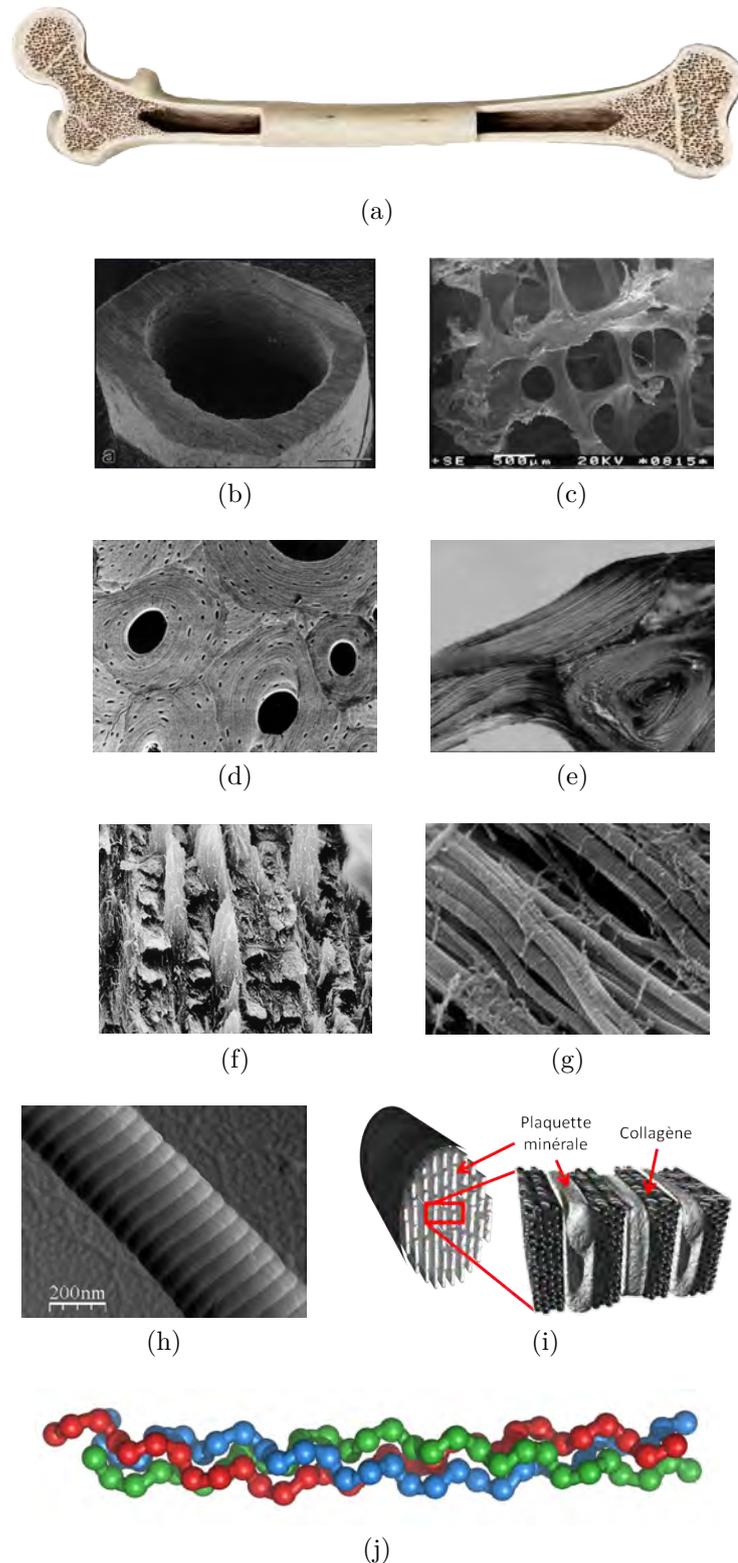


FIGURE 1.1: Différentes échelles de composition de la matrice osseuse – (a) schéma d'un os long; (b) os cortical de la diaphyse d'un os long; (c) os trabéculaire observé au MEB; (d) ostéons en lumière polarisées; (e) paquets lamellaires dans une travée osseuse en lumière polarisée; (f) lamelles osseuses observées au MEB sur un front de fracture [437]; (g) fibre de collagène déminéralisée observé au MEB [249]. Les fibres sont composées d'un paquet de fibrilles; (h) fibrille de collagène observée par AFM [275]; (i) modèle d'assemblage entre minéral et collagène dans une fibrille de collagène minéralisée [146]; (j) représentation d'une molécule de collagène avec ses trois chaînes α organisées en triple hélice.

mécaniques auxquelles celui-ci est soumis. D'un point de vue mécanique, l'os trabéculaire joue le rôle d'amortisseur, les paquets lamellaires dont sont composées les travées pouvant être comparés à des ressorts à lames. Les cavités intertrabéculaires, dont la taille varie entre 0,5 et 1 mm, permettent à l'os trabéculaire d'accueillir la moelle osseuse, productrice des cellules sanguines (Fig. 1.3). L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement dans le corps humain, se renouvelle environ cinq à six fois plus rapidement que l'os cortical. La connectivité des travées est importante chez le sujet jeune mais se dégrade avec l'âge, les travées se perforent et, dans les cas les plus sévères de dégradation osseuse, se réduisent à une structure filaire.

1.2.2 Microstructure

Dans l'os mature, les fibres de collagène minéralisées forment des plans de 3 à 7 μm d'épaisseur que l'on nomme lamelles osseuses. Ces lamelles se superposent à la manière du bois contreplaqué. Dans chacune de ces couches, les fibres de collagène minéralisées sont orientées de façon précise avec une variation d'angle entre les fibres de chaque lamelle (Fig. 1.1d). Cet arrangement donne l'aspect caractéristique de la texture osseuse observée en microscopie de polarisation où une lamelle sur deux apparaît biréfringente (Fig. 1.1d). Cet empilement de lamelles osseuses peut s'organiser de deux manières différentes. Dans l'os compact, les lamelles forment des couches concentriques autour d'un canal central pour former les *ostéons* ou *système de Havers*. Les ostéons représentent les unités structurales élémentaires de l'os cortical et sont composés de 3 à 8 lamelles. Le canal central, appelé canal de Havers, permet l'innervation de l'os ainsi que son irrigation *via* des vaisseaux sanguins. Il mesure environ 50 μm de diamètre et communique avec les canaux voisins par des canaux transverses (canaux de Volkman) (Fig. 1.2). Les ostéons apparaissent comme des cylindres de 200 à 250 μm de diamètre et de quelques millimètres de long [84]. Ils sont reliés entre eux par des lamelles interstitielles formées par les restes d'ostéons antérieurs, l'ensemble formant une structure compacte, hétérogène, anisotrope et viscoélastique. L'interface entre les ostéons et les lamelles interstitielles est appelée *ligne cémentante* dont les propriétés mécaniques sont encore méconnues. Dans l'os trabéculaire, les lamelles sont empilées de façon tangentielle à la surface de l'os et sont assimilables à des ostéons incomplets en arches ou à des ostéons déroulés. Elles forment ce que l'on appelle des paquets lamellaires mesurant environ 40 à 50 μm d'épaisseur. Ces paquets sont reliés entre eux par une ligne cémentante et pour créer des poutres ou des plaques appelées *travées* ou *trabécules* (Fig. 1.1e). Dans l'os non mature (os fœtal, réparation des cals de fracture, maladie de Paget...) la matrice osseuse a une texture anarchique dans laquelle les fibres de collagène ont une orientation aléatoire. Dans ce cas, on parle d'os fibreux non lamellaire ou de *woven bone*. Les propriétés biomécaniques de cet os sont moins bonnes que celles de l'os lamellaire.

1.2.3 Nanostructure

A l'échelle de la nanostructure, le tissu osseux peut être considéré comme un matériau composite constitué par une matrice organique dans laquelle viennent s'insérer des sels minéraux.

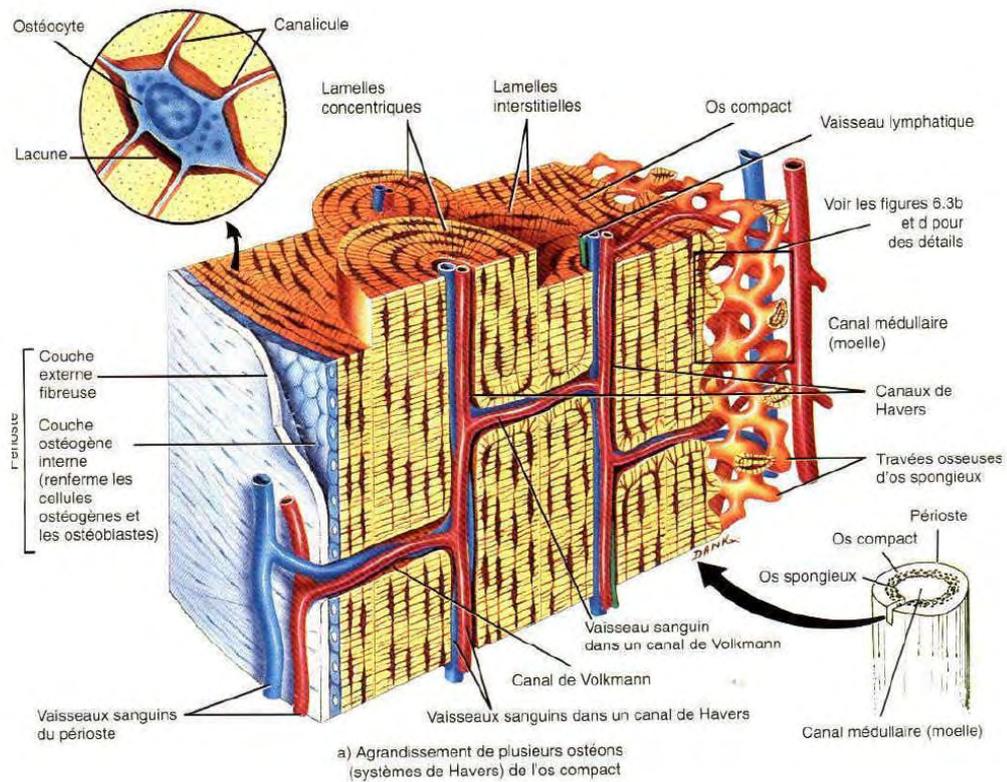


FIGURE 1.2: Structure lamellaire de l'os cortical, système Haversien [147]

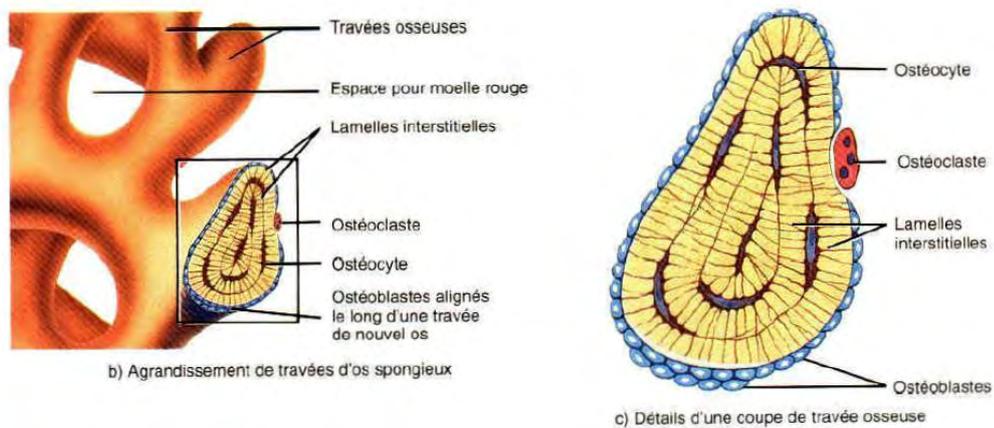


FIGURE 1.3: Structure lamellaire de l'os trabéculaire [147]

Phase minérale : l'hydroxyapatite

La phase minérale correspond à environ 50 % du volume et 75 % de la masse osseuse (sur extrait sec) [37, 357, 354, 355]. C'est elle qui donne à l'os sa rigidité. Les principaux constituants du minéral osseux sont le phosphate de calcium et le carbonate de calcium. Ces sels minéraux sont présents sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite (HA) $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ dont la taille est comprise entre 50 et 100 angströms. Les cristaux d'apatite sont impurs et contiennent de nombreuses substitutions d'éléments tel le fer, le sodium, le potassium, le chlore ou le fluor [221, 136]. Les cristaux d'apatite matures se présentent sous la forme de plaques de taille moyenne $50 \times 25 \times 3 \text{ nm}$. Toutefois leur taille est sujette à une grande variabilité puisque leurs dimensions peuvent varier de 15 à 150 nm et leur épaisseur de 1,5 à 4 nm [228, 459, 344, 361].

Phase organique : une trame de collagène

La matrice organique, également appelée *ostéoïde*, est composée de 90 % de collagène de type I et de protéines non-collagéniques [136, 438]. Celle-ci représente approximativement 50 % du volume de l'os et 25 % de son poids (sur extrait sec) et assure à l'os son élasticité. Le collagène est la molécule la plus abondante dans l'organisme. On la trouve dans le derme cutané et dans les tissus conjonctifs de l'ensemble des organes. Cette molécule est composée de trois chaînes disposées en triple hélice et mesure environ 300 nm de long pour 1,4 nm de diamètre. Chaque molécule de collagène de type I comporte deux chaînes identiques α_1 et une chaîne α_2 (Fig. 1.1j). Dans l'os, le collagène est synthétisé par des cellules osseuses appelées ostéoblastes. Ces molécules s'assemblent de façon périodique pour former les fibrilles ayant un diamètre de l'ordre de 100 nm. Elles sont liées entre elles par des ponts intermoléculaires appelés molécules de pontage ou *cross-links*. Dans les fibrilles, les molécules de collagène sont séparées de 40 nm. La période d'assemblage de ces molécules de 67 nm crée une striation caractéristique des fibrilles lors de l'observation de celles-ci en microscopie électronique à balayage (Fig. 1.1h) [438]. Les fibrilles de collagène s'assemblent également pour former les fibres de collagène ayant un diamètre de l'ordre de 10 μm . La phase organique contient également des protéines non-collagéniques qui représentent environ 10 % des protéines de la matrice osseuse. Plus de 200 protéines non-collagéniques ont été identifiées. Certaines sont synthétisées par les cellules osseuses (ostéoblastes), les autres sont véhiculées dans le sang et déposées dans l'os lors de sa formation.

Agencement de la nanostructure

D'après Fratzl et al. [125], les cristaux d'hydroxyapatite croissent essentiellement dans les espaces intermoléculaires des fibrilles de collagène. La plus grande dimension des cristaux est alignée selon l'axe des fibrilles de collagène. La forme, la localisation et la quantité de minéral extrafibrillaire restent méconnues et sujettes à controverses même si la présence de cristaux à la surface des fibrilles a été confirmée par des mesures AFM [371]. Plusieurs études ont permis d'observer que les fibrilles de collagène sont enrobées de cristaux d'hydroxyapatite de tailles et de formes variées. Ce minéral extrafibrillaire forme ce que l'on appelle la *substance amorphe* qui peut être considérée comme une sorte de « glue » dans laquelle baignent les fibres de collagène minéralisées (Fig. 1.4). Les fibres de collagène minéralisées présentent

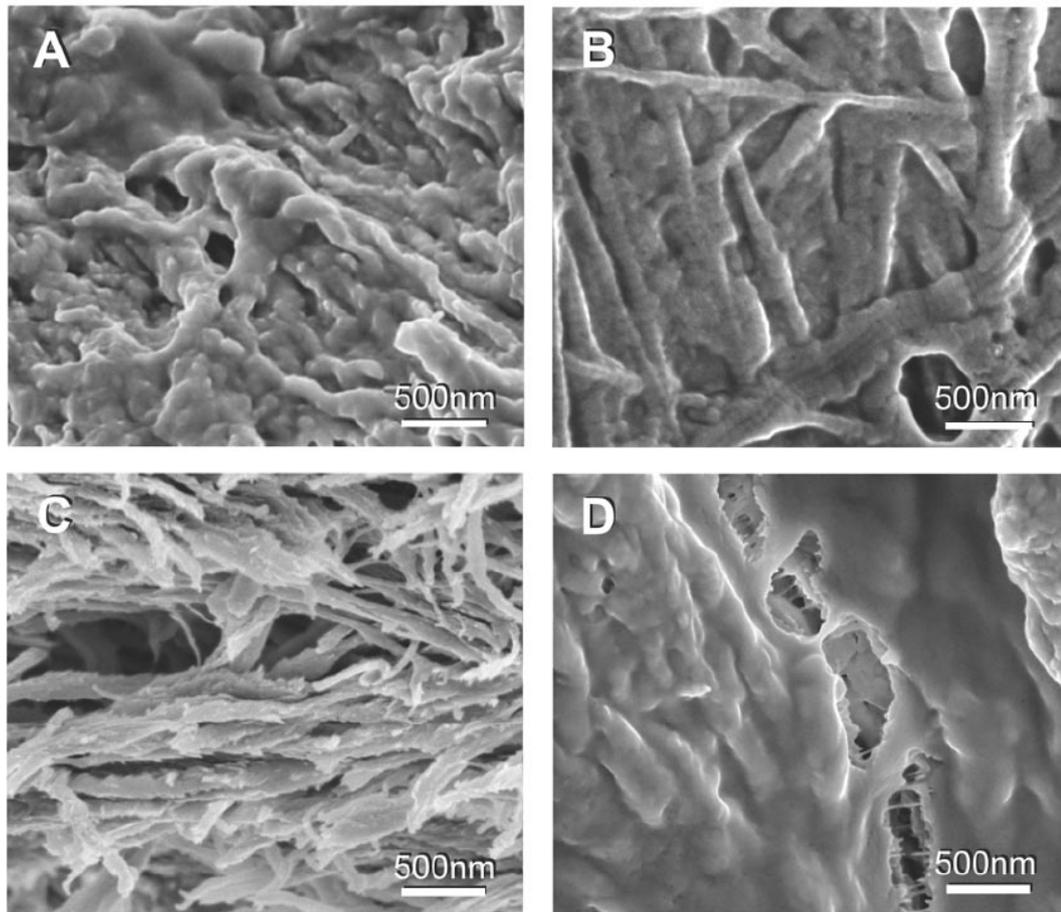


FIGURE 1.4: Observation de la nanostructure osseuse au microscope électronique à balayage. A) Fibres de collagène minéralisées baignant dans la substance amorphe pouvant être assimilée à une sorte de glue. B) Fibres de collagène non minéralisées montrant la périodicité caractéristique de 67 nm . C) Fibres de collagène minéralisées sans substance amorphe. D) Formation d'une microfissure dans une zone contenant une grande quantité de substance amorphe, cette glue semble résister à l'ouverture de la fissure [2]

un arrangement périodique de 67 nm , comme celui des fibrilles nues [165, 160, 214] (Fig. 1.1h). Pour obtenir la composition d'un os dit « frais », il faut ajouter de l'eau à hauteur de 25 % aux phases organique et minérale (en masse).

1.3 L'os, un matériau vivant

L'os est un matériau vivant en perpétuel renouvellement. Chaque année, chez l'adulte, environ 4 % de l'os cortical et 25 % de l'os trabéculaire sont renouvelés par un processus physiologique appelé remodelage osseux [235].

1.3.1 Les cellules osseuses

Mis à part les cellules de la moelle, on distingue principalement quatre types de cellules osseuses qui rentrent en jeu dans les mécanismes de modelage et de remodelage de l'os : les *ostéoclastes*, les *ostéoblastes*, les cellules bordantes et les

ostéocytes [192, 69, 70].

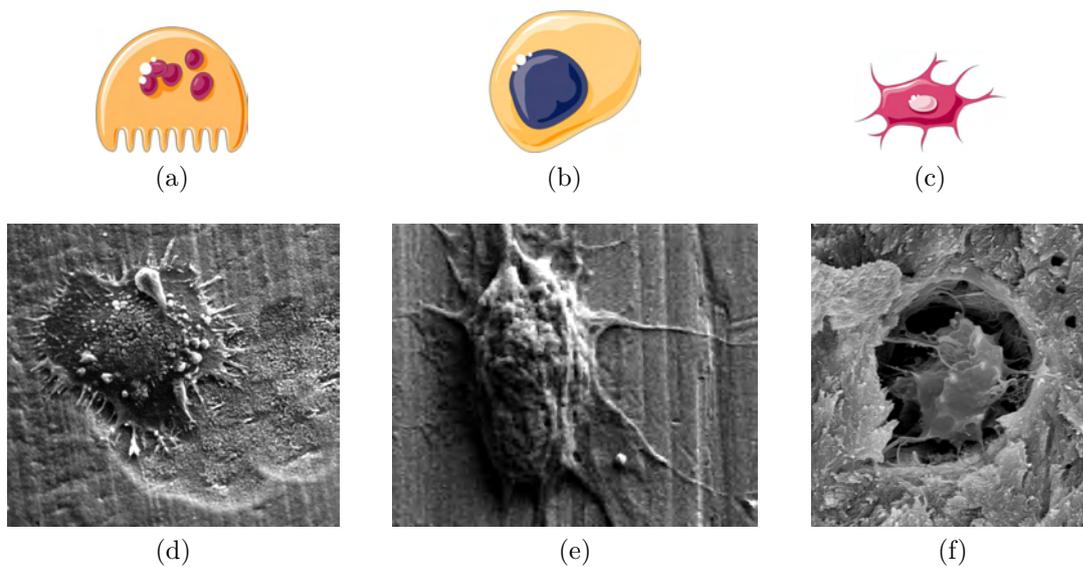


FIGURE 1.5: Représentation schématique des cellules osseuses : (a) Ostéoclaste, (b) Ostéoblaste et (c) Ostéocyte [12]. Cellules osseuses observées en microscopie électronique à balayage (MEB) : (d) Ostéoclaste [51], (e) Ostéoblaste [232] et (f) Ostéocyte [222]

1

Les ostéoclastes

Les *ostéoclastes* sont des cellules géantes multinucléées responsables de la résorption du tissu osseux (Fig. 1.5a et 1.5d). Elles peuvent contenir de 1 à plus de 50 noyaux pour une taille variant entre 20 et 150 μm . La forme de l'ostéoclaste est variable et il peut être aplati à la surface des travées osseuses ou globuleux lorsqu'il est hyperactif. Les ostéoclastes en contact avec le tissu osseux ont une apparence striée et la surface de contact est ondulée appelée *bordure plissée*. C'est cette surface ondulée qui sécrète les enzymes responsables de la résorption osseuse. Les ostéoclastes en phase de résorption se trouvent généralement dans des cavités à la surface des os appelées cavités de résorption ou lacunes de *Howship*. La résorption se déroule en deux phases. D'abord, les ostéoclastes commencent par décalcifier le tissu osseux puis ils digèrent la phase organique. Les ostéoclastes résorbent la matrice osseuse pendant environ trois semaines avant de disparaître par apoptose.

Les ostéoblastes

Les *ostéoblastes* ont pour rôle d'élaborer le tissu osseux immature (tissu ostéoïde) et de permettre sa calcification en élaborant des protéines initiant la cristallisation (Fig. 1.5b et 1.5e). Les ostéoblastes sont des cellules mononucléées qui travaillent toujours en groupe et qui forment un tapis cellulaire à la surface de l'os. À l'état actif, ces cellules sont de forme cuboïdale et mesurent de 15 à 30 μm d'épaisseur. Le tissu ostéoïde est composé de 90 % de collagène de type I et d'environ 10 % de protéines non-collagéniques. Lors de la synthèse du tissu ostéoïde, les ostéoblastes sécrètent des protéines collagéniques qui sont polymérisées en microfibrilles puis alignées dans une même direction de manière à former une lamelle où toutes les

fibres sont orientées dans la même direction. Lorsque l'épaisseur d'une lamelle a été déposée, les ostéoblastes modifient l'orientation des fibres de collagène pour élaborer une nouvelle lamelle. Pour assurer l'alignement des fibres, les ostéoblastes communiquent entre eux *via* des jonctions intercellulaires appelées *junction gap*, ce qui leur permet de fonctionner de façon synchrone. La minéralisation commence environ 10 jours après la formation du tissu ostéoïde et démarre à la jonction entre l'os minéralisé et l'ostéoïde nouvellement formé. Cette région est appelée *front de minéralisation*. La création du tissu ostéoïde par les ostéoblastes dure environ 120 jours. Au cours de cette formation, certains ostéoblastes sont emmurés dans le tissu osseux et se transforment en ostéocytes. À la fin de la synthèse de la matrice osseuse, 40 % des ostéoblastes se transforment en cellules bordantes, les autres meurent par apoptose.

Les cellules bordantes

Quand les ostéoblastes ne sont pas en phase de formation osseuse, ils s'allongent pour recouvrir la totalité des surfaces de l'os. Ils sont alors appelés *cellules bordantes*. Leur taille est de $1\ \mu\text{m}$ d'épaisseur pour $12\ \mu\text{m}$ de long et leur densité surfacique est d'environ $19\ \text{cellules}/\text{mm}$. Les cellules bordantes semblent pouvoir former de l'os sans qu'il n'y ait de résorption au préalable. Elles pourraient avoir un rôle dans l'homéostasie minérale ainsi que dans le processus d'adaptation de l'os aux contraintes mécaniques.

Les ostéocytes

Les *ostéocytes* sont des cellules structurales de l'os (Fig. 1.5c et 1.5f). Ce sont les cellules osseuses les plus abondantes présentes dans l'os mature puisqu'ils sont environ dix fois plus nombreux que les ostéoblastes. Les ostéocytes sont des cellules mononucléées dont le corps cellulaire est ovoïde et mesure 30 à $40\ \mu\text{m}$ de long pour 10 à $15\ \mu\text{m}$ d'épaisseur. Ces cellules sont d'anciens ostéoblastes restés piégés lors de la formation de la matrice osseuse. À l'intérieur d'un ostéon, ils sont reliés entre eux par un réseau de canalicules qui leur permettrait de communiquer entre eux. On suppose que les ostéocytes possèderaient des mécanorécepteurs et qu'ils agiraient comme des capteurs de la qualité osseuse [85, 83]. Ils seraient sensibles aux contraintes mécaniques ou aux flux de liquides biologiques contenus dans les canalicules. Leur disparition, par apoptose, pourrait représenter un signal permettant d'informer les cellules en surface (cellules bordantes) que la zone osseuse n'est plus fonctionnelle. Ainsi, les ostéocytes agiraient sur le remodelage osseux en détectant la présence de microdommages présents dans le tissu osseux [333].

1.3.2 Le modelage et le remodelage osseux

Le modelage osseux ou ostéogenèse

Le modelage osseux est un processus qui commence à partir du deuxième mois de fécondation jusqu'à la fin de la croissance [328, 70]. Le fœtus présente une ébauche cartilagineuse des os qui constituent une véritable « maquette » de son futur squelette. La transformation du modèle cartilagineux en os définitif se déroule en trois étapes étroitement imbriquées : l'ossification primaire, l'ossification secondaire et la croissance en longueur. Tout en continuant leur croissance pendant l'ossification

primaire, les ébauches cartilagineuses sont progressivement remplacées par de l'os fibreux à partir de points d'ossification spécifiques à chaque os. Pour les os longs, ces points d'ossification apparaissent d'abord au centre de la diaphyse puis dans chacune des épiphyses (Fig. 1.6). L'ossification primaire se déroule jusqu'à ce que la majorité de l'ébauche cartilagineuse soit ossifiée (hormis le cartilage de conjugaison et les surfaces articulaires). Suite à l'ossification primaire, les zones dans lesquelles le cartilage a été remplacé par de l'os fibreux subissent une ossification secondaire qui consiste à remplacer l'os fibreux par du tissu osseux lamellaire. La croissance en longueur des os long s'effectue grâce au développement du cartilage de croissance (ou de conjugaison) situé entre la diaphyse et les épiphyses. Le cartilage de croissance s'ossifie progressivement jusqu'à la fin de la puberté où la croissance en longueur des os se termine avec la fermeture de la plaque de croissance épiphysaire. La formation et la croissance des os courts sont identiques à celles des épiphyses des os longs, excepté que ceux-ci ne comportent pas de cartilage de croissance.

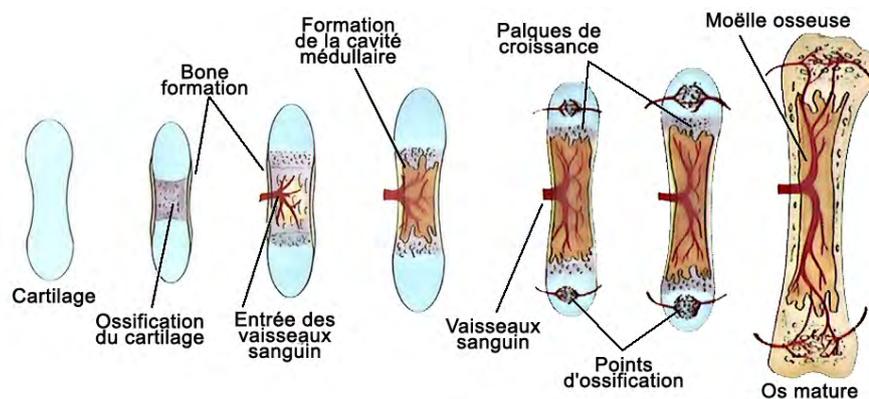


FIGURE 1.6: Cycle de croissance d'un os long [332]

Le remodelage osseux

Lors de la vie d'un individu, ses os subissent de nombreuses lésions microscopiques. Ces lésions peuvent être causées par des chocs plus ou moins violents ou par des mécanismes de fatigue. L'os est capable de réparer ces lésions et de se régénérer grâce à un système de maintenance performant, communément appelé *remodelage osseux*.

Le remodelage osseux consiste en une résorption et en une apposition locale d'os par une action couplée des ostéoclastes et des ostéoblastes dans les régions lésées. Ce processus permet une réparation des lésions microscopiques et la prévention de l'accumulation des lésions dues à la fatigue qui pourraient conduire à une fracture. Le remodelage permettrait également une adaptation du squelette aux contraintes extérieures et conduirait à une augmentation de la quantité osseuse dans les régions soumises à de forts chargements dans le but d'augmenter sa résistance mécanique (loi de Wolff) [444]. De nombreuses hypothèses permettent de considérer que les ostéocytes agiraient comme des cellules mécano-sensitives [85, 83]. Ceux-ci capteraient les signaux mécaniques et agiraient sur les cellules du remodelage (ostéoclastes et ostéoblastes) pour réparer le tissu osseux endommagé et réguler la masse osseuse. D'après Qui *et al.*, ce serait la mort ostéocytaire qui serait à l'origine du remodelage osseux [333]. Quoiqu'il en soit, le débat reste ouvert sur l'activité cellulaire

liée au remodelage osseux. Un processus de régulation hormonale détermine s'il est nécessaire de démarrer le remodelage et à quel moment. Ceci permet notamment de maintenir une concentration constante de calcium dans le sang.

Les étapes du remodelage osseux

Ostéoclastes et ostéoblastes sont regroupés en unités de remodelage (BMU - Basic Multicellular Unit). Un BMU comprend une dizaine d'ostéoclastes pour plusieurs centaines d'ostéoblastes. L'activité d'un BMU correspond à un cycle de remodelage et comprend quatre étapes principales : l'activation, la résorption, l'inversion et la formation. Les différentes étapes d'un cycle de remodelage se déroulent de la façon suivante (Fig. 1.7) :

- L'activation apparaît lorsqu'un signal chimique ou mécanique induit la formation d'ostéoclastes.
- La résorption de l'os lésé est ensuite initiée par les ostéoclastes. Les ostéoclastes résorbent un volume d'os de la forme d'un fossé creusé à la surface des os ou d'un tunnel (dans l'os compact) de l'ordre de 200 μm de diamètre. La vitesse de résorption des ostéoclastes est de l'ordre de 40 μm par jour.
- Une phase d'inversion conduit au remplacement des ostéoclastes par les ostéoblastes.
- La formation de l'os (ou ostéoformation) peut alors commencer. Les ostéoblastes colonisent la lacune de résorption et remplacent le tissu précédemment détruit en apposant une nouvelle matrice osseuse (ostéoïde). Lors de cette dernière phase, des ostéoclastes vont rester prisonniers dans la matrice nouvellement formée et deviendront des ostéocytes.

Chez l'homme, la phase de formation est beaucoup plus lente que la phase de résorption. La période de résorption dure environ trois semaines alors que la période de formation dure près de trois mois. Un cycle complet de remodelage est effectué en quatre mois environ. Chez un sujet en bonne santé, on estime qu'environ 1 % du squelette est renouvelé en permanence et que le squelette pourrait être totalement remplacé tous les 10 à 25 ans. L'ensemble des taux de résorption et de formation reste constant, permettant la conservation de la masse osseuse, mais le processus de remaniement n'est pas uniforme.

Le remodelage dans l'os cortical et trabéculaire

Le processus de remodelage est identique dans l'os cortical et trabéculaire. Il existe cependant des différences morphologiques dans l'organisation des BMU. Dans l'os cortical, les BMU se déplacent parallèlement aux canaux de Havers des ostéons adjacents (Fig. 1.7b). Les ostéoclastes résorbent le tissu osseux en créant un cône de résorption. Ils sont suivis par les ostéoblastes qui synthétisent la nouvelle matrice ostéoïde de manière à former un nouvel ostéon cylindrique. La matrice nouvellement formée sera minéralisée progressivement. Dans l'os trabéculaire le remodelage est un mécanisme de surface (Fig. 1.7b). Les ostéoclastes forment une lacune de résorption à la surface des travées. Cette lacune est ensuite comblée par la nouvelle matrice ostéoïde formée par les ostéoblastes. Comme dans l'os cortical, cette matrice est minéralisée progressivement. Bien que le processus soit le même entre les deux types de tissu, le nombre de BMU actifs est 20 fois supérieur dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical. Ainsi, chaque année, les BMU d'un homme adulte remplacent

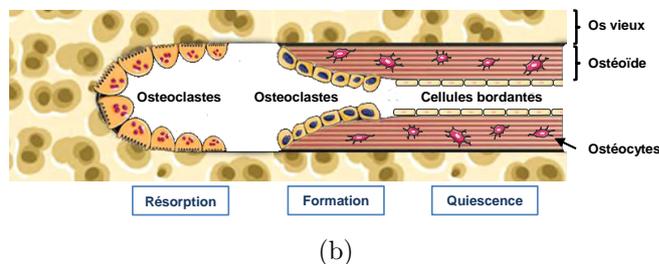
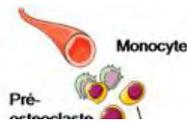


FIGURE 1.7: Le cycle du remodelage osseux (a) dans l'os trabéculaire et (b) dans l'os cortical [12]

environ 5 % de l'os cortical contre 25 % de l'os trabéculaire [235].

Une conséquence du remodelage : l'hétérogénéité de la minéralisation

L'os est un matériau vivant soumis à un remodelage permanent. Ce remodelage conduit à la formation de nouveaux ostéons qui apparaissent de manière non structurée dans le temps et l'espace. La minéralisation de ces ostéons étant progressive il en résulte une hétérogénéité dans le tissu osseux (Fig. 1.8).

Le degré de minéralisation, ou DMB pour Degree of Mineralization of Bone, correspond à la quantité de minéral rapporté au volume de la matrice osseuse, sans tenir compte du vide de la structure. Il est exprimé en gramme d'hydroxyapatite par centimètre cube d'os ($g.cm^{-3}$). Il peut varier du simple au double suivant l'âge du tissu (0,7 à 1,4 $g.cm^{-3}$ chez l'adulte [41]) et présente une répartition gaussienne de ses valeurs. En général, le contenu minéral varie avec l'âge, le sexe, les origines ethniques. Le degré de minéralisation et sa distribution à travers l'os peut être mesuré *ex vivo* par diverses méthodes dont la microradiographie quantitative, l'imagerie quantitative en électrons rétrodiffusés (quantitative back scattered electron imaging) ainsi que par des techniques de spectroscopie (fig. 1.9).

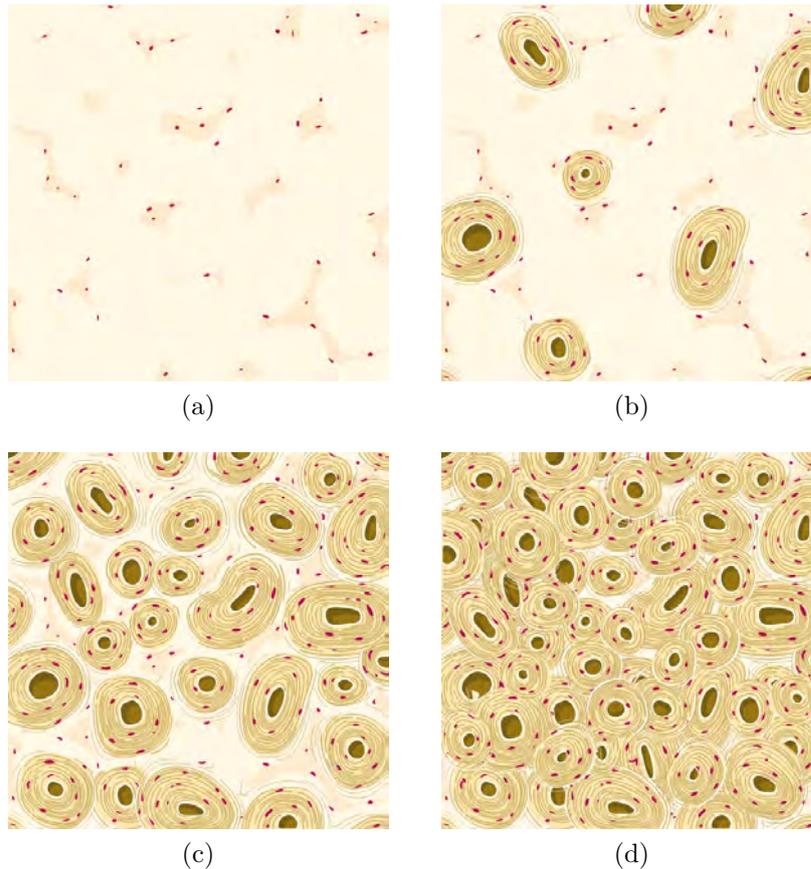


FIGURE 1.8: Séquence de remodelage dans le tissu osseux cortical avec apparition progressive des ostéons. La formation successive des ostéons fait du tissu osseux un matériaux hétérogène [12].

1.4 Altération du tissu osseux

Comme tous les matériaux, le tissu osseux est altéré à cause des sollicitations mécaniques qui lui sont appliquées. De plus, avec le temps, ses propriétés changent. À l'échelle microscopique, le principal signe de cette altération est l'apparition de microfissures dans le tissu osseux. À l'échelle macroscopique, on observe des modifications de la structure osseuse dues au vieillissement. Enfin, certaines maladies affectant l'os peuvent entraîner de fortes modifications et augmenter la fragilité osseuse et le risque de fracture.

1.4.1 Microfissures et microfractures dans le tissu osseux

Comme tous matériaux subissant une sollicitation mécanique répétée, le tissu osseux subit un endommagement qui se caractérise par l'apparition de microfissures [133]. Découvert par Frost dans les années 60 [129], l'importance des microfissures a longtemps été négligée. L'accumulation de ces microfissures induit une perte de continuité dans le tissu osseux et pourrait être à l'origine d'une diminution de la résistance mécanique de l'os [102, 338]. Toutefois, le rôle des microfissures sur la fragilité osseuse reste flou.

L'apparition de microfissures permet une dissipation d'énergie lors de sollicitations trop importantes appliquées au tissu osseux. Elles limiteraient l'apparition de

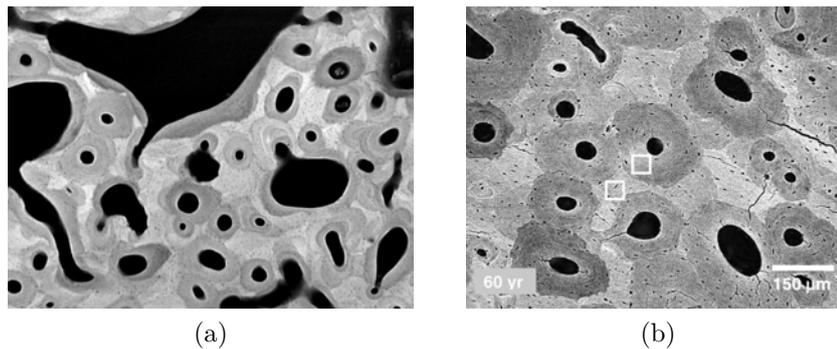


FIGURE 1.9: Variations du degré de minéralisation de l'os cortical. Les zones claires correspondent à un fort degré de minéralisation, les zones sombres à un plus faible degré de minéralisation ; Évaluation du DMB par (a) microradiographie quantitative par rayons X [38] ; (b) microscopie en électrons rétrodiffusés [348]

dommages plus importants comme les microfractures. Leur présence serait le signe d'une altération du tissu osseux et entraînerait le remodelage de la zone détériorée. En effet, les microfissures pourraient provoquer la rupture des canalicules et entraîner l'apoptose ostéocytaire qui elle-même déclencherait le processus de remodelage. Dans le tissu osseux sain, le nombre de microfissures est faible puisqu'elles sont rapidement résorbées lors du remodelage osseux. Le nombre de microfissures est généralement plus important chez la femme que chez l'homme [114, 374, 455].

1

Morphologie des microfissures

Dans le tissu osseux, les microdommages sont généralement classés en quatre familles (figure 1.10) : les microfissures linéaires, parallèles, croisées ou le micro-endommagement diffus [280]. Les microfissures linéaires sont généralement décrites comme ayant une forme plane dont l'épaisseur est de l'ordre du micron. La longueur et la largeur mesurent une centaine de microns mais présentent une très forte variabilité [396]. Les microfissures parallèles ou croisées sont constituées d'un assemblage de plusieurs cracks linéaires. Les dommages diffus sont supposés être formés par une multitude de fissures à une échelle inférieure. En effet, à l'instar des matériaux composites renforcés par fibres, l'endommagement diffus résulte probablement de la délamination de fibres de collagène minéralisées [418, 99].

Liens entre morphologie et type de sollicitation mécanique

La localisation, la taille et la morphologie des microfissures sont fortement corrélées avec les contraintes mécaniques auxquelles est soumis le tissu osseux [124, 431, 449]. L'os cortical en compression présenterait davantage de fissures linéaires isolées ou croisées alors qu'en traction, l'endommagement diffus serait majoritaire [49, 105]

Récemment, deux études ont montré que l'endommagement du tissu osseux était un phénomène hiérarchique et multiéchelles [396, 418] Les contraintes en tension agiraient sur la structure sublamellaire, les contraintes de compression sur la structure lamellaire et les contraintes de torsion à l'échelle des ostéons.

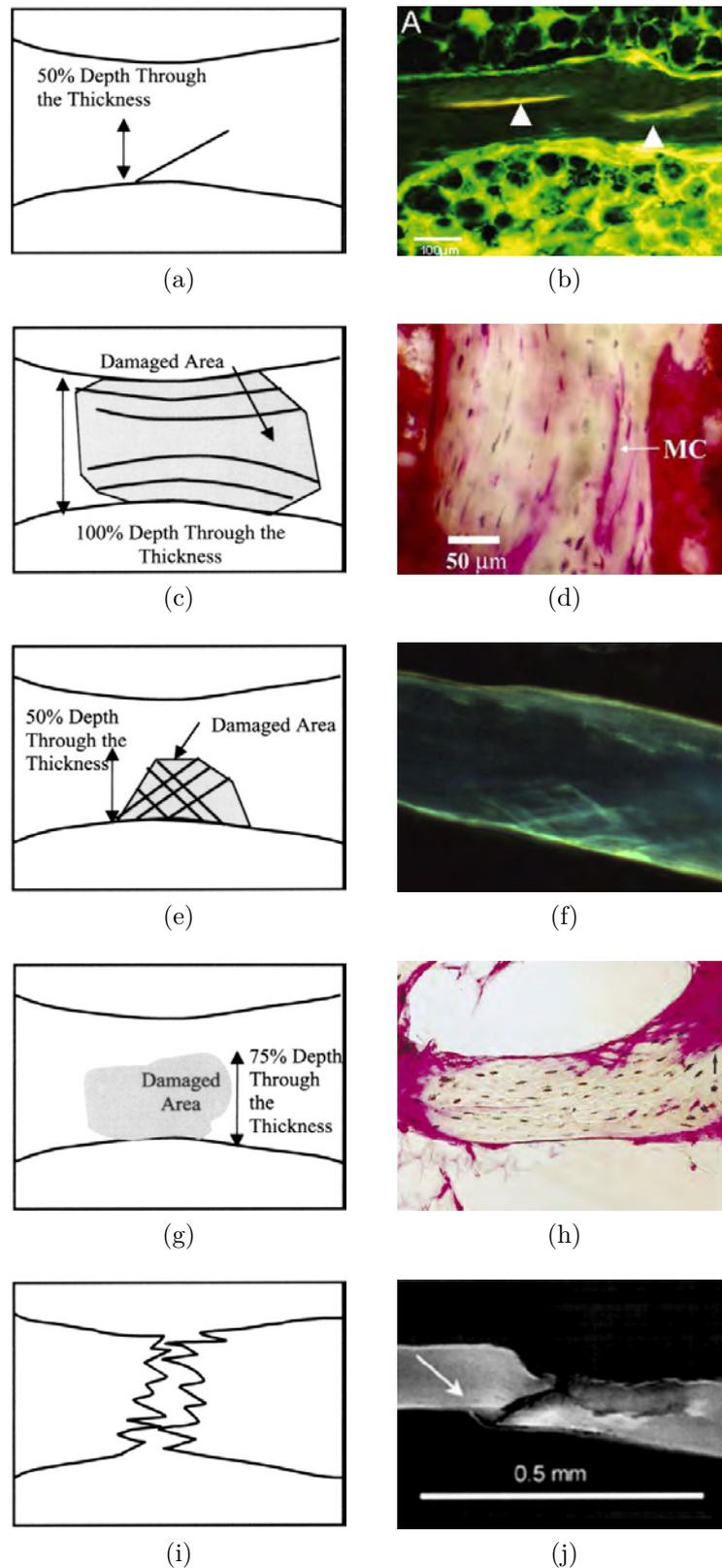


FIGURE 1.10: Morphologie du micro-endommagement présent dans l'os trabéculaire, représentation schématique [281] et observation histologique – (a) - (b) microfissure linéaire [11]; (c) - (d) microfissures parallèles [418]; (e) - (f) microfissures croisées (source H. Follet); (g) - (h) micro-endommagement diffus [115]; (i) - (j) microfracture d'une travée osseuse [281].

Microfractures

Dans l'os trabéculaire, il est important de différencier les microfissures, présentes dans le tissu osseux, des microfractures. Ces microfractures, d'une longueur de l'ordre du millimètre, surviennent soit à la suite d'un choc ou d'une forte contrainte, soit par propagation de microfissures existantes. Elle conduisent généralement à la rupture complète des travées. Si les deux parties de la travée cassée restent en contact, la travée est réparée par un microcal osseux [72]. Dans le cas contraire, les deux morceaux sont généralement résorbés avec le temps [133, 113].

1.4.2 Vieillessement

Évolution de la masse osseuse avec l'âge [318]

Le capital osseux est déterminé pour 45 à 60 % par l'hérédité. De la naissance à l'âge de 18-20 ans, la masse osseuse se constitue progressivement, jusqu'à une quantité maximale que l'on appelle le pic de masse osseuse. En dehors des facteurs génétiques, les facteurs nutritionnels et environnementaux jouent un rôle important dans l'acquisition de ce capital osseux ainsi que dans son maintien au cours de la vie [209]. D'un point de vue nutritionnel, les apports en calcium et en vitamine D, issus d'une alimentation équilibrée, permettent une augmentation de la masse osseuse alors que la consommation de toxiques tels que l'alcool, le tabac ou les stéroïdes entraîne une diminution de celle-ci. L'environnement joue également un rôle important dans l'acquisition du capital osseux. La pratique d'exercices physiques réguliers pendant l'enfance et l'adolescence (jusqu'à la fin de la croissance osseuse) permet de maximiser le pic de masse osseuse. Une fois le pic de masse osseuse atteint, le capital osseux reste stable pendant une dizaine ou une quinzaine d'années précédant une phase de perte osseuse inévitable et normale. La masse osseuse décline alors au rythme de 0,1 à 0,3 % par an. Ce déclin est attribué au vieillissement cellulaire, notamment des ostéoblastes, ce qui entraîne une balance négative du remodelage osseux. Après 50 ans, la ménopause chez la femme, et les anomalies liées au vieillissement chez les deux sexes, sont ensuite responsables d'une accélération de la perte osseuse.

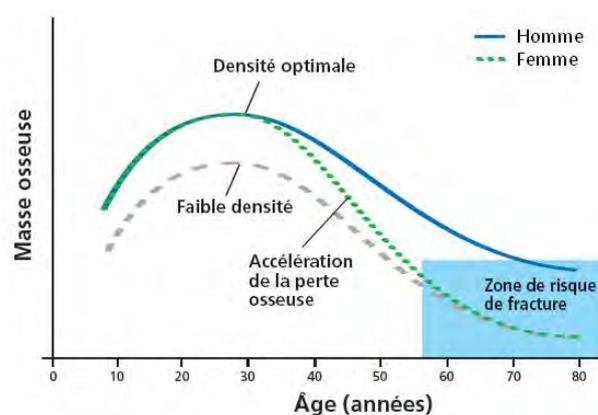


FIGURE 1.11: Évolution du capital osseux en fonction de l'âge et du sexe

Composition chimique et propriétés mécaniques

La composition du tissu osseux (densité, contenu minéral et organique...) ainsi que son élasticité ne montrent pas de variation significative lors du vieillissement [100, 456, 348, 179]. En revanche, certaines propriétés du collagène (connexions intermoléculaires, orientation des fibres de collagène) et ses interactions avec les autres constituants sont modifiées lors du vieillissement et pourraient conduire à un affaiblissement de la ténacité du tissu osseux [307, 456, 457, 428, 309]. On observe également une diminution de la teneur en eau qui pourrait participer à la diminution de la ténacité [307, 308].

Augmentation de la porosité et modification de l'architecture osseuse

L'augmentation de la porosité osseuse due au vieillissement est l'une des principales causes de la diminution des propriétés mécaniques de l'os. Chez un sujet jeune (20 ans), la porosité de l'os cortical fémoral est en moyenne de 2,5 % alors que pour un sujet âgé (90 ans) elle peut atteindre 10 % chez l'homme et 25 % chez la femme [81]. De la même manière, la porosité trabéculaire augmente avec l'âge. Au niveau de la tête fémorale, du tibia et de la région supérieure du calcaneum la porosité passe de 70 % autour de 30 ans à près de 80 % chez le sujet âgé (80 - 85 ans) (Figure 1.12). La porosité vertébrale passe elle de 90 % à 93 % et celle de la crête iliaque passe de 86 % à 90 % pour les mêmes âges [389, 365, 101].

Les changements relatifs au vieillissement ont également une influence sur la géométrie des os. Avec l'âge, la résistance mécanique du tissu osseux diminue en raison des modifications de la matrice osseuse et de l'augmentation de la porosité, ce qui entraîne une redistribution de l'os cortical et trabéculaire pour tenter de préserver la résistance mécanique des os. Ces modifications conduisent à une augmentation du diamètre des os longs et à une diminution de l'épaisseur corticale (résorption endostale et apposition périostale) pour conserver une résistance à la flexion et à la torsion malgré la perte osseuse [29, 350, 362, 380, 47]. Dans l'os trabéculaire, l'augmentation de la porosité est associée à une modification de la microarchitecture. La morphologie des travées de type plaque évolue vers le type poutre (phénomène de perforation des plaques). On observe également un amincissement des travées ainsi que la résorption irréversible des travées les moins sollicitées mécaniquement. Ainsi, dans l'os trabéculaire vertébral, l'augmentation de la porosité est principalement due à une disparition importante du nombre de travées horizontales qui sont peu sollicitées lors des chargements physiologiques. La résistance à des contraintes d'amplitude et de direction non-physiologiques en est alors fortement diminuée [389, 350].

Évolution du micro-endommagement avec l'âge

La densité de microfissures augmente de façon exponentielle avec l'âge aussi bien dans le tissu cortical [455, 304, 303, 374] que dans le tissu trabéculaire fémoral [115, 116] et vertébral [439, 11, 121]. La quantité de microfissures mesurée par histologie varie entre 0,1 fissures par mm^2 pour une personne jeune et 10 fissures par mm^2 chez les personnes âgées [286, 456, 116, 374, 310]. Il semblerait que les microfissures augmentent avec l'âge dans le compartiment cortical de la tête du fémur où les fractures ostéoporotiques surviennent [373]. Le lien entre la porosité osseuse et la densité de fissure est faible. On reporte une corrélation variable dans l'os cortical ($r = 0,3$ à $r = 0,9$) [303, 456] et dans l'os trabéculaire ($r = 0,4$ à $r = 0,8$)

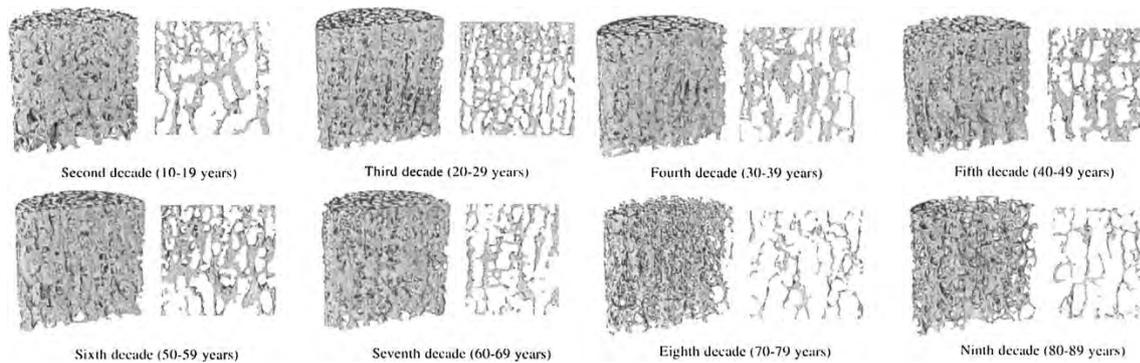


FIGURE 1.12: Évolution de la microarchitecture trabéculaire tibiale avec l'âge [101]

[449, 11, 121, 439]. L'apparition de microfissures serait probablement plus liée aux propriétés tissulaires et à la microarchitecture qu'à la quantité osseuse [11, 430]. Les modifications microarchitecturales de l'os trabéculaire dues au vieillissement entraîneraient une augmentation moyenne des contraintes de cisaillement présentes dans le tissu osseux, ce qui pourrait causer une augmentation de la densité de fissures linéaires [296, 303]. Enfin, la morphologie du micro-endommagement osseux évolue pendant le vieillissement. Les sujets jeunes présentent plutôt des microdommages diffus alors que chez les personnes âgées les microfissures linéaires sont plus courantes [98, 99]. Ainsi, deux hypothèses sont associées à l'augmentation des microfissures dans le tissu osseux avec l'âge : l'évolution des propriétés du tissu osseux entraînerait une apparition de microfissures accrue et/ou un dérèglement du remodelage osseux conduirait à une diminution de la résorption des microdommages.

1

1.4.3 Les maladies de l'os

La pathologie osseuse la plus connue est sans conteste l'ostéoporose mais d'autres maladies affectent le tissu osseux et sa résistance mécanique. Parmi ces pathologies, on distingue celles entraînant une synthèse anormale de collagène (Ostéogénèse imparfaite ou maladie des os de verre, maladie de Paget), les maladies responsables d'une densité minérale anormale (ostéomalacie, fluorose) et les maladies à l'origine d'un remodelage anormalement élevé (ostéoporose, hyperparathyroïdisme, hyperthyroïdisme) ou anormalement faible (ostéopétrose, pycnodysostose). Ces maladies jouent sur la balance résorption-formation du remodelage et dégradent la résistance mécanique des os en les rendant soit trop mous, soit trop fragiles.

L'ostéoporose

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ostéoporose est considérée comme le second problème de santé publique derrière les maladies cardiovasculaires. Elle définit l'ostéoporose comme « une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture ».

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier trois grands facteurs de risques de la pathologie ostéoporotique. Ces risques peuvent être d'ordre génétique, nutritionnel ou environnemental. Ils sont diversement impliqués selon les âges de la vie puisqu'ils sont liés au capital osseux acquis d'une part, et au rythme de diminution de ce capital d'autre part. Si la diminution est régulière chez l'homme, à raison de

0.5 % par ans, il n'en va pas de même chez la femme. Au moment de la ménopause, une accélération de la perte osseuse se produit (3 à 5 % pendant 2 à 3 ans environ puis 1 à 2 % pendant les 5 à 10 ans suivants) avant de se stabiliser entre 0.5 et 1 % par ans. Cette perte osseuse *post-ménopausique* est due à un emballement de l'activité des ostéoclastes en rapport avec la baisse du taux d'œstrogènes du fait de la ménopause. Ainsi, une femme va perdre entre 30 et 50 % de sa masse osseuse (selon le site squelettique) après la ménopause contre 25 % environ pour un homme [287, 233]. L'ostéoporose surviendra chez l'individu dont le capital osseux de départ est trop faible ou si la perte osseuse est trop rapide [265]. Si la perte osseuse est un processus « normal » lié au vieillissement, l'ostéoporose entraîne une perte osseuse beaucoup plus rapide et sévère que lors du processus physiologique. Cette maladie est le résultat d'une balance exagérément négative entre résorption et formation de tissu osseux lors du remodelage. Une quantité importante du tissu résorbé n'est pas remplacée ce qui entraîne une forte augmentation de la porosité des os et une diminution des épaisseurs corticales [71]. La perte osseuse apparaît plus tôt (dès 40 ans) et elle est plus rapide dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical puisque le taux de remodelage y est plus élevé. La porosité d'un os trabéculaire ostéoporotique peut dépasser 95 %. La microarchitecture est alors fortement altérée et le comportement mécanique de l'os est détérioré (figure 1.13). L'os est alors bien moins résistant aux sollicitations non-physiologiques (chocs, fortes contraintes, fatigue mécanique) et il est plus facilement sujet à la rupture [97]. Dans une étude de 2003, van Rietbergen *et al.* ont montré par simulation éléments finis que les déformations locales sont de 60 à 70 % plus importantes et moins uniformément réparties dans une tête fémorale ostéoporotiques que dans un os sain [413].

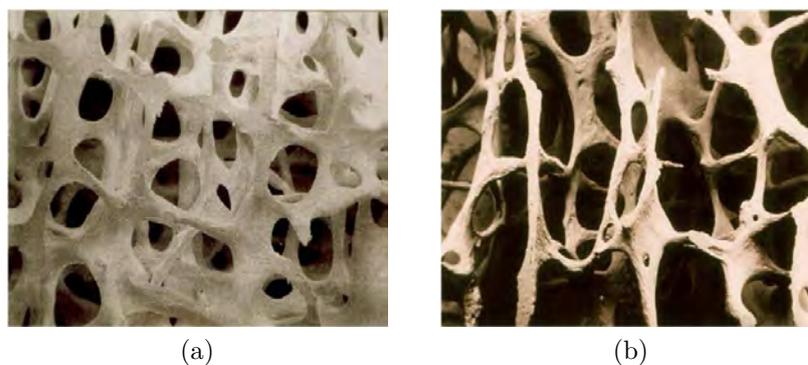


FIGURE 1.13: Os trabéculaire (a) normal; (b) ostéoporotique

Les trois principaux sites de fracture sont le col du fémur, le poignet et les vertèbres. Du fait de l'allongement de l'espérance de vie, l'ostéoporose devient un problème de santé publique. Aujourd'hui, l'ostéoporose touche 3 millions de femmes ménopausées en France. Cette maladie est responsable de 150 000 fractures par an. Ces fractures particulièrement handicapantes entraînent une perte d'autonomie pour la moitié des victimes et 20 à 30 % d'entre elles meurent dans l'année qui suit la fracture. Au cours de leur vie, une femme sur deux et un homme sur cinq seront victimes d'une fracture par fragilité due à l'ostéoporose. Afin de limiter les risques d'ostéoporose, l'OMS recommande d'éviter la sédentarité et de pratiquer une activité physique régulière, d'adopter un régime alimentaire équilibré qui apporte au moins 800 à 1 500 mg de calcium par jour à l'enfant et à l'adulte, de renoncer à fumer et de modérer sa consommation d'alcool.

Autres maladies affectant la résistance osseuse

En dehors de l'ostéoporose, le cancer est la maladie osseuse la plus fréquente. Le cancer de l'os primitif reste assez rare. Il s'agit principalement de l'*ostéosarcome* qui concerne essentiellement les os longs (environ 200 cas par an en France) et du *sarcome d'Ewing* qui touche préférentiellement les os plats chez l'enfant (2 à 3 nouveaux cas en France par million d'enfant de moins de 15 ans). Les cancers secondaires issus de métastases sont les plus courants [188]. Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreuses tumeurs solides (sein, prostate, thyroïde, reins et bronches). Ces métastases osseuses sont très souvent ostéolytiques (destruction osseuse importante) et parfois ostéocondensantes (excès de formation osseuse). Ces deux phénomènes résultent d'une stimulation par les cellules métastatiques de l'activité des cellules du remodelage. Elles sont responsables de complications telles que des fractures ou une hypercalcémie [79]. Les diabètes de type I et II peuvent affecter les os de diverses manières. Le diabète de type I est associé à une diminution de la densité minérale osseuse, le diabète de type II à une augmentation de celle-ci. Dans les deux cas, les diabétiques présentent une fréquence de fractures plus élevée que la normale [379].

1

1.5 Le concept de *Qualité Osseuse*

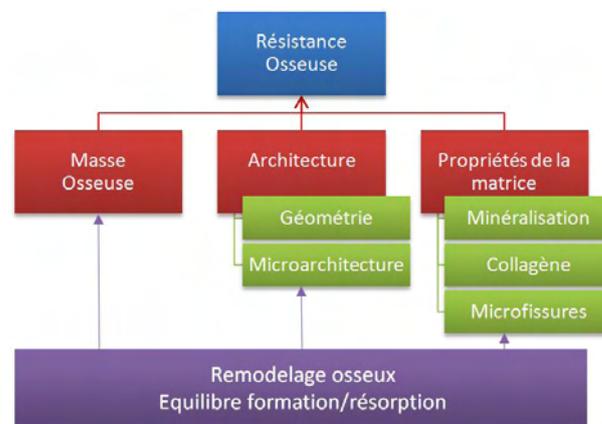


FIGURE 1.14: Déterminants de la résistance mécanique osseuse

L'os doit être à la fois rigide et flexible. Sa rigidité doit lui permettre de résister à la déformation et de supporter les efforts qui lui sont appliqués. Sa flexibilité est nécessaire pour absorber l'énergie de déformation à laquelle il est soumis et limiter ainsi l'apparition et la propagation de fissures. Si l'os est trop fragile (au sens de la mécanique), l'énergie qui lui est imposée serait dissipée par fracture. À l'inverse, si l'os est trop ductile, sous contraintes, celui-ci se déformera au delà de sa résistance à la fracture [381]. Ainsi, la capacité de l'os à résister à la fracture dépend de plusieurs paramètres regroupés sous le terme de *qualité osseuse*. La qualité osseuse regroupe la quantité d'os (i.e. masse), la distribution spatiale du tissu osseux (i.e. forme et microarchitecture) et les propriétés intrinsèques du tissu osseux (fig. 1.14) [91, 46]. Les propriétés intrinsèques regroupent les propriétés des constituants de l'os (phases collagénique et minérale) ainsi que la présence éventuelle de micro-endommagement (microfissures et microfractures).

Ces propriétés sont influencées par le remodelage osseux. Le remodelage joue un rôle non seulement sur les propriétés du tissu osseux à travers l'organisation de la nanostructure (orientation des fibres de collagène, du degré de minéralisation, de la résorption des microfissures. . .) mais également sur l'organisation de la macro- et la microstructure osseuse (forme générale des os, microarchitecture trabéculaire) et la quantité d'os (équilibre entre formation et résorption). Par conséquent, les maladies de l'os et leurs traitements, ayant un impact sur le remodelage osseux, jouent un rôle primordial dans la résistance osseuse.

1.6 Conclusion

L'os est un matériau composite complexe. Sa structure multiéchelle en font un matériau à la fois léger et résistant. C'est également un matériau vivant en perpétuel renouvellement grâce au processus de remodelage. Comme tous les tissus vivants, les propriétés de l'os peuvent être altérées à cause de pathologies telles l'ostéoporose ou le vieillissement physiologique. Cette altération conduit à une modification dans la composition, la nano-, la micro- et la macrostructure de l'os et à l'apparition de micro-endommagement au sein du tissu osseux. L'implication de ces modifications sur le comportement mécanique de l'os est encore méconnue et doit être étudiée pour comprendre, prévenir, diagnostiquer et traiter les mécanismes de la fragilité osseuse.



Sommaire

- 2.1 Préparation d'échantillons osseux pour un essai mécanique
- 2.2 Conditions d'essai
- 2.3 Méthodes de caractérisation mécanique de l'os trabéculaire
- 2.4 Propriétés mécaniques de l'os trabéculaire : du cristal à la macrostructure
- 2.5 Microfissures et propriétés mécaniques de l'os
- 2.6 Conclusion

Comportement mécanique de l'os trabéculaire

Ici, ce sont les exigences des mécaniciens qui s'expriment. Mais quel est l'homme moderne qui ne se sent pas, sinon cerné, du moins concerné par la mécanique ?

Hubert CURIEN, Élasticité et plasticité, 1991.

LA CONNAISSANCE des propriétés mécaniques de l'os est essentielle pour comprendre les problèmes tels que les fractures osseuses liées à l'âge ou le descellement de prothèses. Depuis plusieurs années, les chercheurs ont tenté, aussi bien expérimentalement que de manière analytique, de relier les propriétés mécaniques de l'os (module de Young, contrainte à rupture...) aux propriétés physiques de l'os (densité osseuse, paramètres d'architecture, degré de minéralisation...). Comme nous l'avons vu au chapitre 1, l'os est un matériaux composite multi-échelles très complexe. Comme dans tous les tissus vivants, sa composition est variable d'un individu à l'autre et ses propriétés changent en fonction de l'environnement mécanique, de l'âge, de maladies, des apports nutritionnels et de bien d'autres facteurs. Ceci rend très délicat la caractérisation de ses propriétés mécaniques.

Avant de s'intéresser aux propriétés mécaniques de l'os, il est important de rappeler quelles sont les précautions à prendre quant à la préparation des échantillons osseux et aux conditions dans lesquelles les essais mécaniques doivent être conduits. Après un bref rappel des méthodes de caractérisation mécanique de l'os trabéculaire, nous ferons un tour de la littérature pour voir comment a été décrit le comportement mécanique de l'os trabéculaire et de ses constituants à différentes échelles.

2.1 Préparation d'échantillons osseux pour un essai mécanique

L'os est un matériau biologique complexe. Ses propriétés dépendent du milieu physiologique dans lequel il se trouve. Pour recréer les conditions de fonctionnement *in vivo*, certaines précautions sont à prendre pendant la préparation et lors de la conservation des échantillons d'os spongieux.

2.1.1 Conservation

Il est important qu'entre le moment du prélèvement et celui des mesures, les propriétés mécaniques de l'os soient préservées afin que les résultats obtenus *in vitro* soient aussi fidèles que possible à la réalité *in vivo*. Pour cela, plusieurs méthodes de conservation ont été testées sur le tissu osseux : la conservation dans l'éthanol, la congélation, la lyophilisation et la stérilisation par rayonnement gamma.

Fixation et inclusion

D'après Linde et al. [245], la conservation d'un échantillon d'os spongieux dans de l'éthanol n'entraîne pas de modifications significatives des propriétés mécaniques apparentes de l'os spongieux mesurées par chargement quasi-statique, et ceci jusqu'à une durée de 100 jours. De même, Currey *et al.* [94] ont montré que la fixation d'échantillons au formaldéhyde n'affectait que très peu les propriétés mécaniques quasi-statiques apparentes de l'os de bovin mais qu'elle conduisait à une diminution de ses propriétés dans le cas d'essais dynamiques. D'autres études ont montré que la fixation n'était pas appropriée avant essai mécanique puisque celle-ci entraîne une dégradation dans la structure de la matrice organique (cross-linkage) ce qui conduit à une altération des propriétés mécaniques [442, 94, 319]. À l'échelle tissulaire, la déshydratation dans l'alcool augmente significativement les propriétés mécaniques (augmentation de 10 % de la dureté de contact et de 15 à 20 % du module élastique mesuré par nanoindentation [95, 104]. De même, l'inclusion en résine augmente les propriétés mécaniques mesurées par indentation [63, 277, 95]. Malheureusement, il n'est parfois pas possible de s'affranchir de ce procédé d'inclusion pour mesurer les propriétés mécaniques du tissu osseux, notamment en ce qui concerne l'os trabéculaire. Ainsi, puisqu'il existe des interactions entre la fixation et l'inclusion des échantillons avec leurs propriétés mécaniques et il convient d'être prudent quant à l'analyse des propriétés mécaniques mesurées sur des tissus osseux fixés.

Congélation

La congélation est l'une des méthodes les plus simples pour une conservation à long terme. Pelker et al. [329] n'ont détecté aucune modification significative de la contrainte ou de la rigidité en torsion pour des échantillons d'os spongieux congelés à

$-20^{\circ}C$ ou à $-70^{\circ}C$ pendant 14 jours. De même, Linde et Sørensen [245] n'ont détecté aucune différence sur la raideur d'échantillons d'os spongieux conservés congelés à $-20^{\circ}C$ pendant 100 jours, ni pour des échantillons décongelés puis recongelés cinq fois successivement. Une autre étude plus récente [196] a montré que, après cinq cycles de congélation-décongélation, il n'y avait aucune différence de raideur et de charge maximale mesurées par indentation sur des échantillons hydratés en solution saline. Plusieurs études ont montré que le tissu osseux pouvait être conservé jusqu'à 8 mois sans dégradation majeure de ses propriétés mécaniques [324, 352].

Déshydratation et lyophilisation

Currey a montré que les propriétés de l'os n'étaient pas modifiées après une déshydratation à l'air puis une réhydratation [89]. Il n'existe cependant aucune étude concernant d'éventuels changements dans les propriétés d'un échantillon maintenu déshydraté pendant une longue période. Pourtant, il paraît assez évident qu'une déshydratation prolongée entraîne des modifications importantes du tissu osseux. La lyophilisation est une déshydratation par sublimation à basse température et sous vide. Elle autorise une conservation à long terme. La transition du produit de l'état congelé à l'état déshydraté, en l'absence d'une forte proportion d'eau liquide, réduit les possibilités de développement des réactions d'altération et permet de conserver une activité biologique. Un autre avantage majeur de la lyophilisation repose sur la capacité du produit lyophilisé à se réhydrater instantanément. En contrepartie, la lyophilisation est un procédé très onéreux. La lyophilisation seule n'entraînerait pas de modification significative de la contrainte de compression obtenue sur des échantillons de tibias et de fémurs humains [80].

Stérilisation

La stérilisation par rayonnement gamma consiste à exposer les échantillons osseux à des rayonnements ionisants afin de réduire le nombre de micro-organismes qu'ils contiennent. La radio-stérilisation induit une différence significative des propriétés mécaniques de l'os pour une irradiation à 6 Mrads [8]. En revanche, pour des échantillons lyophilisés et radio-stérilisés à 2,5 Mrads, la contrainte maximale de compression n'est pas significativement différente de celle obtenue pour des échantillons d'os spongieux décongelés [276]. D'après Vastel *et al.*, une irradiation à une dose de 30 kGy entraînerait peu de détérioration du tissu osseux (mesures ultrasonores) [419].

2.1.2 Géométrie

Les os ne pouvant pas toujours être testés entièrement, le prélèvement d'un échantillon osseux est très souvent nécessaire. Les pièces osseuses sont découpées à l'aide d'appareils de découpe de précision qui limite l'échauffement et les contraintes exercées sur celles-ci. Les scies à lame diamantée (type IsoMet, Buelher, Lake Buff, IL, USA) offrent de bons résultats. Pour un échantillon cylindrique, Odgaard et Linde [313] préconisent un diamètre D minimal de 5 mm pour un essai en compression d'os spongieux. La longueur L de l'échantillon devant également être supérieure à 5 mm pour assurer les propriétés de continuité de la structure de l'os trabéculaire [55]. Plusieurs études ont évalué l'influence de la géométrie des échantillons d'os spongieux [201, 242] sur le calcul des propriétés mécaniques de l'os. Il en ressort que

pour des échantillons cubiques et cylindriques de rapport $L/D = 1$, la différence n'est pas significative mais elle le devient lorsque $L/D = 2$ [201, 453]. Les géométries d'échantillons les plus couramment utilisés sont des cubes de 6 à 8 mm de côté, permettant l'étude des propriétés élastiques dans trois directions perpendiculaires, et des cylindres ayant un rapport L/D de 1 ou 1,5 et un diamètre compris entre 6 et 8 mm.

2.2 Conditions d'essai

Les propriétés mécaniques de l'os dépendent fortement de l'environnement auquel il est soumis. Ainsi, pour obtenir le comportement de l'os le plus proche possible de celui rencontré *in vivo*, il est nécessaire de prendre quelques précautions pour se rapprocher au mieux des conditions physiologiques.

2.2.1 Hydratation des échantillons

D'après Turner et Burr [403], tester mécaniquement l'os hydraté permet de se rapprocher des conditions réelles *in vivo*. L'enlèvement mécanique ou chimique de la moelle osseuse a un effet déshydratant sur le tissu trabéculaire et modifie ses propriétés mécaniques [399]. Même si les échantillons sont réhydratés avant essai mécanique, il pourrait y avoir des différences significatives avec des échantillons non dégraissés. Une étude de Linde et Sørensen [245], dégraisser des échantillons à l'aide d'un jet d'air et d'un bain d'éthanol entraîne une augmentation de 30 % du module de Young et une diminution de 50 % de l'énergie dissipée au cours du test à cause de la déshydratation. Pour Townsend et al. [399], les travées sèches ont une raideur supérieure de 25 % par rapport à celles du tissu hydraté. Des essais de nanoindentation effectués sur tissu osseux déshydraté donnent un module élastique et une microdureté significativement plus élevés (22,6% et 56,9% respectivement) [177, 345, 117].

2.2.2 Influence de la température

Comme pour la plupart des matériaux biologiques, les propriétés mécaniques de l'os sont dépendantes de la température environnante. L'os étant un matériau viscoélastique [226, 227], il est important de prendre en compte la température lors de l'essai mécanique. Pour une mesure exacte des propriétés mécaniques de l'os, les échantillons devraient être testés à 37 °C, ce qui n'est pas toujours aisé à réaliser. La variation des caractéristiques mécaniques de l'os compact en fonction de la température est faible pour des tests statiques. Par contre, elle semble être beaucoup plus importante pour des essais dépendants du temps : l'os compact testé à température ambiante (20 °C) supporte deux fois plus de cycles de chargement jusqu'à la rupture que l'os testé à 37 °C [64]. Sur os spongieux, seule l'étude de Brear et al. [53] a évalué l'influence, sur les résultats d'un essai de compression, de la température physiologique (37 °C) par rapport à la température ambiante. Cette étude, réalisée sur os spongieux bovin, a montré une réduction de 7 % du module d'Young, de 13 % pour la contrainte maximale de compression, de 5 % pour la déformation à la contrainte maximale et de 22 % pour l'énergie emmagasinée pendant l'essai lorsque la température augmente de 20 à 37 °C.

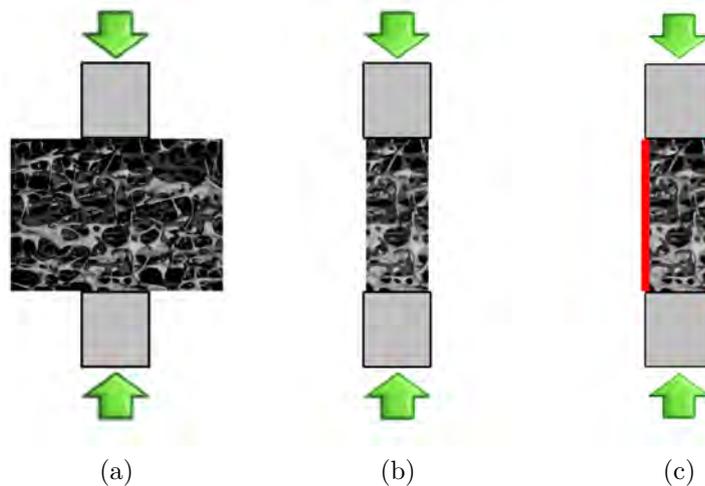


FIGURE 2.1: Méthode de tests en compression d'après Linde et Hvid (99) – (a) *In situ*; (b) conventionnelle; (c) confinement avec parois latérales

2.2.3 Conditions de liaison

Les erreurs expérimentales associées à l'essai de compression sur os spongieux sont dues essentiellement au frottement à l'interface échantillon-plateau, à la découpe des échantillons ainsi qu'à la raideur du montage utilisé [242]. Expérimentalement, la zone centrale des échantillons est moins déformée que les parties extrêmes à cause des frottements à l'interface plateau-échantillon. Selon Linde et al. [242], une telle inhomogénéité de la déformation axiale est une cause d'erreur dans la détermination du module d'Young [238]. Dans la plupart des essais de compression, les échantillons n'ont pas de liaison particulière avec les plateaux de la machine. Quelques auteurs ont utilisé un plateau inférieur rotulé pour éviter les phénomènes de flexion parasite [290, 402]. La découpe des échantillons entraîne inévitablement une perte de continuité du réseau trabéculaire et une certaine dégradation locale de celui-ci (effets de bords). En conséquence, les travées au contact de la surface des plateaux de compression vont avoir tendance à se déformer plus que dans une structure intacte. La combinaison de l'inhomogénéité de la déformation due aux frottements à l'interface et des effets de bord entraînent une sous-estimation de 20 % du module d'élasticité sur un échantillon cubique de 6 mm de côté [238]. Dans une autre étude, Allard et Ashman [4] ont réalisé simultanément une mesure de la déformation globale et une mesure avec un extensomètre placé au centre de l'échantillon. Le module obtenu par la mesure au centre de l'échantillon est beaucoup plus important que celui déterminé par la déformation globale pour un échantillon cubique de 10 mm de côté. Cette différence n'apparaît plus pour des échantillons dont la plus grande dimension est dans le sens de la sollicitation. L'influence des bords semble donc moins grande lorsque la taille de l'échantillon est importante. Linde et Hvid [240] se sont également intéressés aux effets du maintien des parois latérales de l'échantillon (confinement) soit par de l'os spongieux (tests *in situ*, fig. 2.1a) soit par un cylindre d'acier ajusté aux dimensions de l'échantillon (fig. 2.1c). Dans le cas de la fig. 2.1a, la rigidité est augmentée de 19 %, l'énergie dissipée ne varie pas. Dans le cas de la fig. 2.1c, la rigidité augmente de 22 % et l'énergie dissipée de 68 % par rapport à un essai dans les conditions classiques, fig. 2.1b.

Pour éviter les problèmes d'interfaces et de mesure globale de la déformation,

certaines auteurs recommandent l'utilisation d'échantillons attachés aux plateaux de la machine et une mesure de la déformation directement au contact de l'échantillon à l'aide d'un extensomètre [201, 202, 205, 206, 353]. L'inconvénient de cette solution réside dans la taille relativement importante des échantillons nécessaires, rendant pratiquement impossible son application à l'étude de l'os humain. La méthode la plus communément retenue consiste à effectuer une mesure de la déformation à proximité de l'échantillon en imposant un précyclage d'amplitude 0,1 % (7 à 15 cycles d'après Linde et Hvid [240]), afin d'atteindre un état stable et une meilleure précision de la mesure tout en déterminant sa reproductibilité [239].

2.2.4 Vitesse de déformation

La vitesse à laquelle est effectuée le test est importante, car le comportement viscoélastique de l'os dépend du temps et donc de la vitesse de déformation ($\dot{\varepsilon} = \frac{\partial \varepsilon}{\partial t}$). Suivant les études, la vitesse de déformation choisie pour réaliser un essai de compression quasi-statique varie sensiblement entre $\dot{\varepsilon} = 6.10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (tibia proximal, [313]) et $\dot{\varepsilon} = 1.10^{-2} \text{ s}^{-1}$ (tibia proximal, [241]). Carter et Hayes [65] se sont intéressés, lors d'un essai de compression, à l'influence de la vitesse de déformation sur le comportement de l'os spongieux ($\dot{\varepsilon} = 10^{-3}$ à 10 s^{-1}) et ont mis en évidence une régression en puissance liant la contrainte maximale de compression, la vitesse de déformation et la densité apparente :

$$\sigma = 68\dot{\varepsilon}^{0,06} \rho_{app}^2 \quad (2.1)$$

Cette étude a montré que l'influence de la vitesse de déformation est relativement faible par rapport à celle de la densité apparente. Linde *et al.* [244] ont également réalisé une étude pour évaluer l'influence de la vitesse de déformation ($\dot{\varepsilon} = 10^{-4}$ à 10 s^{-1}) et ont trouvé que le modèle linéaire est identique au modèle en puissance, avec un coefficient de 0,073 au lieu de 0,06. Ces auteurs préfèrent le modèle linéaire car il permet une extrapolation des propriétés mécaniques pour des vitesses de déformation très faibles.

2.3 Méthodes de caractérisation mécanique de l'os trabéculaire

Compte tenu de la structure composite de l'os, il faut distinguer les propriétés mécaniques à l'échelle du tissu osseux des propriétés mécaniques de la macrostructure. Physiologiquement, l'os trabéculaire est principalement soumis à des efforts de compression. C'est pourquoi le test de compression est devenu la référence pour caractériser mécaniquement l'os trabéculaire. Les propriétés mécaniques du tissu osseux peuvent être mesurées par des méthodes de mesures locales ayant une résolution spatiale de l'ordre du micromètre, inférieure aux dimensions des travées. Parmi les méthodes de mesures locales, on retrouve la nanoindentation, les mesures de force par AFM et la microscopie acoustique.

2.3.1 Essais de compression d'échantillons macroscopiques

L'essai de compression est l'essai le plus couramment utilisé pour caractériser mécaniquement l'os spongieux. Il est de mise en œuvre relativement simple et ne nécessite pas de systèmes complexes pour assurer la liaison entre l'échantillon d'os

et le banc d'essai, comme c'est le cas pour les essais de traction, de cisaillement ou de torsion.

Essai élastique

Bien qu'il existe une grande variabilité spatiale des propriétés élastiques de l'os spongieux, ce matériau présente des orientations structurales privilégiées ce qui permet de le considérer généralement comme un matériau orthotrope plutôt qu'anisotrope [259, 377]. Pour quantifier cette orthotropie d'un point de vue mécanique plusieurs études ont testé des échantillons cubiques d'os spongieux dans les trois directions principales du matériau. Dans ces études, les essais mécaniques sont des essais de compression limités au domaine élastique qui permettent d'évaluer le module d'élasticité dans la direction de compression. L'avantage de l'essai réalisé dans le domaine élastique est qu'il est non-destructif ce qui permet de réaliser différentes analyses sur un même échantillon. Malheureusement, ce type d'essai ne permet de déterminer que les propriétés élastiques du matériau (module de Young). Pour obtenir plus d'informations des tests destructifs deviennent nécessaires.

Essai à rupture

L'essai de compression à rupture, réalisé sur un échantillon d'os spongieux, permet de déterminer dans la direction de sollicitation, non seulement le module d'élasticité E mais également la contrainte élastique σ_e , la déformation élastique ε_e , la contrainte maximale ou résistance mécanique σ_{max} , la déformation à la contrainte maximale ε_{max} et l'énergie emmagasinée W (fig. 2.2). Comme son nom l'indique, l'essai à rupture est un essai destructif. En général, cet essai n'est pas mené jusqu'à la consolidation mais est stoppé après l'obtention de l'effort (ou contrainte) maximum. Ceci permet notamment une étude histologique de l'échantillon ainsi testé.

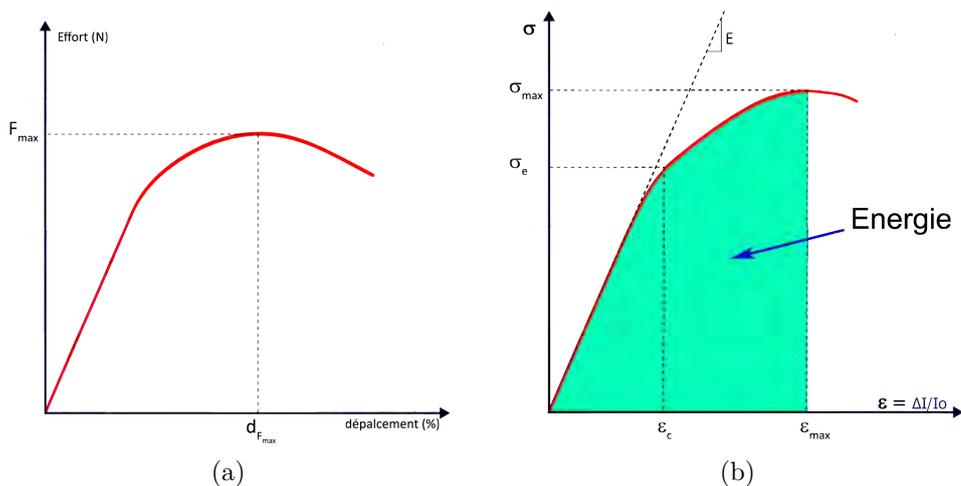


FIGURE 2.2: Courbes caractéristiques d'un essai de compression – (a) courbe effort/déplacement ($F = f(u)$); (b) courbe contrainte/déformation ($\sigma = f(\varepsilon)$)

Avec :

- F_{max} , l'effort de compression maximum en N ;
- $d_{F_{max}}$ le déplacement à effort maximum en mm ;
- E , le module d'Young du matériau en MPa ;

- ε_e , la déformation élastique en % ;
- σ_e , la contrainte élastique en MPa ;
- ε_{max} , la déformation à la contrainte maximale en % ;
- $\sigma_{max} = F_{max}/S$, la contrainte maximale en MPa (S est la surface apparente de l'échantillon en mm^2) ;
- W , l'énergie dissipée à la contrainte maximale rapportée au volume de l'échantillon (aire sous la courbe contrainte/déformation) en kJ/m^3 .

2.3.2 Micro- et nanoindentation à l'échelle tissulaire

La mesure des propriétés du tissu osseux constituant l'os trabéculaire est beaucoup plus complexe que celle du tissu cortical. Les difficultés techniques sont dues à des dimensions extrêmement petites des travées osseuses. Selon les études, le module élastique du tissu trabéculaire varie de 0,76 à près de 20 GPa ce qui laisse de nombreuses controverses concernant les techniques de mesure. De nombreux essais mécaniques ont été réalisés sur travées isolées ou sur travées usinées pour déterminer les propriétés élastiques de l'os trabéculaire. A l'heure actuelle, les méthodes d'indentation font parties des méthodes de références pour la détermination des propriétés mécaniques locales du tissu osseux (Module élastique tissulaire E , dureté de contact H_c).

L'indentation a été utilisée dès les années 1950 pour comparer qualitativement les propriétés mécaniques des tissus trabéculaire et cortical [176, 432]. Dans les années 1990, Oliver et Pharr [316] ont mis au point une technique d'indentation associée à une mesure effort-déplacement permettant de déterminer la dureté et le module élastique d'un matériau. Grâce à un indenteur de taille inférieure à $2 \mu m$ et une résolution en déplacement de l'ordre de quelques nanomètres, la courbe déchargement-déplacement permet de calculer le module de Young du matériau, d'après un modèle fondé sur la théorie de Hertz,. C'est la charge appliquée qui permet de dissocier la microindentation (charge comprise entre 0,1 et 10 N) de la nanoindentation (charge inférieure au newton). L'énorme avantage de l'indentation est qu'elle permet de quantifier les propriétés du tissu osseux à l'échelle de la microstructure (échelle de l'ostéon, voire de la lamelle).

Principe

L'indenteur est constitué d'une pointe fabriquée dans un matériau très dur (diamant) pour limiter la complaisance du système d'indentation. Il s'agit généralement de pointes en diamant dont les propriétés mécaniques sont bien connues (module de Young : $E_d = 1141 GPa$ et coefficient de Poisson : $\nu_d = 0,07$). Cette pointe, appelée indenteur, est imprimée dans l'échantillon dont les propriétés sont à déterminer. La charge appliquée sur l'indenteur est augmentée jusqu'à ce que la profondeur de pénétration de l'indenteur dans l'échantillon atteigne une valeur prédéfinie. La charge est alors soit maintenue constante, soit supprimée. En micro- et nanoindentation, de faibles charges et de petites tailles d'indenteurs sont utilisées. L'aire résiduelle dont les dimensions ne sont que de quelques micromètres pour la microindentation et de quelques nanomètres pour la nanoindentation est généralement trop petite pour être mesurée de manière fiable. Elle est donc assimilée à l'aire de contact au chargement maximum. L'aire de contact (A_c) est déduite de la profondeur de pénétration de

l'indent à charge maximale. La dureté du matériau est définie comme :

$$H_c = \frac{P_{max}}{A_c} \quad (2.2)$$

Avec :

- H_c , la dureté de contact du matériau. C'est un paramètre hybride entre un comportement élastique et plastique ;
- P_{max} , l'effort de chargement maximal ;
- A_c , l'aire de contact au chargement maximal.

Pendant l'essai d'indentation, la profondeur de pénétration et le chargement sont enregistrés permettant de tracer la courbe effort-déplacement ($P-h$). C'est à partir de cette courbe que sont déterminées les propriétés mécaniques du matériau dont notamment le module de Young (E) ou le module d'indentation (module de déformation plane $E^* = \frac{E}{1-\nu^2}$). Dans la méthode développée par Oliver and Pharr [316], la courbe $P-h$ de déchargement est ajustée par une courbe de régression en puissance de la forme :

$$P = \alpha(h - h_f)^m \quad (2.3)$$

Avec α , h_f et m , des paramètres d'ajustement. La raideur de contact est définie par la pente de la tangente à cette courbe au chargement maximal ($S = dP/dh|_{P_{max}}$). La profondeur de contact h_c est définie à partir de la raideur par la relation suivante :

$$h_c = h_{max} - \epsilon \frac{P_{max}}{S} \quad (2.4)$$

Avec ϵ , un coefficient adimensionnel caractéristique de la géométrie de l'indent ($\epsilon = 0.75$ pour un indenteur de type Berkovich). L'aire de contact est déduite de la profondeur de contact. En pratique, les indents n'ayant pas une géométrie parfaite, un étalonnage permet de déterminer une fonction d'aire qui relie la profondeur à l'aire de contact.

L'aire de contact permet d'évaluer le module élastique réduit E_r donné par la somme des modules de déformation plane du matériau et de l'indenteur :

$$S = 2\beta \sqrt{\frac{A_c}{\pi}} E_r \quad (2.5)$$

Le module E_r est relié au module d'élasticité E de l'échantillon par la relation de la mécanique des contacts suivante :

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1 - \nu_i^2}{E_i} + \frac{1 - \nu^2}{E} \quad (2.6)$$

Avec :

- ν_i , le coefficient de Poisson du matériau de l'indent ;
- E_i , le module de Young du matériau de l'indent ;
- ν , le coefficient de Poisson du matériau de l'échantillon ;
- E , le module de Young de l'échantillon testé.

2.3.3 Autres types d'essais mécaniques

Essai de traction

Sur os trabéculaire, ce type d'essai est plus délicat à mettre en œuvre que l'essai de compression puisqu'il demande des conditions relativement strictes sur la géométrie des échantillons et sur la réalisation des liaisons os/machine. Peu d'études sur les propriétés de l'os spongieux en traction ont été effectuées. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour pallier les difficultés de liaison entre l'échantillon d'os et le banc de traction. La première consiste à inclure les extrémités des échantillons dans de la résine. Ceci nécessite généralement le dégraissage de l'os [17, 66, 353]. D'autres études usinent les échantillons d'os spongieux afin d'obtenir une section centrale réduite et d'utiliser des mors de traction coniques [197]. Enfin, certains auteurs fixent les échantillons avec de la colle [52]. Globalement, l'os spongieux se comporte différemment en traction et en compression. La rupture en traction se traduit par la séparation progressive de l'échantillon en deux parties. Peu d'énergie est dissipée après la rupture des travées [66]. Enfin, l'os spongieux ne supporte pas de grandes déformations en traction. Selon les auteurs, différentes conclusions sont données concernant la comparaison du module d'élasticité et de la contrainte maximale en traction et compression. Certains auteurs ont observé des propriétés mécaniques comparables en compression et traction sur des échantillons d'os spongieux de fémurs humains [66] et de tibias humains [353], tandis que Kaplan *et al.* ont obtenu pour des échantillons d'os spongieux bovins, une résistance statistiquement supérieure en compression [197].

Essai de cisaillement et de torsion

Bien que l'os spongieux s'adapte essentiellement aux sollicitations de traction et/ou de compression, il peut être soumis à un état de contraintes multiaxiales, notamment dans le cas de chargement accidentel dans une direction différente des directions privilégiées [122]. C'est pourquoi quelques études se sont intéressées au comportement de l'os spongieux sous contraintes de cisaillement [67, 159, 276, 368, 393, 403] et de torsion [17, 122, 198, 199]. Ces essais demandent des mécanismes d'essais compliqués, c'est pourquoi ils sont généralement délaissés en faveur d'essais plus conventionnels comme l'essai de compression.

Essai de flambage sur travée isolée

D'après Hayes [166], en compression, le flambage est le mode de sollicitation prépondérant des travées. Pourtant, seules quelques études ont utilisé le flambage d'une travée osseuse pour déterminer son module élastique. La mesure de ce module est basée sur l'équation classique d'Euler pour le flambage élastique d'une poutre :

$$\sigma_c = \frac{\pi^2}{K^2} E \left(\frac{L}{r} \right)^2 \quad (2.7)$$

Avec :

- σ_c : contrainte de flambage critique déterminée par expérimentation,
- K : une constante issue des conditions aux limites,
- E : module d'Young du matériau,
- L/r : un rapport traduisant la finesse de la travée.

L'inconvénient de cette méthode est que les travées doivent être usinées. Or, la mesure des dimensions d'une travée isolée est très délicate. Une erreur même faible peut être significative puisque le module de Young est relié au carré de la finesse L/r . Avec cette méthode, Runkle et Pugh [364] ont mesuré un module de 8,69 GPa sur travée sèche. En analysant l'évolution de la charge critique en fonction de la finesse des travées, Townsend *et al.* [400] ont observé un comportement ductile du tissu trabéculaire hydraté avec un module moyen de 11,38 GPa et un comportement fragile des travées sèches avec un module de l'ordre de 14,13 GPa .

Essai de microtraction sur travée isolée

Quelques chercheurs ont développé des microbancs de traction pour déterminer le module élastique du tissu trabéculaire [366, 108]. La difficulté majeure d'un tel test est l'alignement de l'échantillon permettant d'assurer un essai de traction uniaxiale. En effet, l'irrégularité et la petite taille des travées rendent les tests compliqués. De plus, la géométrie irrégulière des travées rend délicat la mesure des dimensions des échantillons. Ryan *et al.* [366] et Fabiano *et al.* obtiennent, par cette méthode, un module très inférieur aux valeurs classiques (1,0 et 1,89 GPa respectivement). Le même type d'essai réalisé sur des travées isolées de tibia humain par Rho *et al.* [347] donnent un module d'Young moyen de 10,4 GPa .

Essai de microflexion sur travée isolée

Les essais de flexion sont plus faciles à mettre en œuvre que les essais de traction, puisque l'alignement importe peu. De plus, la flexion est un mode de déformation prépondérant dans les travées osseuses. Pourtant l'anisotropie et l'hétérogénéité du tissu trabéculaire conduisent à une distribution non-linéaire complexe des contraintes et peuvent entraîner des erreurs si les formules classiques de flexions sont utilisées [252]. Plusieurs modes de flexion ont été utilisés : la flexion 3 ou 4 points sur travée isolée ou usinée et la flexion en cantilever (essai de type poutre console). Mente et Lewis [271] ont réalisé un essai en cantilever associé à une analyse par éléments finis de l'essai de flexion. Ils ont déterminé un module élastique moyen de 7,8 GPa . Kuhn *et al.* [220] et Choi et Goldstein [76] ont effectué des essais de flexion 3 et 4 points sur des travées usinées. Les résultats de leurs études donnent de faibles modules de Young variant de 5 à 7 GPa et indiquent que le tissu trabéculaire est de 20 à 30 % moins rigide que le tissu cortical. Choi *et al.* [77] ont démontré que le module de Young est significativement dépendant de la taille de l'échantillon.

Caractérisation ultrasonore du tissu osseux

Comme la vitesse de propagation des ondes ultrasonores est sensible à la porosité, à la densité et aux propriétés élastiques, les techniques ultrasonores ont été utilisées pour mesurer le module de Young apparent d'échantillons d'os spongieux considéré comme un matériau continu [18, 298], ou de travées isolées [343]. Le module élastique calculé sur des échantillons cubiques est une valeur moyenne mesurée sur la totalité de l'échantillon, sans prendre en compte l'hétérogénéité du tissu trabéculaire. Sur des travées isolées, la principale difficulté provient du fait que la densité du tissu osseux ne peut pas être mesurée précisément. Malgré ces limitations, les deux techniques de mesure donnent des résultats similaires. Ashman et Rho [18] ont mesuré un module élastique de l'os trabéculaire de $13,0 \pm 1,47$ GPa pour le fémur humain et

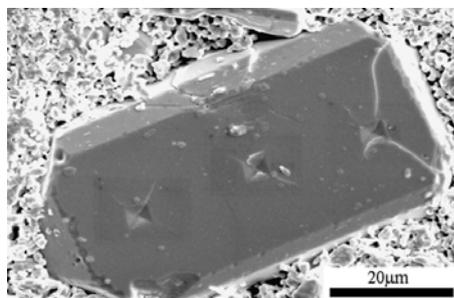
de $10,9 \pm 1,57 \text{ GPa}$ pour le fémur bovin. Plus récemment, Nicholson et al. [298] ont obtenu une valeur de $9,98 \pm 1,31 \text{ GPa}$ pour de l'os trabéculaire vertébral humain.

2.4 Propriétés mécaniques de l'os trabéculaire : du cristal à la macrostructure

Pour comprendre les propriétés mécaniques du tissu osseux, il est important de connaître les propriétés mécaniques de chacune des phases qui le compose ainsi que les interactions entre ces différentes phases à toutes les échelles de sa composition structurale. Ceci passe par l'étude du comportement mécanique des éléments de base, tel que le minéral ou le collagène, et de leurs associations aux différentes échelles caractéristiques du tissu osseux : fibres de collagène, lamelles, ostéons.

2.4.1 Minéral

Très peu de données existent sur les propriétés du minéral. De par leur taille, il est très délicat de tester de manière fiable les cristaux d'apatite, dont les dimensions sont de l'ordre du nanomètre. Il sont généralement considérés comme isotropiques avec un module élastique variant entre 100 et 150 GPa , une contrainte à rupture d'environ 100 MPa et un coefficient de Poisson $\nu = 0.28$ [141, 215, 273]. Pourtant, leur forme en plaquettes et leur organisation atomique donnent à ces cristaux des propriétés anisotropiques. Viswanath *et al.* [424] ont mesuré les propriétés mécaniques de monocristaux d'hydroxyapatite purs. Ces cristaux, de 60-70 μm de long et de 20-30 μm de diamètre, ont été synthétisés par nucléation de sels fondus. Les propriétés de ces monocristaux, mesurées par nanoindentation, présentent un module élastique $E = 135,1 \pm 1,3 \text{ GPa}$, une dureté de contact $H_c = 9,7 \pm 0,1 \text{ GPa}$ dans le plan basal et $E = 125,9 \pm 1,6 \text{ GPa}$, $H_c = 8,8 \pm 0,4 \text{ GPa}$ dans le plan transversal. Dans le même type d'étude, Saber-Samandari et Gross [367] ont mesuré, sur un cristal d'hydroxyapatite naturel, $E = 150,38 \text{ GPa}$, $H_c = 7,06 \text{ GPa}$ dans le plan basal et $E = 143,56 \text{ GPa}$, $H_c = 6,41 \text{ GPa}$ dans le plan transversal. Ces deux études prouvent que les cristaux d'hydroxyapatite sont anisotropes et que leur orientation pourrait influencer l'anisotropie du tissu osseux aux échelles supérieures, au même titre que l'orientation des fibres de collagène.



(a)

FIGURE 2.3: (a) Monocristal d'hydroxyapatite synthétisé expérimentalement par nucléation de sels fondus après indentation [424].

Ces valeurs sont valables pour des cristaux d'hydroxyapatite parfaits. Plusieurs études ont montré que la surface des nanocristaux d'apatite serait constituée d'une

phase de minéral amorphe, également appelée couche hydratée, d'une épaisseur de l'ordre du nanomètre [317, 344, 32]. Cette couche hydratée réduirait les propriétés mécaniques du cristal. En effet, Koch *et al.* [215] ont montré que l'hydroxyapatite amorphe présentait un module de Young de l'ordre de 80 *GPa*. En utilisant la loi des mélanges, le module global de l'hydroxyapatite serait diminué à 95 *GPa* [452].

Almer et Stock [6] ont mesuré les propriétés de la phase minérale *in situ* par des méthodes de diffraction. Ainsi, la phase minérale aurait un module élastique moyen de 40,9 *GPa* ce qui est bien inférieur au module d'un cristal isolé.

2.4.2 Collagène

Comme pour le minéral, il existe peu d'informations concernant les propriétés du collagène. Pour des raisons techniques, la plupart des études se sont intéressées aux comportements des fibrilles de collagène. C'est à ces fibrilles que nous ferons référence lorsque nous évoquerons les propriétés du collagène.

Fibrilles de collagène non minéralisées

Bien que le collagène ne soit pas linéairement élastique, il est possible de déterminer un module élastique moyen en utilisant un AFM comme nanoindenteur. Le module varie entre 1 et 1,5 *GPa*. La contrainte à rupture des fibrilles est d'environ 70-150 *MPa* [167, 273]. Dans une étude par AFM, van der Rijt *et al.* [409] ont mis au point un essai de traction d'une fibrille de collagène isolée. Lorsqu'elles sont déshydratées, ces fibrilles ont un comportement mécanique linéaire. Leur module de Young varie entre 2 et 7 *GPa* ce qui reste cohérent avec les études précédemment citées. Lorsqu'elles sont hydratées avec une solution saline (PBS), les fibrilles de collagène présentent des propriétés abaissées et un comportement viscoélastique (modèle exponentiel de type Kelvin-Voigt) [394]. Le module élastique varie de 0,2 à 0,6 *GPa* pour un allongement compris entre 1 et 4%.

Fibrilles de collagène minéralisées

Avec les moyens actuels, il est impossible d'isoler une fibrille de collagène minéralisée pour la tester mécaniquement. Dans un premier temps, Landis *et al.* ont utilisé comme modèle les tendons minéralisés de patte de dinde dans lesquels les fibrilles de collagènes sont arrangées parallèlement et dont le degré de minéralisation dépend de l'âge de l'animal [228, 229]. Bien que ce modèle ne soit pas parfait (rien ne prouve que les fibrilles aient le même degré de minéralisation dans un même tendon) c'est le seul disponible actuellement. Dans ce modèle, une augmentation de la quantité de minéral entraîne une forte augmentation du module de Young (jusqu'à 400 fois) et de la contrainte élastique (jusqu'à 5 fois) ainsi qu'une diminution de l'allongement élastique (jusqu'à 30 fois). Une autre approche consiste à réaliser un modèle numérique de la fibrille de collagène minéralisée pour en déduire ses propriétés mécaniques globales. La plupart de ces modèles étaient fondés sur les propriétés des constituants de la fibrille mais aucune méthode expérimentale ne permettait la validation de ces modèles [191, 135, 155, 156, 146].

Depuis quelques années, le développement de nouvelles techniques utilisant le rayonnement X synchrotron (Diffraction aux petits angles ou SAXS et diffraction au grands angles WAXS) a permis de mettre au point une méthode de mesure de déformation des différentes phases de l'os [6, 155]. Grâce à ces méthodes de diffraction,

Almer *et al.* ont pu en déduire des valeurs moyennes *in situ* des modules élastiques des phases minérales et organiques ($E_{minéral} = 40,9 \text{ GPa}$ et $E_{collagène} = 18,3 \text{ GPa}$). Grâce à ces données, Yuan *et al.* [452] ont mis au point un modèle numérique permettant l'évaluation des propriétés mécaniques des fibrilles de collagène minéralisées.

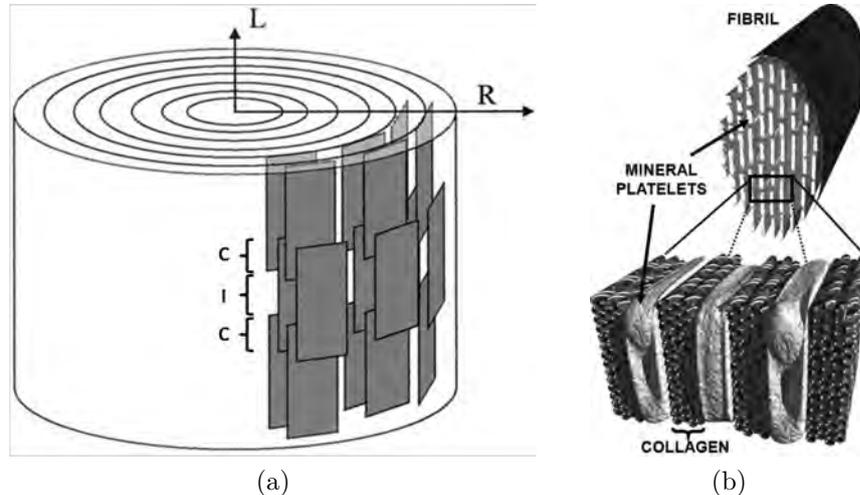


FIGURE 2.4: (a) Organisation des cristaux d'apatite dans un modèle de fibrille de collagène minéralisée d'après Jäger *et al.* [191]. L'espacement inter-cristaux (I) serait responsable de la périodicité caractéristique des fibres de collagène; (b) et d'après Gourrier *et al.* [146]

2.4.3 Lamelles, paquets lamellaires et ostéons

La structure lamellaire de l'os n'est pas encore parfaitement établie. Toutefois, plusieurs auteurs s'accordent à dire que l'orientation des fibres de collagène varie de manière continue suivant l'épaisseur de la lamelle. L'angle entre deux lamelles varie entre 0 et 90° et suit une distribution bimodale avec un pic principal autour de 30° et un pic secondaire autour de 70° [436]. Cette structure est qualifiée « contreplaqué tournant » ou « rotated plywood » [142, 437]. Dans les ostéons, les lamelles forment des hélicoïdes centrées sur le canal de Havers. Dans une étude de 2006, Gupta *et al.* ont révélé une modulation des propriétés micromécaniques à l'échelle de la lamelle osseuse [157]. Le module de compression, mesuré par nanoindentation, varie d'une lamelle à l'autre entre 17 et 23 GPa , avec une alternance de lamelles de haute et de basse raideur [31]. Ces variations seraient non seulement dues à l'orientation des fibres de collagène, qui ont des propriétés élastiques plus faibles lorsqu'elles sont sollicitées perpendiculairement à leur axe plutôt que transversalement, mais également à leur quantité ainsi qu'à une hétérogénéité de la minéralisation de ces lamelles, les lamelles les moins raides étant moins minéralisées [260, 261]. Cette configuration rend l'ostéon extensible (et compressible) tel un ressort, ce qui pourrait permettre l'absorption d'énergie lors d'un chargement mécanique et limiterait la propagation de fissures dans l'ostéon, protégeant ainsi les vaisseaux sanguins parcourant le canal de Havers [126, 454].

À l'échelle de l'ostéon, dans l'os cortical, le module élastique et la dureté sont en moyenne de $17,7 \pm 4,0 \text{ GPa}$ et $0,52 \pm 0,15 \text{ GPa}$ pour les ostéons, et de $19,3 \pm 4,7 \text{ GPa}$ et $0,59 \pm 0,20 \text{ GPa}$ pour le tissu interstitiel [177].

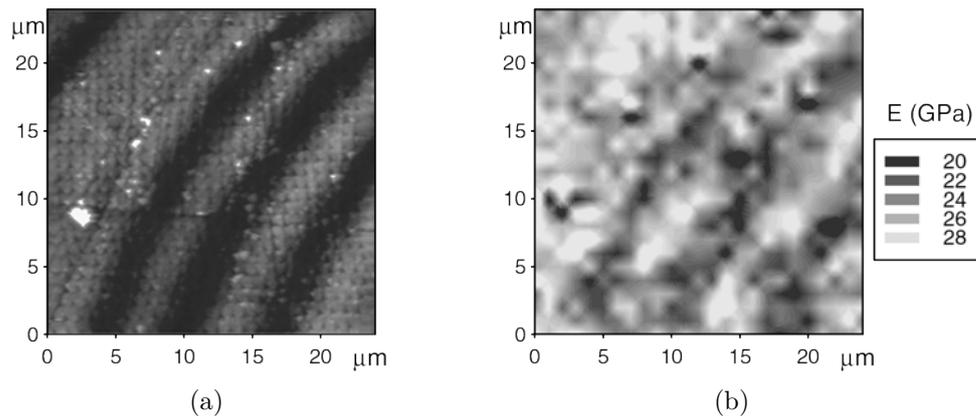


FIGURE 2.5: L'analyse bidimensionnelle des propriétés mécaniques du tissu osseux par nanoindentation montre que la structure lamellaire induit une variation périodique du module élastique. (a) Topographie de lamelles d'un ostéon d'un fémur humain mesurée par AFM. Cette différence de topologie est due au fait que, lors du polissage, certaines lamelles s'usent plus vite que les autres; (b) Cartographie correspondante du module d'indentation [157, 126]

2.4.4 Tissu osseux

Propriétés mécaniques du tissu osseux

Le module élastique du tissu osseux humain hydraté (cortical et trabéculaire), mesuré par nanoindentation, varie entre 5 et 25 *GPa* d'après les données rapportées ces 10 dernières années dans la littérature [344, 178, 177, 463, 461]. L'élasticité du tissu osseux dépend principalement de son degré de minéralisation, de l'hydratation des échantillons et, dans une moindre mesure, des propriétés du collagène qui le compose. À l'heure actuelle, les propriétés plastiques du tissu osseux n'ont été mesurées que sur des échantillons de quelques millimètres dans l'os cortical et dans l'os trabéculaire. Les mesures directes de plasticité sur travées isolées étant complexes, elles sont généralement considérées identiques à celles de l'os cortical. Cette hypothèse semble en adéquation avec les résultats de modèles en éléments finis [300, 283, 28].

Par la suite, nous allons voir les relations qui ont été mises en évidence entre les différents constituants du tissu osseux et ses propriétés mécaniques. Il ne faut toutefois pas perdre de vue que l'os est un matériau composite et que, malgré les tendances qui ont été observées, les propriétés mécaniques sont dépendantes des interactions entre les différents composants du tissu, interactions qui sont encore mal connues [307, 92, 423].

Différence entre tissu trabéculaire et tissu cortical

A priori, peu de raisons existent pour expliquer les différences de propriétés mécaniques entre le tissu osseux constituant l'os cortical et l'os trabéculaire. Ceux-ci sont composés des mêmes constituants dans approximativement les mêmes proportions. Pourtant, plusieurs études suggèrent que le tissu trabéculaire serait moins rigide que le tissu cortical [343, 359, 347, 405, 463]. En moyenne, la différence entre les propriétés élastiques du tissu trabéculaire et du tissu cortical serait de l'ordre de 10 à 20 % [28, 153, 405]. Cette différence pourrait être expliquée par une activité du remodelage plus intense dans l'os trabéculaire, ce qui entraînerait une différence en

contenu minéral. En effet, le tissu trabéculaire contiendrait 5 à 10% de minéral en moins par rapport au tissu cortical [176]. Par ailleurs, la différence d'organisation à l'échelle lamellaire entre les deux tissus, et en particulier la présence importante des lignes cimentantes dans le tissu trabéculaire, pourrait conduire à une résistance mécanique amoindrie du tissu trabéculaire [257].

Rôle de la minéralisation

Il est admis que la minéralisation globale de la matrice influence fortement les propriétés mécaniques de l'os [88, 87, 90]. Dès 1959, Vose et Kubala ont corrélié la résistance à la flexion au degré de minéralisation et ont démontré que de petites différences de minéralisation entraînent de grandes différences de la contrainte à rupture [425]. Une augmentation ou une diminution de la minéralisation globale du tissu osseux, par rapport à la valeur physiologique, est associée à une augmentation de la fragilité osseuse. Ainsi, une faible minéralisation (ex. ostéomalacie) rend les os mous et flexibles conduisant à des déformations excessives. Une forte minéralisation (ex. ostéopétrose), rend les os durs et fragiles et ceux-ci ne peuvent absorber que peu d'énergie avant de rompre. Selon Currey [88], le module élastique de l'os cortical dépendrait à 84 % de la densité minérale osseuse (DMO). Plusieurs études plus récentes, menées à l'échelle lamellaire, ont montré qu'il existe une forte corrélation entre les propriétés élastiques locales du tissu osseux mesurées par nanoindentation et le degré de minéralisation mesuré à la même échelle [126, 291, 292, 31, 38, 386]. Ainsi, plus le tissu osseux est minéralisé, plus son module de Young est élevé. Chez l'adulte, le degré de minéralisation dépend de l'âge du tissu, directement lié à la fréquence d'activation des unités de remodelage [356, 41]. Plus la fréquence de remodelage est faible, plus la phase de minéralisation est longue et plus le tissu osseux est rigide et fragile [92]. Comme le taux de remodelage dépend du site osseux, le module élastique moyen mesuré par nanoindentation dans le radius distal ($E = 14 \text{ GPa}$) est supérieur à celui mesuré dans le col du fémur ($E = 10 \text{ GPa}$), lui-même supérieur à celui de la cinquième vertèbre lombaire ($E = 8 \text{ GPa}$) [178].

Une corrélation aussi élevée ne laisse que peu d'influence pour les propriétés de la matrice (orientation des fibres de collagène, présences de microfissures), mais ceci n'est probablement pas vrai en ce qui concerne les déformations hors du domaine élastique (i.e. domaine plastique, propriétés à rupture...).

Influence du collagène et de la teneur en eau

Ascenzi *et al.* ont mené une série d'expériences sur des ostéons isolés répartis en fonction de l'orientation des fibres de collagène et de leur contenu minéral [15, 16, 13, 14]. Les propriétés mécaniques de ces ostéons ont été déterminées par différents essais mécaniques (compression, traction, flexion et torsion). Il en ressort que, dans l'os cortical, l'orientation des fibres de collagène a une influence sur la résistance mécanique de l'os. Ainsi, des fibres de collagènes orientées longitudinalement favorisent la résistance à la traction alors que celles orientées transversalement favorisent la résistance à la compression [15, 16, 264]. Par ailleurs, Martin *et al.* ont montré que l'orientation des fibres de collagène était le meilleur paramètre prédisant la contrainte élastique du tissu osseux [264]. Il a été montré que le tissu osseux déshydraté est environ 20 % plus rigide que le tissu hydraté [170, 177, 346]. De plus, une diminution de la teneur en eau entraîne une diminution du travail à rupture

Type d'os	Méthode	Module de Young (GPa)	Condition d'essai	Référence
Calcaneum	FEM (hexaèdres)	10,3	Hydraté	Follet <i>et al.</i> [120]
Calcaneum	FEM (poutres)	31,5	Hydraté	
Crête iliaque	Flexion 3 points	3,7	Hydraté	Kuhn <i>et al.</i> [220]
Crête iliaque (cortical)	Flexion 3 points	4,8	Hydraté	
Vertèbre L1	Nanoindentation	18,2	Sec (inclus)	Roy <i>et al.</i> [359]
Vertèbre L1 (cortical)	Nanoindentation	17,4	Sec (inclus)	
Vertèbre T6-L2	Nanoindentation	12,3	Sec	Wolfram <i>et al.</i> [445]
	Nanoindentation	15,4	Hydraté	
Vertèbre L3	FEM (idéalisé)	3,8	Hydraté	Jensen <i>et al.</i> [193]
Vertèbre	FEM (idéalisé)	12,0	-	Kim <i>et al.</i> [213]
Vertèbre L1	FEM (hexaèdres)	6,6	Hydraté	Ladd <i>et al.</i> [224]
Vertèbre	Ultrasons	10,0	Hydraté	Nicholson <i>et al.</i> [298]
Vertèbre	FEM (hexaèdres)	10,7	Hydraté	van Lenthe <i>et al.</i> [410]
	FEM (poutres)	9,0	Hydraté	
Vertèbre T12	Nanoindentation	13,5	Sec (inclus)	Rho <i>et al.</i> [347]
Tibia (cortical)	Nanoindentation	24,1	Sec (inclus)	
Tibia	Traction	10,4	Sec	Rho <i>et al.</i> [343]
Tibia (cortical)	Traction	18,6	Sec	
Tibia	Ultrasons	14,8	Hydraté	
Tibia (cortical)	Ultrasons	20,7	Hydraté	
Tibia proximal	FEM (hexaèdres)	6,0	Hydraté	van Rietbergen <i>et al.</i> [416]
Tibia	Flexion 3 points	4,6	Hydraté	Choi <i>et al.</i> [77]
Tibia (cortical)	Flexion 3 points	4,4	Hydraté	
Fémur distal	Ultrasons	17,5	Hydraté	Turner <i>et al.</i> [405]
Fémur distal (cortical)	Ultrasons	17,7	Hydraté	
Fémur	Nanoindentation	18,1	Sec	
Fémur (cortical)	Nanoindentation	20,0	Sec	
Fémur	Nanoindentation	11,4	Hydraté	Zysset <i>et al.</i> [463]
Fémur (cortical)	Nanoindentation	16,7	Hydraté	
Fémur proximal	Nanoindentation	22,3	Sec (inclus)	Smith <i>et al.</i> [386]
Fémur proximal	Nanoindentation	21,1	Sec (inclus)	Chevalier <i>et al.</i> [75]
Fémur distal	Flambement	8,7	Sec	Runkle et Pugh [364]
Fémur proximal	Flambement	14,1	Sec	Townsend <i>et al.</i> [399]
		11,4	Hydraté	
Fémur	Ultrasons	12,7	Hydraté	Ashman et Rho [18]
Fémur	Cantilever+FEM	6,2	Hydraté	Mente et Lewis [271]

TABLE 2.1: Estimations des propriétés élastiques du tissu osseux humain. Sauf indication contraire, les valeurs sont données pour de l'os trabéculaire [91].

[308]. Les propriétés plastiques du tissu osseux (énergie à rupture, contrainte maximale et contrainte élastique) sont bien corrélées avec les propriétés du collagène [19, 307, 456, 93, 429, 427, 457].

Anisotropie du tissu osseux

L'orientation des fibres de collagène, des cristaux d'hydroxyapatite et de la structure lamellaire entraînent l'anisotropie du tissu osseux. Le tissu osseux est plus rigide suivant la direction d'orientation des lamelles (direction longitudinale). Le module de Young de l'os cortical humain, mesuré par diverses méthodes en conditions hydratées, varie entre 10 et 15 *GPa* dans la direction transverse et entre 17 et 22 *GPa* dans la direction longitudinale des lamelles [103, 346, 109]. Des valeurs similaires mais légèrement inférieures ont été mesurées pour de l'os trabéculaire humain [343, 405, 360].

2.4.5 Structure trabéculaire

Les déformations physiologiques appliquées à l'os trabéculaire sont généralement inférieures à 0,3 %. Dans cette plage de déformation, l'os trabéculaire peut être considéré comme étant un matériau élastique linéaire [285]. Le comportement visco-élastique provient du flux visqueux de la moelle et des propriétés viscoélastiques du tissu osseux qui restent faibles pour des sollicitations physiologiques [412]. Les déformations appliquées à l'os trabéculaire *in vivo* sont essentiellement dues à des efforts de compression. Ainsi, nous nous intéresserons essentiellement au comportement de la structure trabéculaire sous ce type de sollicitations.

Comportement de l'os trabéculaire en compression

En compression, le comportement de l'os spongieux peut se décomposer en trois phases (fig. 2.6) [65, 138] :

- Une phase de déformation élastique caractérisée par un flambement des travées osseuses ;
- Une phase de déformation plastique due à l'initiation de rotules plastiques au niveau des travées, rapidement suivie de la ruine de l'échantillon puis de la stabilisation de la contrainte donnant lieu à un plateau sur la courbe de compression ;
- Une phase de consolidation (ou densification), qui n'intervient qu'après l'affaïssement complet des cellules de la structure spongieuse.

La structure trabéculaire de l'os spongieux conduit à des modes de déformation et de rupture plus complexes que de la compression pure. Les modes de ruine des travées sont le flambage, le cisaillement et le décollement des lamelles qui constituent les travées [133, 138, 166, 399]. Le nombre de travées endommagées augmente jusqu'à la phase de consolidation. L'apparition de cette phase dépend de la densité de l'échantillon. Plus les échantillons sont denses, plus les cellules de la structure osseuse se ferment rapidement, d'où une consolidation plus précoce.

Propriétés mécaniques apparentes¹ de l'os trabéculaire

Comme nous l'avons vu précédemment (§ 2.4.5), les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire dépendent fortement du site osseux. Le module de Young apparent

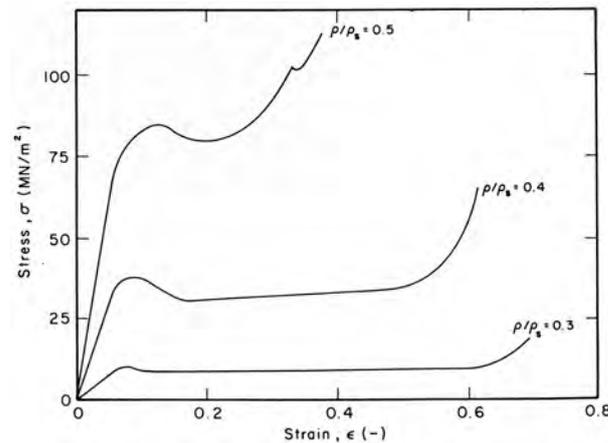


FIGURE 2.6: Comportement de l'os spongieux de fémur humain en compression d'après Gibson [138].

de l'os trabéculaire varie entre 0,2 GPa pour une vertèbre ostéoporotique et 3 GPa pour un col du fémur sain [100, 203, 285, 28, 282, 143, 57]. Une étude mentionne un module de cisaillement de l'ordre de 0,1-0,5 GPa [56]. L'os trabéculaire a la particularité d'avoir une limite élastique très peu dépendante du volume trabéculaire (BV/TV) et du site osseux (coefficient de variation autour de 5%) [285, 28] (tableau 2.2).

2

Matériau	Module de Young apparent (GPa)	Module de cisaillement (GPa)	Contrainte maximale (MPa)	Déformation à rupture (%)
Acier	200	80	500-1500	20-30
Alliage d'aluminium	70	25	300-700	5-30
Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)	3	1	100	2-5
Os cortical	10-20	3-5	80-150 (traction), 100-250 (compression)	1-3
Os trabéculaire (structure)	0,2-3	0,1-0,5	0,1-30	> 50 (compression), < 10 (traction)

TABLE 2.2: Ordre de grandeur de quelques propriétés mécaniques apparentes de matériaux de référence par rapport à l'os

1. L'os étant un matériau multiéchelle, il est important de distinguer le comportement mécanique de la macrostructure du comportement mécanique du tissu osseux. Ainsi, à l'échelle macroscopique, les propriétés mécaniques sont qualifiées d'apparentes.

Hétérogénéité [203]

Comme la majorité des tissus biologiques, l'os spongieux est sujet à une grande hétérogénéité. Ceci entraîne une grande variabilité des propriétés mécaniques de la structure trabéculaire. Cette hétérogénéité dépend, par ordre d'importance :

- des variations du volume trabéculaire osseux (BV/TV);
- de l'organisation architecturale des travées osseuses;
- des propriétés du tissu osseux.

À titre d'exemple, le module élastique apparent en compression peut être 100 fois supérieur d'un endroit à l'autre dans un même tibia proximal [144] et la contrainte élastique apparente peut varier de l'ordre de 5 fois dans un fémur proximal [55].

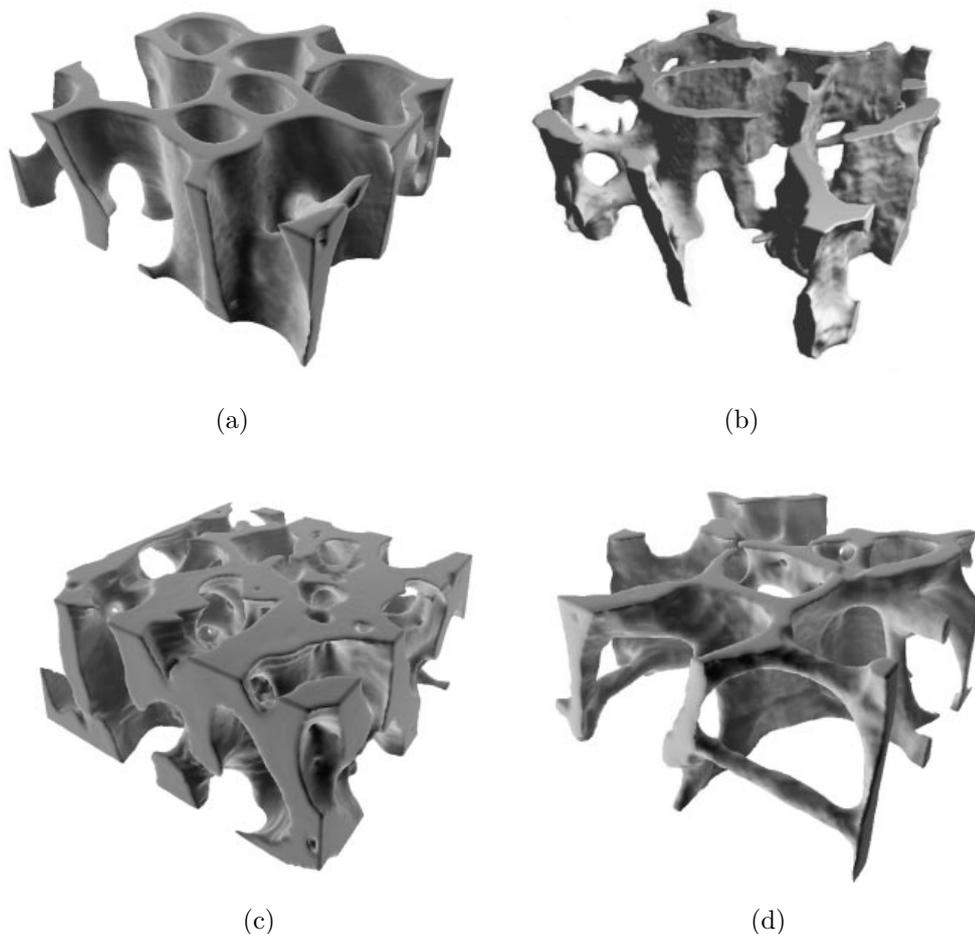


FIGURE 2.7: Tomographie à $20 \mu m$ de résolution d'un échantillon de $3 \times 3 \times 1 mm^3$ d'os trabéculaire prélevé dans un (a) tibia proximal bovin; (b) tibia proximal humain; (c) col fémoral humain; (d) corps vertébral humain [203].

Les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire varient également avec l'âge chez l'homme. Ainsi, à partir de 20 ans, la contrainte à rupture diminue de l'ordre de 7 et 11% par décennie pour l'os trabéculaire du fémur proximal et de la vertèbre respectivement [267, 288, 289]. La contrainte élastique ne décroît qu'à partir de l'âge de 30 ans [288, 289, 100]. À cause de cette hétérogénéité, il est nécessaire d'indiquer les facteurs qui en sont responsables (site osseux et âge) lorsque l'on parle de résistance mécanique de l'os trabéculaire.

Influence de la densité minérale osseuse mesurée cliniquement

De nombreuses études ont montré que les propriétés mécaniques (module de Young, contrainte élastique...) de l'os trabéculaire dépendent principalement de la densité minérale osseuse (*DMO*) mesurée par DXA [65, 107, 134, 161, 186, 243, 251, 349, 204, 216]. La *DMO* seule permet d'expliquer 60 à 70% des variations des propriétés mécaniques de l'os (module de Young et contrainte maximale) [7]. Selon Gibson [139], le module de Young apparent déterminé par compression uniaxiale dépend de la *DMO* élevée à une puissance comprise entre 1 et 3 suivant le site osseux considéré (figure 2.8a). La contrainte maximale en compression suit une loi de puissance variant entre 1 et 2 (figure 2.8b).

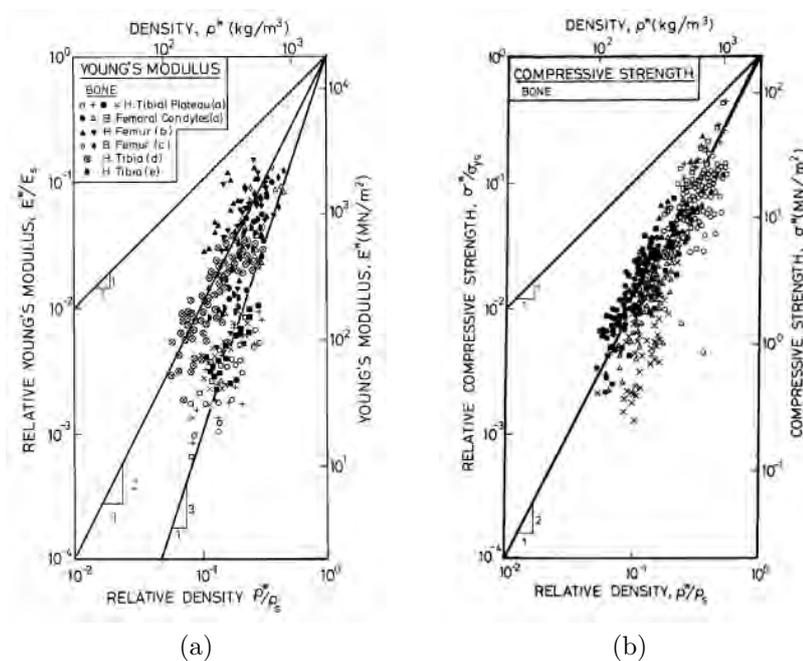


FIGURE 2.8: Relations entre la densité apparente de l'os trabéculaire et ses propriétés mécaniques en compression : (a) module de Young de l'os trabéculaire humain et bovin en fonction de la densité apparente; (b) contrainte maximale en fonction de la densité apparente. Les axes sont normalisés par les valeurs moyennes du tissu osseux ($E_s = 12GPa$, $\rho_s = 2000kg/m^3$ et $\sigma_{ys} = 136MPa$) [139]

Plus récemment, Morgan *et al.* ont montré que la relation entre le module de Young et la *DMO* suit une loi de puissance entre 1,5 (vertèbre et col du fémur) et 2,2 (grand trochanter) pour l'os trabéculaire humain. La relation entre les propriétés mécaniques et la *DMO* dépend du site anatomique [204] des conditions d'essais mécaniques utilisées pour déterminer cette relation (direction de chargement, effets de bords, prise en compte de l'anisotropie du matériau...) [201, 204, 311, 313].

Anisotropie structurale

La structure trabéculaire est anisotrope aussi bien en terme de module élastique apparent [289, 174, 443, 119] qu'en terme de contrainte élastique [289]. Par rapport à des matériaux composites classiques, le taux d'anisotropie de l'os trabéculaire est faible mais reste toutefois significatif à l'échelle macroscopique. Le degré d'anisotropie d'un échantillon osseux dépend de sa densité trabéculaire (BV/TV)

et plus celle-ci est faible, plus ses propriétés en compression présenteront de l'anisotropie [207]. Ceci semble cohérent avec le principe proposé par la loi de Wolff qui stipule que la microarchitecture trabéculaire s'adapte aux efforts auxquels elle est soumise [444, 82]. L'anisotropie serait donc une adaptation de l'os à son chargement fonctionnel. D'un point de vue mécanique, on considère généralement l'os comme orthotrope [462, 446], voire, dans certain cas, comme isotrope transverse [312]. À titre d'exemple, les valeurs moyennes de module et contrainte élastique de la vertèbre humaine sont augmentées de facteurs 2,8 et 3,4 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées dans la direction inférieure-supérieure plutôt que dans la direction transverse [289]. Dans le calcanéum humain, ce facteur est de l'ordre de 4,4 [119]. Enfin, dans le fémur bovin, le rapport entre les modules de Young, mesurés dans des directions orthogonales, peut atteindre 7,4 [404].

Influence de la microarchitecture

Plusieurs études ont montré que la quantité d'os (exprimée par le BV/TV) et la microarchitecture (orientation des travées et anisotropie) permettent d'expliquer jusqu'à 90% des variations des propriétés mécaniques de l'os trabéculaire [139, 96, 203, 182, 256, 145, 174, 175]. L'os trabéculaire est un matériau poreux à cellules ouvertes. La morphologie des travées varie d'un site à l'autre et peut être en forme de poutres (vertèbre) ou de plaques (tête du fémur) (figure 2.9). Stauber *et al.* ont trouvé une bonne corrélation entre la morphologie des travées et l'élasticité apparente de l'os trabéculaire [391, 325]. La rigidité de la structure trabéculaire serait principalement due aux travées en forme de plaques [390, 248, 247].

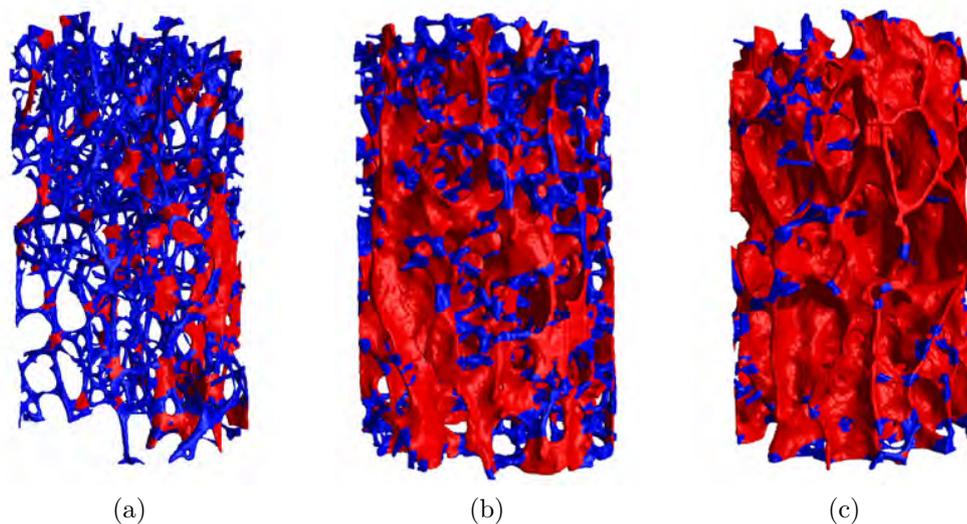


FIGURE 2.9: Différentes architectures de l'os trabéculaire en fonction de la fraction volumique d'os et du site osseux : (a) travées en forme de poutres ; (b) mélanges entre poutres et plaques ; (c) plaques. Pour plus de lisibilité, les poutres sont colorées en bleu et les plaques en rouge [410]

Le rôle de la connectivité des travées reste flou puisque aucun lien entre la connectivité des travées et la raideur de l'os n'a été trouvé [119, 195, 278]. Plusieurs études menées par simulation numérique de structures idéalisées ont montré que l'enlèvement aléatoire de travées est plus néfaste pour la résistance mécanique de l'os que

l'amincissement de celles-ci [385, 154]. Cependant, malgré une forte corrélation entre la densité, la microarchitecture et les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire, on observe une variabilité inter-échantillons de l'ordre de 60% [174]. Ainsi d'autres paramètres entrent en jeu et notamment le comportement mécanique du tissu osseux.

Influence des propriétés mécaniques du tissu osseux

Comme nous l'avons vu précédemment, le tissu osseux est un tissu hétérogène, notamment en terme d'arrangement lamellaire. Cette hétérogénéité structurale entraîne une hétérogénéité dans les propriétés mécaniques du tissu osseux qui est supposée influencer les propriétés mécaniques apparentes de l'os cortical et trabéculaire [84]. Ciarelli *et al.* ont montré que les individus souffrant de fractures vertébrales présentaient une plus grande hétérogénéité de la minéralisation au niveau de la crête iliaque [78]. Cette plus grande hétérogénéité, certainement due à un dysfonctionnement du remodelage osseux, conduirait probablement à une diminution de la résistance mécanique bien que ces résultats aillent à l'encontre de l'argument théorique considérant l'hétérogénéité de la minéralisation comme étant un frein à la propagation des microfissures et donc à la formation d'une macrofracture [46, 126]. Ce constat est appuyé par des études numériques qui montrent qu'une trop grande variation spatiale du module élastique entraîne une détérioration des propriétés mécaniques apparentes [408]. Pour un coefficient de variation du module élastique du tissu osseux compris entre 20 et 50%, le module élastique apparent diminue de 7 à 24% par rapport à un tissu uniforme [190]. De plus, lors d'un essai de compression jusqu'à la limite élastique, la proportion de tissu ayant dépassé la limite élastique peut considérablement augmenter dans un tissu hétérogène par rapport à un tissu osseux dans lequel l'élasticité est uniforme [190].

2.5 Microfissures et propriétés mécaniques de l'os

Depuis quelques années, de nombreuses études se sont intéressées au rôle du micro-endommagement dans la résistance osseuse [46, 61, 60, 455]. Certains auteurs présentent même le micro-endommagement comme un indicateur alternatif de la résistance mécanique osseuse [456, 338, 397, 62, 305, 448]. Même si beaucoup de ces études ont montré que l'accumulation de microfissures linéaires entraînait une diminution des propriétés mécaniques de l'os, la relation entre les deux n'est pas clairement établie. Le rôle de l'endommagement diffus n'a, quant à lui, pas été clairement démontré. Il semblerait que ce type d'endommagement, qui apparaît avant les microfissures linéaires lors d'un essai en fatigue, soit associé à une diminution du module élastique du matériau (assouplissement). Ainsi, aucune relation directe entre micro-endommagement et propriétés mécaniques n'a été clairement défini [455, 303]. Certains auteurs suggèrent que le micro-endommagement pourrait avoir une influence indirecte sur la fragilité osseuse en affectant le remodelage osseux [61, 60].

2.5.1 Microfissures, élasticité et contrainte maximale

La sollicitation de l'os en traction ou en compression quasi-statique, au-delà de la contrainte maximale, conduit à une réduction du module élastique pouvant atteindre 50 % pour l'os cortical et 80 % pour l'os trabéculaire [208]. De la même manière, on

observe une diminution progressive du module élastique lors d'un essai en fatigue [61, 184]. Ce phénomène serait dû à une accumulation du micro-endommagement dans le tissu osseux. Les zones endommagées, moins rigides, entraînent une diminution locale des propriétés mécaniques et leur accumulation aurait des conséquences sur le module apparent de l'os. Dans le cas d'un essai de fatigue, la principale forme de micro-endommagement présente dans le tissu osseux est l'endommagement diffus jusqu'à une diminution de 15 à 25 % du module élastique [376, 375]. Bien que la morphologie de l'endommagement diffus soit méconnue, l'observation du tissu osseux après un essai de fatigue montre un arrangement désordonné par rapport à la structure lamellaire initiale (figure 2.10) [369]. Ceci pourrait être à l'origine de propriétés mécaniques plus faibles du tissu endommagé, tout comme l'os tissé dont les fibres de collagène présentent un arrangement chaotique, qui est moins rigide que l'os lamellaire. Dans l'os cortical, on retrouve une corrélation moyenne entre la densité surfacique des microfissures et le module de Young ($r^2 = 30\%$) [456]. Dans l'os trabéculaire, aucune relation n'a été trouvée entre la quantité de microfissures et les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire [114, 5]. Même après ajustement par le BV/TV , Follet *et al.* n'ont pas trouvé de lien entre la densité des microfissures préexistantes et les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire [121]. Cependant, ils ont trouvé une relation entre la longueur des microfissures et le module de Young, ce qui suggère que les microfissures se propagent plus facilement dans l'os rigide. L'influence des microfissures dans l'os trabéculaire pourrait être masquée par des propriétés prépondérantes comme la minéralisation ou les propriétés du collagène. L'accumulation du micro-endommagement entraînerait également une diminution de la contrainte maximale apparente [448, 184].

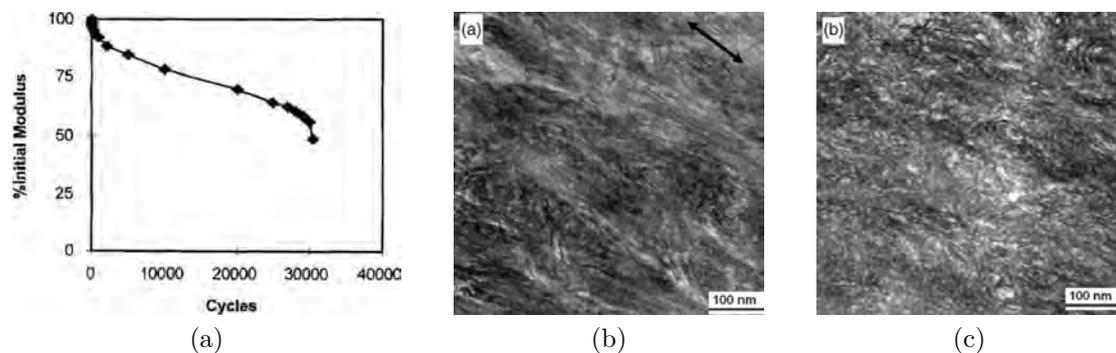


FIGURE 2.10: Relation entre propriétés mécaniques et arrangement des fibres de collagène de l'os cortical de chauve-souris lors d'un essai mécanique de fatigue – (a) Diminution typique du module de Young de l'os cortical humain pendant un essai de fatigue en flexion [49]; (b) fibres de collagène avant essai montrant l'arrangement lamellaire classiquement observé dans l'os; (c) fibres désordonnées après essai [369]

2.5.2 Lien entre microfissures et rupture osseuse

S'il est vrai que, dans l'os cortical, les fractures sont généralement dues à la propagation de microfissures à travers le matériau, dans l'os trabéculaire, la structure cède prioritairement dans les zones de faiblesses architecturales. Dans l'os trabéculaire, la propagation de fissures se limite rapidement à la microfracture d'une travée [50]. Ainsi, la longueur des microfissures linéaires dépasse rarement les $150\ \mu m$ dans

le tissu trabéculaire [133, 439, 280] alors qu'elles peuvent atteindre 1,5 *mm* dans l'os cortical [456]. Pendant une sollicitation mécanique intense, les travées cèdent les unes après les autres en dépassant la contrainte maximale locale permettant la propagation de la rupture à travers la structure trabéculaire [50]. Le micro-endommagement intervient lors de la rupture des travées puisqu'il entraîne une diminution locale des propriétés mécaniques du tissu osseux (élasticité, contrainte maximale et ductilité). Ainsi, la complexité de la microarchitecture joue un rôle primordiale pour limiter la propagation des microfissures et la rupture complète de la structure trabéculaire alors que, dans l'os cortical, c'est l'hétérogénéité du tissu osseux représentée par les ostéons qui tient ce rôle [458].

2.6 Conclusion

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour comprendre le comportement mécanique de chacune des phases constituant l'os et l'interaction entre ces différentes phases. Malgré tout les efforts réalisés pour caractériser mécaniquement l'os, sa composition multiéchelle en fait un matériau très complexe et l'identification d'une loi de comportement universelle est quasiment impossible. Son comportement dans le domaine élastique commence à être bien connu, malgré la grande variabilité inter-individus inhérente aux matériaux biologiques et aux incertitudes dues aux méthodes de caractérisation employées. En revanche, son comportement dans le domaine plastique, l'influence de la vitesse de sollicitation (viscoélasticité, comportement dynamique) n'ont été que peu étudiés. Au delà des méthodes de caractérisation mécaniques classiques, l'arrivée, depuis quelques années, de méthodes de simulation numérique et l'essor des ressources informatiques ont permis une nouvelle approche dans l'étude du comportement mécanique du tissu osseux.

Sommaire

- 3.1 Modélisation de l'os trabéculaire
- 3.2 Principe de la modélisation par éléments finis
- 3.3 Modélisation de structures idéalisées
- 3.4 Acquisition de la microarchitecture trabéculaire
- 3.5 Maillage de l'os trabéculaire
- 3.6 Lois de comportement appliquées au tissu osseux
- 3.7 Détermination des propriétés mécaniques apparentes de l'os trabéculaire par méthode inverse
- 3.8 Détermination des contraintes locales dans le tissu trabéculaire
- 3.9 Microfissures et modélisation mésoscopique de l'os trabéculaire
- 3.10 Conclusion

Modélisation et simulation numérique de l'os trabéculaire

Si l'homme n'a pas le pouvoir de modeler le monde à sa convenance, il a du moins celui de tailler des verres qui lui permettent de la faire apparaître à peu près comme il veut.

Georg Christoph LICHTENBERG.

DEPUIS la seconde moitié du XX^e siècle, le développement de l'informatique a permis la mise au point de méthodes numériques de plus en plus sophistiquées pour résoudre les systèmes d'équations complexes, souvent non linéaires et couplées. Les méthodes des différences finies et des éléments finis sont les plus couramment utilisées pour résoudre ce type de problèmes. La méthode des éléments finis est une méthode adaptée à l'analyse mécanique de structures complexes, tel que l'os trabéculaire, pour lesquelles une solution analytique est impossible. Pour alimenter ces modèles, il est toutefois nécessaire de déterminer des lois de comportement du tissu osseux pour pouvoir prédire la réponse de la structure globale à une sollicitation mécanique.

3.1 Modélisation de l'os trabéculaire

Trois approches de modélisation sont couramment utilisées pour évaluer le comportement mécanique des matériaux cellulaires et plus particulièrement de l'os trabéculaire :

- la modélisation par approche macromécanique qui consiste à approximer le comportement d'un volume élémentaire représentatif (VER) par un élément unique ayant un comportement moyen de la portion de structure trabéculaire qu'il représente. Ce VER, généralement de forme hexaédrique, modélise plusieurs travées osseuses ainsi que les porosités intertravées. Le comportement d'une structure complète est déterminé par un assemblage de ce VER. Cette approche est utilisée pour modéliser le comportement global d'os entier tel que les vertèbres ou le col du fémur. Ce type de modèle est généralement basé sur des informations de densité obtenues par imagerie médicale à faible résolution.

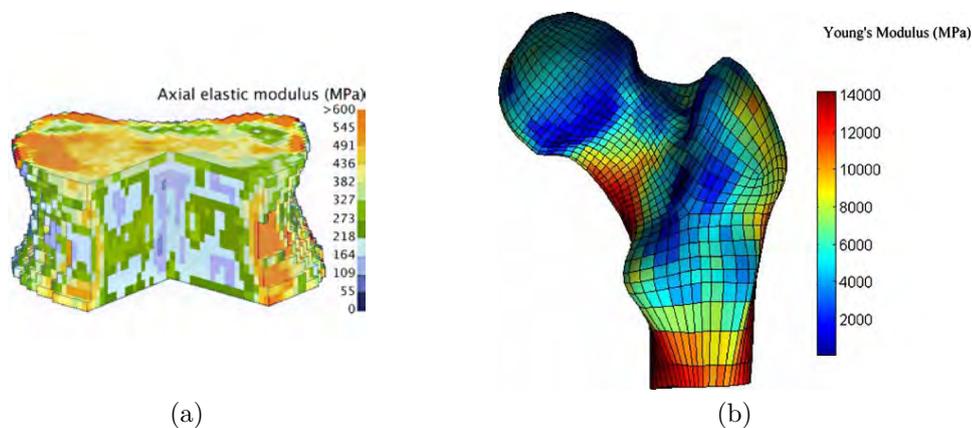


FIGURE 3.1: Exemples de modèles en éléments finis macroscopiques – (a) Corps vertébral réalisé à partir d'une acquisition scanner. Chaque élément de $1 \times 1 \times 1,5 \text{ mm}^3$ correspond à un voxel de la reconstruction tomographique [86]; (b) distribution du module de Young dans un fémur proximal [1].

- la modélisation par approche micromécanique consistant à identifier les propriétés homogènes équivalentes d'un matériau hétérogène à partir des propriétés de chacune de ses phases. Cette méthode, dite d'*homogénéisation*, qui a été appliquée à l'os trabéculaire par Hellmich *et al.*, permet d'étudier le rôle de chacun des constituants du tissu osseux (collagène et minéral) sur le comportement mécanique global mais ne permet pas de prendre en compte la variabilité architecturale de l'os trabéculaire [168].
- la modélisation par approche mésoscopique visant à intégrer dans un même modèle une architecture et une loi de comportement s'approchant le plus possible de la réalité. Parmi ces méthodes, on retrouve la modélisation de structures idéalisées et la modélisation en éléments finis de structures réelles. Par la suite, nous nous intéresserons essentiellement à la modélisation de structures réelles en éléments finis, qui non seulement permet une étude macroscopique de la structure trabéculaire (propriétés mécaniques apparentes) mais également d'étudier les modes de déformations de la structure trabéculaire et d'analyser les champs de contraintes et de déformations de cette structure.

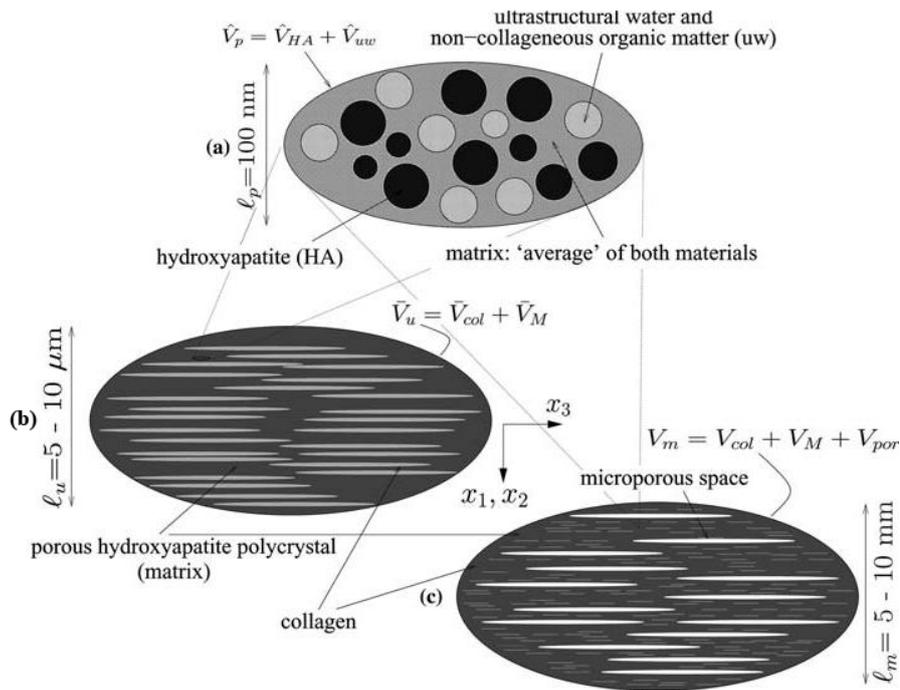


FIGURE 3.2: Méthode d'homogénéisation de l'os trabéculaire d'après Hellmich *et al.* [169].

3.2 Principe de la modélisation par éléments finis

3

La méthode des éléments finis (MEF) a été développée dans les années 50 pour traiter des problèmes de mécanique des structures. Comme la MEF nécessite souvent la résolution de calculs longs et complexes, elle a longtemps été réservée aux possesseurs de calculateurs puissants. Le développement d'ordinateurs de plus en plus performants et l'arrivée sur le marché de logiciels dédiés à la simulation numérique ont permis la démocratisation de cette approche. La MEF est utilisée, aujourd'hui, dans de nombreux domaines : mécanique, physique, chimie, économie, finance et biologie. Depuis quelques années, les biomécaniciens ont appliqué cette méthode pour modéliser l'architecture irrégulière de l'os dans le but d'évaluer ses propriétés mécaniques et ses modes de déformation.

La MEF permet de calculer numériquement le comportement d'objets, même très complexes, à condition qu'ils soient continus et décrits par une ou plusieurs équations aux dérivées partielles (EDP) linéaires ou non. Cette méthode consiste à discrétiser un objet (ou une partie d'un objet) dont on veut étudier certaines de ses propriétés, en sous ensembles simples, appelés éléments. Les éléments sont connectés entre eux par des nœuds et forment le maillage de la structure. Les choix du maillage et du type d'élément doivent être adaptés au problème posé. En effet, les EDP ne sont qu'approximativement satisfaites aux nœuds des éléments. La MEF permet la représentation d'un problème aux dérivées partielles ayant une infinité de degrés de liberté par un système discret au nombre de degrés de liberté fini, qui peut être résolu avec les moyens actuels. En mécanique, la MEF est généralement utilisée pour déduire la réponse d'une structure, en terme de contraintes et de déformations, à partir des forces qui lui sont appliquées. Ce type de modélisation nécessite l'établissement d'une loi régissant le comportement de chacun des éléments (loi de comportement mécanique). La modélisation par éléments finis passe donc par

la création d'un modèle mathématique décrivant les nœuds, les éléments, les propriétés des matériaux (loi de comportement sous sollicitation) et les conditions aux limites.

3.3 Modélisation de structures idéalisées

Dans de nombreuses études, l'os trabéculaire a été modélisé en suivant la théorie des matériaux cellulaires pour déterminer ses modes de déformation. Cette théorie, issue de la science des matériaux cellulaires, donne un aperçu global des propriétés mécaniques d'une structure alvéolaire sous chargement uniaxial. Cette théorie est basée sur l'approximation de la structure réelle par un assemblage périodique de cellules élémentaires identiques (cubes, hexagones...). L'analyse du comportement de la structure peut alors être étudiée soit de manière analytique, soit par modélisation par la méthode des éléments finis.

3.3.1 Modélisation analytique

Le comportement mécanique d'une structure idéalisée repose sur la détermination analytique du comportement d'une cellule élémentaire avant d'être généralisée à la structure complète. Les premiers modèles analytiques de matériaux cellulaires ont été développés dans les années 1960. Ces modèles sont réalisés grâce à un réseau cubique de poutres. À partir des années 1980, Gibson *et al.* ont appliqué ce type de modèle analytique à l'os trabéculaire [138, 140]. Ils ont proposé quatre modèles tridimensionnels représentatifs des différents types de cellules élémentaires observées dans l'os trabéculaire (figure 3.3).

Ces modèles permettent aux auteurs de déterminer analytiquement les modules élastiques apparents et la contrainte maximale à partir de la densité relative et des propriétés intrinsèques du matériau constitutif des travées suivant la relation :

$$\frac{E_{app}}{E} = C \cdot \left(\frac{\rho_{app}}{\rho} \right)^n \quad (3.1)$$

$$\frac{\sigma_{app}}{\sigma_{max}} = C' \cdot \left(\frac{\rho_{app}}{\rho} \right)^{n'} \quad (3.2)$$

Avec C , C' , n et n' des coefficients spécifiques à la structure de l'os trabéculaire. ρ_{app} est la densité apparente de l'échantillon trabéculaire et ρ la densité réelle du tissu osseux. Malgré la géométrie relativement simple de ces modèles, ils permettent de décrire la majorité des structures trabéculaires. Par rapport aux données expérimentales, ces modèles analytiques semblent conduire à des résultats satisfaisants pour les propriétés mécaniques apparentes de la structure trabéculaire. D'autres modèles plus complexes ont été développés par la suite pour tenter de décrire de manière plus précise les déformations de l'os trabéculaire [213] et notamment dans les cas pathologiques avant et après traitement [154].

3.3.2 Modélisation par éléments finis

Les modèles analytiques des matériaux cellulaires permettent une évaluation satisfaisante du comportement des structures régulières telles que les structures en

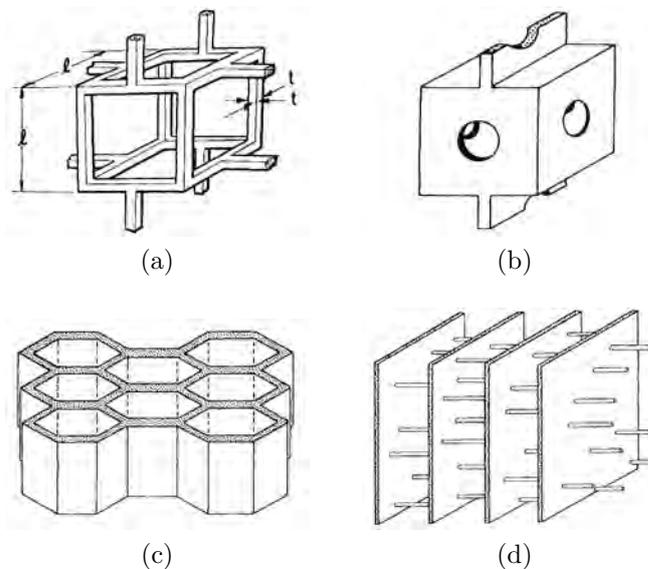


FIGURE 3.3: Modèles analytiques de la structure de l'os trabéculaire présentés par Gibson *et al.* [140] – (a) cellule ouverte asymétrique de faible densité; (b) cellule fermée asymétrique de densité élevée; (c) structure prismatique; (d) structure de plaques parallèles.

nids d'abeilles. Dans le cas des matériaux plus complexes, comme l'os trabéculaire, ce type d'approche n'est pas représentatif des irrégularités géométriques de la structure (géométrie variable des cellules élémentaires, de l'épaisseur des travées). Pour prendre en compte l'anisotropie de la structure trabéculaire, Jensen *et al.* ont développé un modèle d'os trabéculaire vertébral basé sur l'assemblage d'éléments poutres dont le diamètre et l'espacement sont définis à partir de mesures histomorphométriques (mesures moyennes verticales et horizontales – Fig. 3.4a) [193]. Les irrégularités structurales sont introduites grâce à un coefficient de désordre qui perturbe aléatoirement le réseau trabéculaire en modulant la longueur des poutres 3.4b.

Yeh et Keaveny et Walter *et al.* ont utilisé une approche similaire en introduisant des variations d'épaisseur des travées dans le réseau trabéculaire [447, 426]. Ils ont montré que ces variations entraînaient une modification significative du comportement mécanique du modèle.

Une autre approche, proposée par Silva *et al.*, utilise un assemblage de poutres selon un diagramme de Voronoï aléatoirement perturbé [385]. Le nombre de travées, ainsi que leur épaisseur, sont déterminés par histomorphométrie. Dans cette étude, les auteurs montrent que l'irrégularité de la structure entraînerait une diminution de l'ordre de 30 % par rapport à une structure régulière. Ils ont également étudié l'influence des mécanismes de la perte osseuse. Ainsi, une réduction de la densité des travées de 10 % par une diminution de l'épaisseur de celles-ci entraîne une diminution de la rigidité d'environ 20 %. Par contre, une diminution de la densité des travées de 10 % par suppression de travées entraîne un effondrement de la rigidité de la structure de près de 70 %. Une étude étendue aux trois dimensions conduit à des résultats similaires [407].

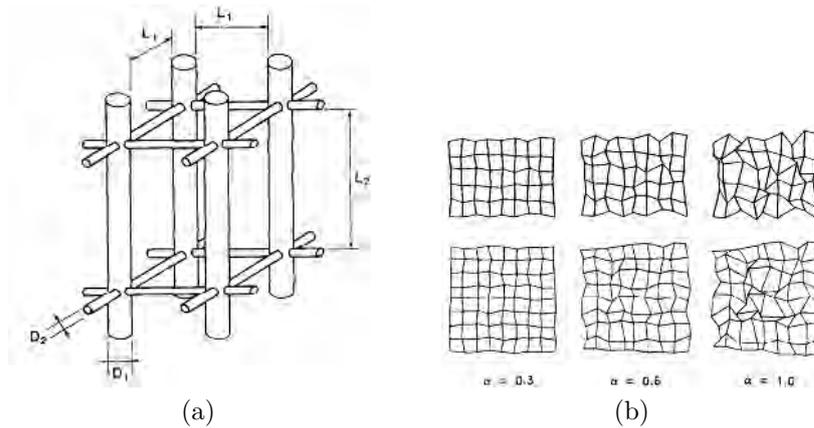


FIGURE 3.4: Modèles en éléments finis idéalisés de la structure trabéculaire – (a) cellule élémentaire ; (b) introduction des irrégularités du réseau trabéculaire en fonction du coefficient de désordre α [193].

3.3.3 Conclusion

Les modèles de structures idéalisées sont un moyen rapide pour obtenir une bonne approximation des propriétés mécaniques apparentes de l'os trabéculaire ainsi que du comportement de la structure osseuse. Cependant, les résultats donnés par ces modèles restent approximatifs d'un point de vue global et ne permettent pas d'étudier précisément les modes de déformations locales du réseau trabéculaire ainsi que les champs de contraintes appliquées au tissu trabéculaire. Grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie et à l'augmentation des capacités de calculs, il est maintenant possible d'accéder à des informations microstructurales et tissulaires de plus en plus précises. Les images issues des méthodes d'imagerie décrites au paragraphe suivant (§ 3.4) permettent de modéliser des échantillons trabéculaires de manière réaliste et d'en déduire leur comportement sous sollicitations, grâce à la méthode des éléments finis. Ces modèles sont généralement alimentés par des lois de comportement élastiques isotropes homogènes, bien que des lois de comportement plus réalistes commencent à apparaître (cf. § 3.6).

3.4 Acquisition de la microarchitecture trabéculaire

Les premières acquisitions de l'architecture osseuse étaient réalisées de manière invasive par la méthode dite de « serial milling ». Depuis quelques années, des méthodes non invasives ont été développées à partir de systèmes d'imagerie médicale pour recueillir les données tridimensionnelles d'échantillons osseux. Parmi ces méthodes, les plus utilisées sont la tomographie par rayon X et l'imagerie par résonance magnétique. En fonction de leur résolution d'investigation (tableau 3.1), ces techniques d'imagerie permettent de calculer des paramètres architecturaux plus ou moins proches des valeurs réelles, sur une portion ou sur l'intégralité de la structure de l'échantillon.

3.4.1 Serial milling

La technique du *serial milling* est utilisée pour observer en trois dimensions des phénomènes généralement visibles uniquement en microscopie. Les échantillons à

Imaging Procedures	
CT (<i>in vivo</i>)	200 * 200 * 1000 μm^3
HR-pQCT (<i>in vivo</i>) [45, 225]	82 * 82 * 82 μm^3
MicroCT (<i>in vitro</i>)	10 * 10 * 10 μm^3
Synchrotron-CT (<i>in vitro</i>)	10 * 10 * 10 nm^3
IRM (<i>in vivo</i>) [254, 255]	150 * 150 * 500 μm^3
Micro-IRM (<i>in vivo</i>) [172]	40 * 40 * 40 μm

TABLE 3.1: Résolutions typiques de systèmes d'imagerie 3D

observer sont inclus dans une résine opaque pour réduire les effets de profondeur de champs généralement observés pour des échantillons inclus en résine transparente. La surface de l'échantillon est ensuite usinée sur une épaisseur de 1 à 10 μm grâce à une platine motorisée et une fraiseuse pilotée par ordinateur. La surface de l'échantillon ainsi usinée est imagée par microscopie. La séquence usinage-imagerie est répétée de nombreuses fois et permet d'obtenir une reconstruction tridimensionnelle de l'échantillon initial [200]. Cette méthode, bien que très résolutive (quelques μm) et fournissant beaucoup d'informations (micro- et nanostructure, visualisation de marquages fluorescents...), est encore très peu utilisée à cause de sa complexité de mise en œuvre et surtout de son caractère destructif. Elle est notamment utilisée pour observer le micro-endommagement dans l'os trabéculaire [200, 34].

3.4.2 La tomographie par rayon X

La tomographie *in vivo* (QCT)

Les scanners standard permettent de générer des images dont les voxels ont des dimensions variant entre 300 et 500 μm dans le plan de coupe et d'épaisseur de 1 à 3 mm . Ces scanners ne sont pas appropriés pour observer l'os trabéculaire de manière satisfaisante puisque dans celui-ci les travées ont une épaisseur de l'ordre de 150 μm et sont séparées de 300 à 500 μm (Fig. 3.5). Récemment, une nouvelle génération de scanner a été mise au point, les scanners à haute-résolution (HRQCT). Ces machines permettent d'atteindre une résolution dans le plan de 150-180 μm pour une épaisseur de coupe de 300-500 μm ce qui permet de distinguer la microarchitecture trabéculaire [148]. Toutefois la résolution de ces appareils n'est pas suffisante pour refléter parfaitement la microstructure de l'os trabéculaire et on observe des pertes de connectivité ainsi qu'un amincissement des travées. Les principaux avantages du scanner sont un temps d'acquisition relativement court, une géométrie et une densité osseuse volumique assez précises pour une irradiation minimale des patients. Les mesures réalisées par scanner ont permis d'évaluer l'influence de paramètres tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique sur la géométrie vertébrale ou fémorale dans le but de mieux appréhender le concept de fragilité osseuse [350, 262, 384, 263]. De plus, la possibilité de distinguer l'os trabéculaire par tomodensitométrie a fourni des renseignements sur les mécanismes d'action des traitements des maladies osseuses qui n'étaient pas observables par DXA [36, 268, 382, 274, 43].

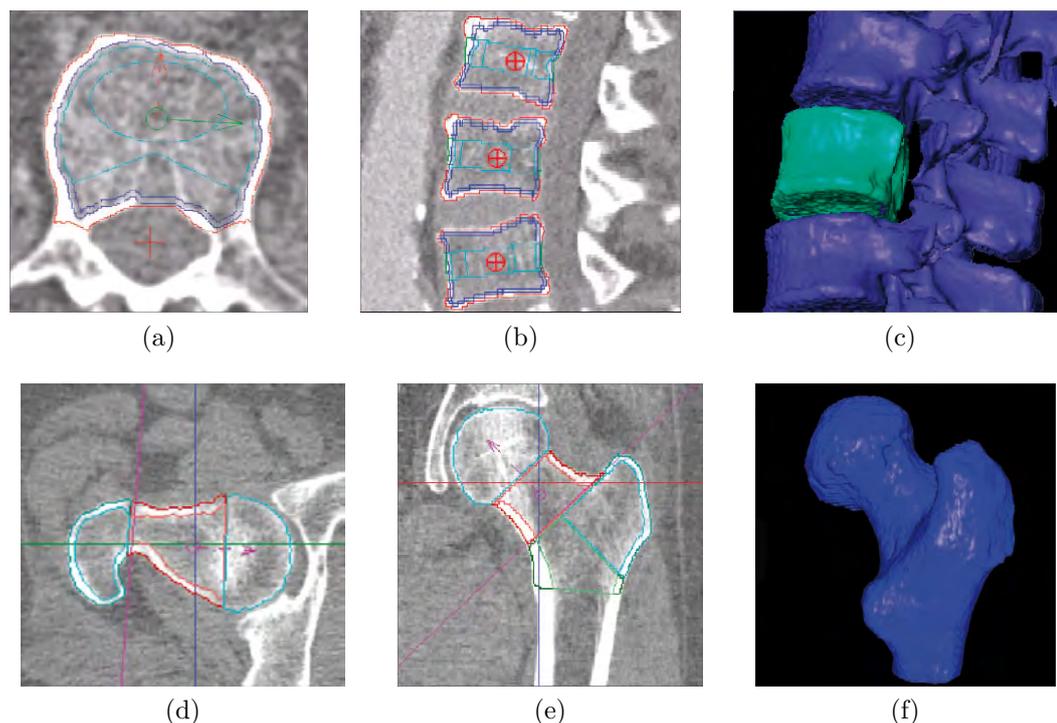


FIGURE 3.5: Exemples d'images obtenues par CT-scan à différents sites osseux – (a) vertèbres lombaires en vue axiale; (b) vertèbres lombaires en vue sagittale; (c) reconstruction en 3D d'un bloc lombaire; (d) fémur proximal en vue axiale; (e) fémur proximal en vue coronale; (f) reconstruction en 3D du fémur proximal [137].

ε

Tomographie périphérique haute résolution (HR-pQCT)

Étant donné que l'évaluation *in vivo* de la microarchitecture trabéculaire est relativement difficile avec les scanners classiques, des scanners dédiés ont été développés dans le but d'évaluer la qualité de l'os trabéculaire et de l'os cortical au niveau des sites périphériques (radius et tibia distaux) (Fig. 3.6) [45, 137]. Ces systèmes haute résolution, appelés scanners périphériques à haute résolution ou HR-pQCT, sont capables d'atteindre une taille de voxels isotropiques de $82 \mu\text{m}$ pour une faible dose de radiation. Ceci permet une bonne représentation de la microstructure trabéculaire des radius et tibias distaux pour lesquels l'épaisseur des travées ($Tb.Th$) varie entre 60 et $150 \mu\text{m}$ et pour lesquels la séparation des travées ($Tb.Sp$) varie de 300 et $1000 \mu\text{m}$. Le HR-pQCT assure une très bonne précision, aussi bien pour des mesures de densité (BMD) ($< 2\%$) que pour des mesures de structure ($< 4\%$) [45]. Bien qu'aucune étude longitudinale n'ait encore été effectuée, des études transversales ont rapporté que les mesures de microarchitectures effectuées par HR-pQCT permettent de différencier les femmes post-ménopausiques ayant eu une fracture par fragilité de celles n'en ayant pas eue [45, 388, 422]. Des études récentes ont montré que le HR-pQCT pouvait évaluer les changements au sein de la microarchitecture osseuse dus à des traitements médicamenteux [351]. Cependant, l'interprétation de ces études reste délicate puisque les traitements anti-ostéoporotiques conduisent à une augmentation de la densité minérale osseuse (DMB), ce qui pourrait influencer les mesures effectuées par HR-pQCT. Les scanners périphériques présentent un potentiel énorme dans l'évaluation de l'architecture osseuse *in vivo* et dans le diagnostic des maladies osseuses telles que l'ostéoporose.

Microtomographie par rayon X (μ CT)

La microtomographie est une méthode de tomographie permettant d'atteindre des résolutions spatiales comprises entre 1 et 100 μm . Les premiers microtomographes ont été développés par Feldkamp *et al.*. Grâce à l'utilisation de faisceaux de rayons X coniques associés à un algorithme de reconstruction spécialement développé, ils ont réussi à reconstruire un objet en trois dimensions avec une résolution de 50 μm . Depuis quelques années, l'amélioration de la qualité des microsources de rayons X et des systèmes d'acquisition (notamment la sensibilité et la résolution du couple scintillateur/caméra) permet d'atteindre des résolutions pouvant atteindre quelques micromètres. L'arrivée des microscanners de laboratoire a permis la démocratisation de cette technique. Ainsi, il est possible d'acquérir en laboratoire, la microarchitecture d'un échantillon osseux en quelques minutes pour une taille de voxel de 20 μm et en quelques heures pour une taille de voxel allant jusqu'à 6 μm .

La microtomographie est principalement utilisée pour analyser la structure de biopsies d'os trabéculaire. L'acquisition de l'architecture d'échantillons d'os trabéculaire permet d'effectuer des mesures de paramètres morphologiques en trois dimensions. Plusieurs études ont montré la pertinence des mesures 3D par rapport aux mesures histologiques en deux dimensions [123, 183, 11]. Cette technique pourrait également être utilisée pour obtenir une information sur la minéralisation de l'échantillon scanné. Grâce à l'utilisation de fantômes d'hydroxyapatite de densité connue, il serait théoriquement possible de déterminer le degré de minéralisation de l'os. Cependant, la résolution d'acquisition étant généralement trop faible, les données mesurées sont souvent inexploitable à l'échelle de l'ostéon et il faut se contenter d'une mesure globale du *DMB*. La mesure du *DMB* local par microtomographie a été étudiée dans cette thèse et fait l'objet du chapitre 5. Les acquisitions de microtomographie sont également utilisées lors de la création de modèles numériques de l'os trabéculaire. La méthode de conversion de voxels proposée par van Rietbergen *et al.* [416] permet de convertir l'image 3D de l'échantillon tomographié en un modèle en éléments finis. Parmi les avantages de la microtomographie, on trouve sa relative simplicité d'utilisation et de mise en œuvre. Il n'est pas nécessaire d'inclure en résine les échantillons à analyser, ce qui rend les temps d'analyses beaucoup plus courts qu'en histomorphométrie. Les échantillons biologiques peuvent être imagés en

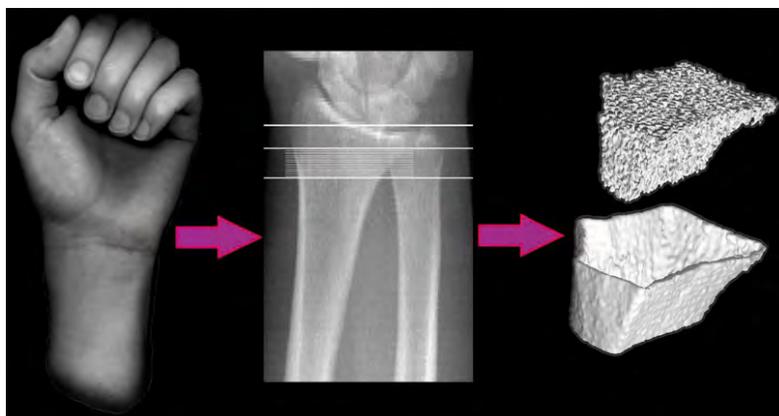


FIGURE 3.6: Scanner haute résolution *in vivo* du radius distal; image montrant la zone imagée et reconstruction 3D du compartiment trabéculaire et de l'enveloppe corticale [137].

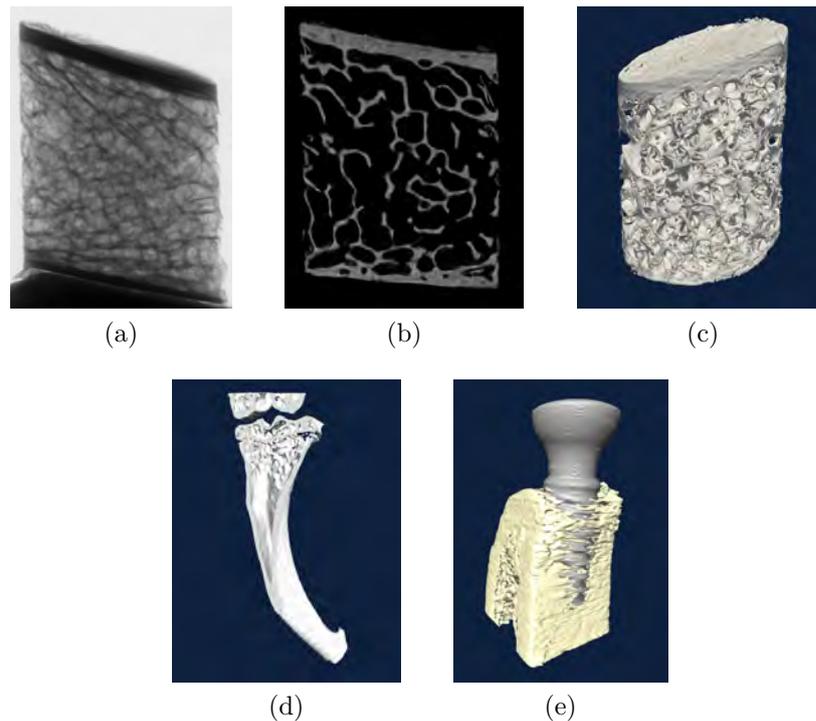


FIGURE 3.7: Exemples d'images obtenues par microtomographie – différentes étapes lors de l'acquisition de l'architecture d'une biopsie de crête iliaque : (a) atténuation par les rayons X ; (b) reconstruction d'une section sagittale ; (c) création d'un volume en 3D ; (d) reconstruction en coupe d'un fémur de souris ; (e) reconstruction 3D d'un implant dentaire pour évaluer son ostéo-intégration.

ε

solution (eau, alcool...). Les seules contraintes étant de s'assurer que l'échantillon ne puisse pas bouger pendant l'acquisition et qu'il ne dépasse pas du champ de vue de la caméra pendant toute la phase d'acquisition. Il est donc avantageux d'utiliser des échantillons cylindriques ce qui permet par ailleurs de minimiser les artéfacts d'acquisition (Annexe A).

Cependant, la microtomographie est loin de remplacer l'histologie. En effet, de nombreux phénomènes ne sont pas détectables en rayons X (seul le tissu minéralisé est imagé) et la tomographie est incapable de nous renseigner sur l'activité cellulaire (liée au remodelage notamment).

Tomographie synchrotron (SR μ CT) [42]

Les premières approches de microtomographie ont été réalisées en utilisant des radiations synchrotron [106, 149] qui reste la méthode de référence pour obtenir des images à très haute résolution (jusqu'à l'échelle du nanomètre). Le rayonnement synchrotron est une lumière extrêmement intense, couvrant une gamme de longueurs d'onde allant des infrarouges jusqu'aux rayons X. Ce rayonnement est émis par des électrons tournant à une vitesse proche de celle de la lumière dans un anneau de stockage de plusieurs centaines de mètres de circonférence. Pour atteindre cette vitesse, les électrons sont d'abord accélérés par un champ magnétique dans un accélérateur linéaire (Linac), jusqu'à une vitesse proche de celle de la lumière. Puis le faisceau d'électrons passe dans un accélérateur circulaire, appelé anneau d'accélération, dont le but est d'augmenter l'énergie des électrons. Cette énergie dépend du

système utilisé (2,75 milliards d'eV dans le cas du synchrotron SOLEIL en France). Une fois que les électrons ont atteint l'énergie voulue, ils sont injectés dans l'anneau de stockage où ils tourneront pendant des heures et feront des centaines de milliers de tours chaque seconde. Le rayonnement émis par ces électrons est guidé vers des lignes de lumière installées tout autour de l'anneau de stockage. Chaque ligne de lumière est un laboratoire d'une vingtaine de mètres de long, équipé de lentilles, de miroirs ou de monochromateurs afin de sélectionner la gamme de longueurs d'onde et de modifier les caractéristiques du faisceau (taille, divergence) en fonction de l'expérience à réaliser et des échantillons à analyser. Le rayonnement synchrotron étant très peu divergent, il est possible d'utiliser des faisceaux parallèles de rayons X, ce qui permet de s'affranchir des problèmes de distorsion des faisceaux coniques. Par ailleurs, la très forte énergie du rayonnement synchrotron permet l'utilisation de faisceaux monochromatiques et supprime les effets de durcissement de faisceau. Ces avantages permettent d'obtenir des images de tomographie de très grande qualité et très résolutive (tailles de voxels de quelques nanomètres). La principale limitation est le caractère destructif des fortes énergies utilisées avec les rayonnements synchrotron ainsi que le temps restreint d'accès à ce type de matériel.

3.4.3 Imagerie par résonance magnétique ou IRM

Contrairement aux méthodes d'imagerie fondées sur les rayons X, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est non-irradiante. L'imagerie IRM est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN). En appliquant une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence sur une partie du corps et en mesurant la réponse émise par certains atomes, il est possible de déterminer la composition chimique et donc la nature des tissus biologiques en chaque point du volume imagé. Le signal enregistré est principalement émis par les atomes d'hydrogène contenu dans les molécules d'eau, ce qui fait de l'IRM un outil parfaitement adapté à l'observation des tissus mous, que l'on peut observer avec des contrastes plus élevés qu'en tomographie. La quantité d'eau contenue dans le tissu osseux étant minimale, le signal fourni par l'os est faible en imagerie IRM. En conséquence, la structure osseuse ne peut être évaluée qu'indirectement en mesurant la moelle et les tissus mous qui l'entourent grâce à l'utilisation d'un champ magnétique puissant couplé à des séquences particulières d'impulsions électromagnétiques [435].

3.5 Maillage de l'os trabéculaire

Les acquisitions de tomographie ou d'IRM (de recherche) permettent d'obtenir des images en trois dimensions formées de voxels dont la taille varie entre 1 et 80 μm . Ces images tridimensionnelles servent de base au modèle éléments finis. Il existe principalement trois approches permettant de réaliser le maillage de cette structure : la conversion directe des voxels en éléments hexaédriques, la conversion des voxels en éléments tétraédriques ou d'éléments poutres.

3.5.1 Le maillage hexaédrique

Le premier modèle d'os trabéculaire a été mis au point dans les années 1990 [131, 180, 416]. Le maillage du volume osseux est créé en convertissant les voxels

de l'image 3D en éléments hexaédriques. L'avantage de cette méthode est que les modèles peuvent être générés très rapidement et qu'ils permettent généralement une analyse des contraintes relativement précise [372]. Par ailleurs, la génération de ce type de maillage est relativement peu gourmande en ressources informatiques. En contrepartie, cette méthode conduit à des surfaces en dent de scie qui peuvent induire des artefacts de simulation tels que des concentrations de contraintes excessives. La résolution d'acquisition constitue donc un critère important dans la qualité du modèle.

Influence de la résolution

Pour assurer la continuité du réseau trabéculaire et pouvoir appliquer les équations des milieux continus, la modélisation doit être réalisée sur des échantillons possédant au moins 5 espaces intertrabéculaires, soit des échantillons de 5 mm de côté environ [55, 163]. Les premiers modèles ont déterminé par méthode inverse (cf. § 3.7) un module élastique moyen du tissu osseux de 5,91 GPa [416]. L'observation locale des déformations et des contraintes lors d'une simulation de compression, démontre une prédominance de déformation des travées en flexion. Dans la même étude, les auteurs ont analysé l'influence de la résolution sur la détermination du module élastique apparent à partir d'un échantillon de 2 mm de côté. La taille des éléments n'a que peu d'influence sur la raideur globale de l'échantillon si le réseau trabéculaire est suffisamment bien discrétisé. Pour une taille de voxels inférieure à 80 μm , la différence de rigidité est inférieure à 5% par rapport à un modèle à 20 μm .

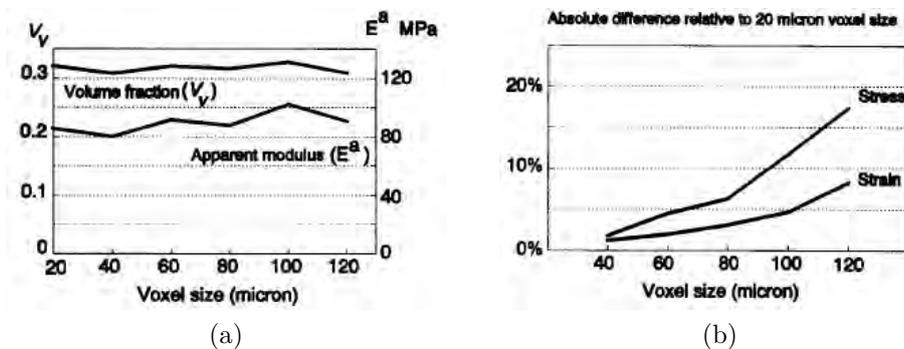


FIGURE 3.8: Etude de la convergence des résultats d'un modèle par éléments finis d'os trabéculaire en fonction de la résolution [416] – (a) évolution du module élastique apparent et la fraction volumique de l'échantillon osseux; (b) différences absolues (en %) entre les histogrammes de contraintes et de déformations du modèle à 20 μm comparé aux autres modèles.

Bevill *et al.* [33] ont étudié l'influence de la résolution d'un modèle hexaédrique sur la prédiction de la contrainte élastique sur des échantillons issus de sites anatomiques de fractions volumiques (BV/TV) différentes (col du fémur, grand trochanter et vertèbre). Les erreurs moyennes sur la contrainte élastique et le module de Young dépendent de la taille des éléments et du BV/TV mais pas du site osseux considéré. De fortes différences ont été observées pour des $BV/TV < 15\%$ et des tailles de voxels de 80 et 120 μm (variations de 20 à 80% par rapport au modèle à 20 μm équivalent). Ceci est majoritairement dû à des pertes de connectivité trabéculaire et à une augmentation artificielle de la rigidité des travées [152]. Un minimum de

3-4 éléments est nécessaire suivant l'épaisseur des travées pour assurer une précision raisonnable des résultats de simulation [152]. Lors de l'analyse des champs de contraintes ou de déformations, la précision des résultats dépend de la résolution.

Influence du lissage des surfaces

Arbenz *et al.* ont étudié l'influence du lissage de la surface des travées sur les résultats de modélisation par la méthode des éléments finis [10]. Les auteurs ont montré qu'au delà de l'amélioration visuelle de la structure, le lissage des surfaces conduisait à des différences en terme de champs de contraintes dans le tissu osseux. Ils ont également constaté une augmentation globale du niveau de contrainte par rapport au modèle classique et un accroissement significatif des temps de simulation.

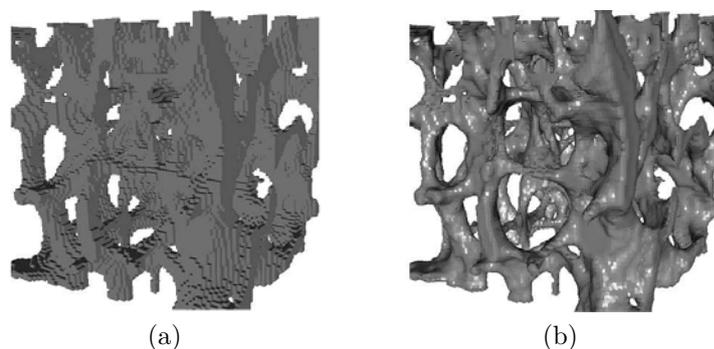


FIGURE 3.9: Modélisation de la microarchitecture trabéculaire en éléments hexaédriques [10] – (a) modèle direct par conversion de voxels ; (b) modèle par conversion de voxels et lissage des surfaces.

3.5.2 Le maillage tétraédrique

Le maillage tétraédrique est développé à partir des mêmes acquisitions mais les voxels sont convertis en tétraèdres grâce un algorithme de traitement d'images. À l'heure actuelle, il existe plusieurs algorithmes, plus ou moins sophistiqués, basés sur l'algorithme de *marching cube* développé par Lorensen et Cline [250, 127]. Les voxels sont subdivisés en éléments tétraédriques dont la forme dépend des voxels voisins. L'avantage du maillage tétraédrique est qu'il permet d'obtenir une surface régulière plus réaliste que celle obtenue dans le cas de maillage hexaédriques. Müller et Rügsegger ont été les premiers à développer une méthode de maillage tétraédrique dédiée à l'os trabéculaire [295]. À partir d'une image de très faible résolution (voxels de $250 \mu m$), ils parviennent à reconstruire un échantillon d'os trabéculaire de manière réaliste. Cependant, ce type de maillage génère environ 15 fois plus d'éléments qu'un maillage hexaédrique. Ainsi, la mise en donnée de tels maillages demande des ressources informatiques conséquentes et conduit à une augmentation du temps de calcul considérable par rapport à une modélisation en éléments hexaédriques. La différence sur le calcul du module de Young apparent calculé en utilisant les deux approches sur un modèle simple de plaque avec un trou central varie entre 2 et 27,5 % [152].

Ulrich *et al.* ont comparé les modèles tétraédriques et hexaédriques sur des échantillons trabéculaires de 4 mm de côté extraits de différents sites osseux (tête fémorale,

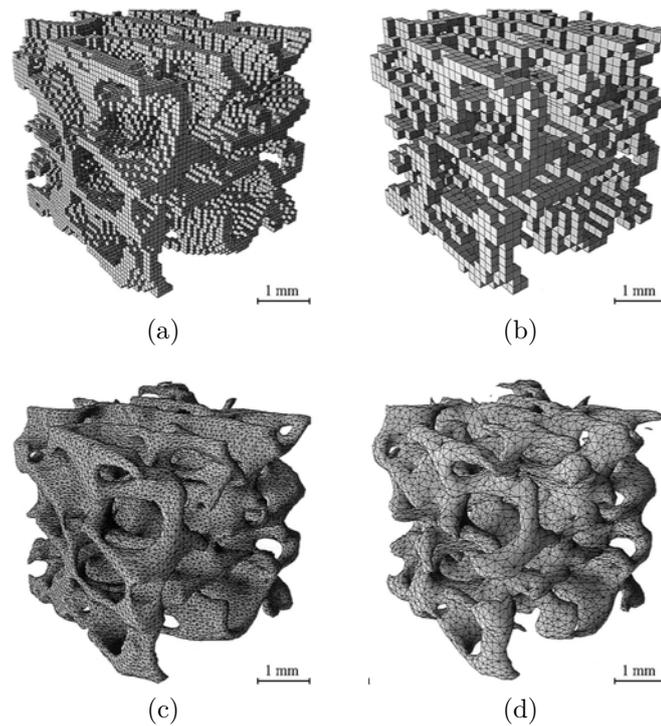


FIGURE 3.10: Modèles éléments finis d'os trabéculaire créés avec différents types de maillage [406] – (a) maillage hexaédrique avec des éléments de $84\mu\text{m}$ de côté. La structure trabéculaire est bien représentée malgré une surface en « marches d'escaliers » ; (b) modèle identique avec une taille d'éléments de $168\mu\text{m}$. La microstructure est plus grossière, on observe une perte de connectivité des travées et des variations de l'épaisseur de celle-ci par rapport au modèle à $84\mu\text{m}$; (c) maillage tétraédrique créé à partir de voxels de $84\mu\text{m}$ par l'algorithme de *marching cube*. La structure est très proche de la structure réelle et la surface des travées est lisse ; (d) modèle réalisé à partir de voxels de $168\mu\text{m}$ avec des éléments tétraédriques. La structure reste fidèle à la réalité et la perte de connectivité est moindre comparativement au maillage hexaédrique

crête iliaque et vertèbre) [406]. À basse résolution, le modèle tétraédrique donne de meilleurs résultats. Cependant, ces résultats semblent fortement dépendants du site anatomique et plus particulièrement du volume trabéculaire osseux (BV/TV). Pour des échantillons extraits de la tête fémorale ($BV/TV_{tete\ femorale} = 26\%$), la différence de contrainte entre les deux modèles est peu marquée. En revanche, pour les échantillons de densité plus faible ($BV/TV_{crete\ iliaque} = 16\%$ et $BV/TV_{vertebre} = 9\%$), on observe de fortes différences entre les deux modèles.

Dans une étude préliminaire, van Rietbergen a comparé les deux types de maillage (hexaédrique et tétraédrique) sur un échantillon trabéculaire et a trouvé une différence de l'ordre de 1,5 % sur la déformation maximale de la structure et de l'ordre de 30 % sur la contrainte équivalente de Von Mises [411]. Il a également analysé un modèle combinant les éléments hexaédriques et tétraédriques. Ce modèle semble donner des résultats plus précis que les éléments hexaédriques ou tétraédriques seuls. Cependant, les temps de calculs et les ressources informatiques nécessaires sont encore supérieurs aux modèles tétraédriques. Au niveau des champs de contraintes, le modèle tétraédrique donne de meilleurs résultats à la surface des échantillons. En

effet, la surface en marches d'escalier du modèle hexaédrique crée des artéfacts au niveau de la surface ce qui conduit à un champ de contraintes irrégulier (figure 3.11).

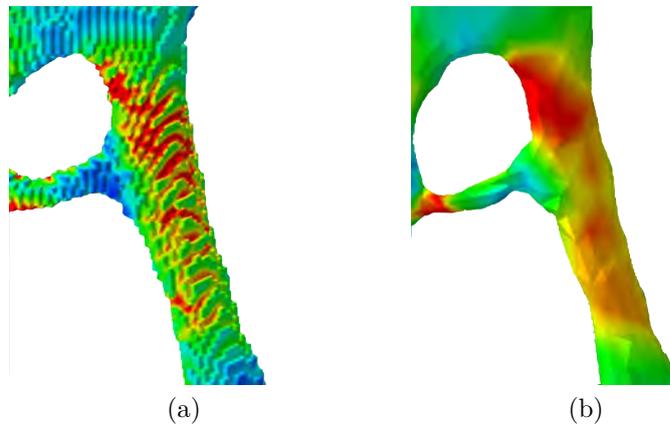


FIGURE 3.11: Comparaison des maillages (a) hexaédriques et (b) tétraédrique sur la modélisation en éléments finis d'une travée osseuse. Le champ de contraintes est artéfactuellement irrégulier dans le modèle hexaédrique à cause de la surface en « marche d'escalier » alors que ses variations sont plus uniformes dans le modèle tétraédrique.

3.5.3 Le maillage en éléments poutres

Les maillages fondés sur la géométrie réelle de l'os trabéculaire sont souvent complexes et gourmands en ressources. Afin de simplifier la complexité des maillages hexa- et tétraédriques, plusieurs auteurs ont cherché un compromis entre les structures idéalisées et les modèles réels. Ainsi, ils ont développé une méthode de modélisation fondée sur la squelettisation de la structure trabéculaire (figure 3.12). Ces modèles permettent la prise en compte des paramètres d'architecture réelle (Volume trabéculaire osseux, épaisseur et espacement des travées) tout en diminuant les temps de calculs par rapport aux modèles classiques [410]. Ce type de modèle se limite toutefois à l'étude de la phase élastique de compression des travées puisque les codes de calculs actuels ne permettent pas l'étude des mécanismes de flexion et de flambement. Plusieurs algorithmes de squelettisation de l'os trabéculaire ont été développés afin de représenter le plus fidèlement possible la microarchitecture trabéculaire [231, 236, 331, 390]. Les paramètres mécaniques et morphologiques des travées sont ensuite définis lors de la modélisation éléments finis.

Dans une étude de 2007, Follet *et al.* ont modélisé des échantillons trabéculaires de calcanéums par des éléments poutres après squelettisation d'images de tomographie (taille de voxel de $40 \mu m$) [120]. Les sections des éléments poutres ont été considérées comme constantes et déterminées à partir de mesures 3D de l'épaisseur des travées (Tb.Th). Ces modèles poutres ont été comparés aux modèles hexaédriques équivalents afin d'évaluer la validité du modèle poutre proposé. Les résultats fournis par les modèles poutres sont proches des valeurs classiques de la littérature ($E = 10,3 \pm 5,5 \text{ GPa}$, $\sigma_{max} = 243 \pm 210 \text{ MPa}$). En revanche, le module élastique calculé à partir des simulations hexaédriques est significativement plus élevé ($E = 31,6 \pm 27,1 \text{ GPa}$). Les auteurs justifient cette surestimation du module de Young par une limitation du modèle hexaédrique appliqué aux structures

trabéculaires de faible densité.

Dans une étude similaire, van Lenthe *et al.* ont comparé des modèles poutres et hexaédriques réalisés sur des échantillons d'os trabéculaire vertébral dont la densité varie entre 3,7 et 19,5 % [410]. L'épaisseur réelle a été mesurée par étude morphologique et appliquée à chacun des éléments poutres du modèle. Les modèles hexaédriques comptent en moyenne 67 fois plus d'éléments que les modèles poutres. Les temps de simulation sont de quelques minutes pour le modèle poutre à près de 14 h pour le modèle hexaédrique. Les modules élastiques restent cependant proches d'un module de 9 GPa pour le modèle poutre et de 10,7 GPa pour le modèle hexaédrique.

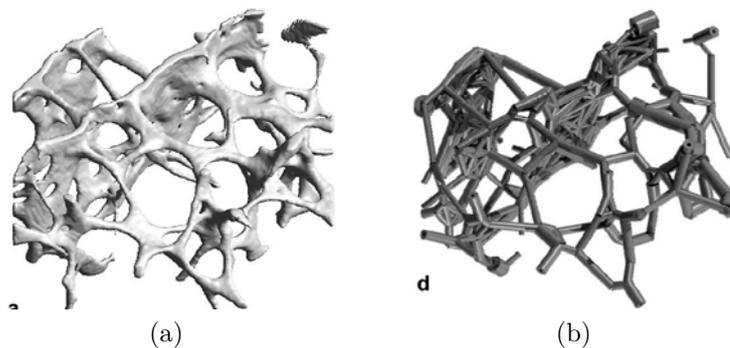


FIGURE 3.12: Modélisation de la microarchitecture trabéculaire en éléments poutres [390] – (a) image de tomographie d'un échantillon d'os trabéculaire; (b) modèle en éléments poutres correspondant.

Les modèles poutres représentent donc une alternative intéressante pour modéliser les propriétés mécaniques apparentes de l'os trabéculaire. Les temps de calculs sont fortement diminués tout en conservant des résultats proches des valeurs observées dans la littérature. L'inconvénient majeur de ce type de modèles est qu'ils ne prennent pas en compte les modes de déformation des travées par flexion ou flambement et ne permettent donc pas une analyse réaliste des déformations de la structure trabéculaire et des champs de contraintes locaux appliqués aux travées osseuses.

3.6 Lois de comportement appliquées au tissu osseux

3.6.1 Comportement élastique

Loi élastique linéaire homogène isotrope

L'os trabéculaire est généralement considéré comme un matériau élastique linéaire subissant des déformations quasi-statiques. Ce type d'analyse considère que, non seulement le chargement appliqué à l'os ne varie pas avec le temps mais en plus, toutes les non-linéarités dues à la plasticité, les grandes déformations, le contact et la viscosité ne sont pas pris en compte. En plus de ces simplifications, le tissu osseux est supposé isotrope et homogène. Ceci facilite grandement l'analyse puisque un tel matériau peut être décrit par deux constantes : le module élastique, ou module de Young (E), et le coefficient de Poisson (ν). Le module de Young varie entre 1 et

20 GPa (voir chapitre 2) et le coefficient de Poisson est supposé égal à 0,3 dans la plupart des études menées sur l'os.

Influence de l'hétérogénéité des propriétés élastiques

De nombreuses études ont montré que les propriétés mécaniques du tissu osseux sont hétérogènes et dépendent de la composition et des propriétés de l'ultrastructure osseuse [125, 463, 171]. Plusieurs équipes ont essayé d'intégrer les variations de ces propriétés mécaniques élastiques dans des modèles numériques pour étudier son influence sur le comportement global de la structure trabéculaire [190, 181, 408, 44, 339]. Dans une étude préliminaire, Jaasma *et al.* ont assigné des valeurs aléatoires au module élastique du tissu osseux de façon à recréer l'hétérogénéité tissulaire [190].

Plusieurs études ont intégré cette hétérogénéité en faisant varier les propriétés mécaniques de manière proportionnelle à la distance à la surface, une approximation proche des conditions physiologiques puisque le remodelage touche principalement la surface des travées ce qui induit une minéralisation plus faible en périphérie [190, 339, 408]. D'autres ont modulé le module élastique en fonction de l'atténuation des rayons X dans les images de microtomographie [164, 44]. Toutes ces études ont conclu que la prise en compte de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques du tissu osseux conduisait à une meilleure prédiction des propriétés apparentes. Renders *et al.* ont observé une diminution des modules élastiques de compression et de cisaillement apparents jusqu'à 21 % par rapport au modèle homogène [339]. Ils ont également montré que les variations du DMB pourraient expliquer jusqu'à 29 % de la variance du module élastique. Bourne et van der Meulen ont montré que les modèles homogènes prédisaient un module élastique apparent plus élevé que les modèles hétérogènes et que la différence était d'autant plus importante que le coefficient de variation des propriétés tissulaires était grand [44].

Harrison *et al.* ont montré qu'un modèle hétérogène prédisait correctement l'endommagement du tissu trabéculaire puisqu'ils ont pu associer visuellement des zones de fracture des travées à des concentrations de contraintes (contraintes équivalentes de Von Mises) et concentrations de déformations (figure 3.13).

3.6.2 Comportement plastique

Peu d'études se sont intéressées au comportement plastique de l'os trabéculaire. van Rietbergen *et al.* ont modélisé l'os trabéculaire avec un comportement élastique-parfaitement plastique [415]. En choisissant arbitrairement un module de Young de 8 GPa et une limite élastique de 210 MPa , ils ont retrouvé une bonne approximation de la contrainte maximale en compression de l'échantillon mais pas de la déformation à la contrainte maximale.

Lors d'un essai de compression, les travées osseuses sont soumises à de la compression et à de la traction (figure 3.14b). Comme les propriétés du tissu osseux sont différentes en traction et en compression, Niebur *et al.* ont appliqué à l'os une loi de comportement avec un critère de rupture linéaire par morceau asymétrique en traction et en compression [300] (Fig. 3.14a). Les propriétés mécaniques ont été choisies identiques à celles de l'os cortical. En intégrant ces propriétés dans un modèle FEA, ils ont montré que ce modèle donnait une bonne prédiction des propriétés plastiques de l'os trabéculaire en traction, en compression et en cisaillement.

Avec un modèle similaire, Bevill *et al.* ont montré que la prise en compte des

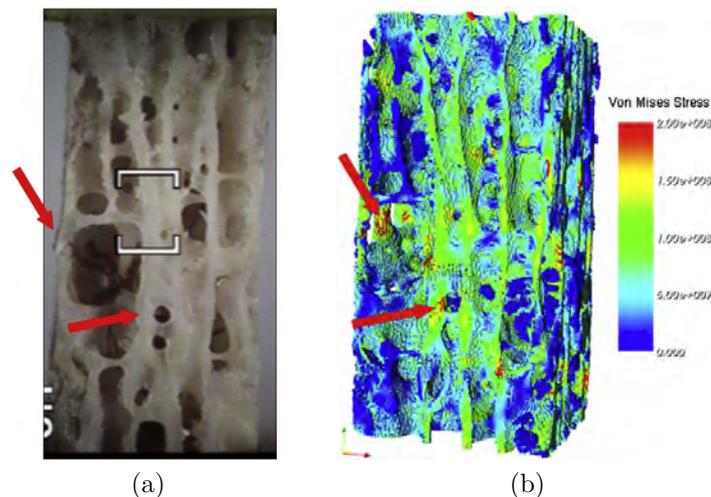


FIGURE 3.13: Comparaison entre un essai de compression d'un échantillon d'os et sa modélisation en éléments finis [164] – (a) Capture vidéo de la compression mécanique d'un échantillon d'os trabéculaire. Les deux flèches indiquent les travées fracturées ; (b) modèle hexaédrique correspondant. Les zones de rupture coïncident à des zones de concentration de contraintes.

ε

non-linéarités du comportement mécanique du tissu osseux permettait de déterminer de manière fiable la contrainte maximale, et ce, pour des échantillons de faible densité [33]. Stölken et Kinney ont comparé deux lois de comportement plastique du tissu osseux sur un modèle de travée : une loi d'endommagement plastique basée sur le modèle de Niebur *et al.* et un comportement fragile [392]. Ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux modèles. En revanche, la prise en compte des non-linéarités géométriques entraînait de fortes différences dans l'importance de l'endommagement et la distribution des contraintes par rapport au modèle linéaire (couplage entre l'endommagement et le chargement) (figure 3.14c). L'os trabéculaire semble être géométriquement non-linéaire mais les auteurs n'ont pas établi de critère adapté au tissu osseux. Verhulp *et al.* ont modélisé l'os trabéculaire avec une loi de comportement plastique basée sur le critère de Hill et prenant en compte les non-linéarités géométriques [421]. Ils ont appliqué ce modèle à de l'os trabéculaire bovin et ont trouvé de très bonnes corrélations entre les propriétés apparentes expérimentales et la simulation.

3.6.3 Influence du coefficient de Poisson

Dans la majorité des études sur la modélisation de l'os, le coefficient de Poisson du tissu osseux est supposé homogène et isotrope. Ladd et Kinney ont étudié l'influence des variations du coefficient de Poisson sur les propriétés mécaniques apparentes dans un modèle d'os trabéculaire [223]. Ils ont montré que pour une variation du coefficient de Poisson entre 0,15 et 0,25, le module de Young apparent varie de moins de 2 %. Cependant, aucune étude n'a étudié l'influence de variations du coefficient de Poisson sur les champs de contraintes et de déformations dans le tissu osseux. Généralement, le coefficient de Poisson du tissu osseux est fixé à $\nu = 0,3$.

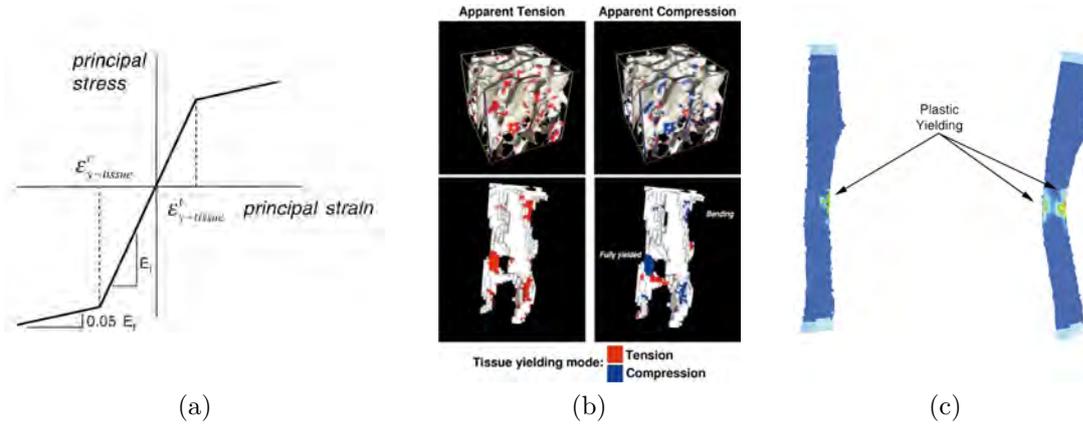


FIGURE 3.14: (a) Loi de comportement bilinéaire asymétrique appliquée au tissu osseux par Niebur *et al.* et (b) modes de déformations correspondants d'un échantillon trabéculaire lors de la simulation d'un essai de compression [300]; (c) Comparaison entre un modèle de travée sans (à gauche) et avec (à droite) prise en compte des non-linéarités géométriques [392].

3.7 Détermination des propriétés mécaniques apparentes de l'os trabéculaire par méthode inverse

La méthode inverse, ou méthode d'identification, permet de calculer le module de Young du tissu osseux d'un échantillon d'os trabéculaire en supposant les propriétés de l'os comme étant élastiques, linéaires et isotropes. Cette méthode consiste à ajuster les propriétés mécaniques tissulaires (module de Young numérique du tissu osseux, E_{tissue}^{num}) de manière à faire coïncider les propriétés mécaniques apparentes de la structure trabéculaire, considérée comme un matériau continu, mesurées expérimentalement (module de Young apparent expérimental de la structure trabéculaire, E_{app}^{exp}) et par simulation numérique (module de Young apparent numérique de la structure trabéculaire, E_{app}^{num}).

Pour calculer le module élastique de tissu osseux, il est donc nécessaire d'effectuer un essai mécanique tel un essai de compression pour déterminer une valeur expérimentale E_{app}^{exp} du module de Young apparent. Ce module correspond au module élastique de l'échantillon d'os spongieux considéré comme un matériau continu et il est calculé à partir des équations de la mécanique des milieux continus :

$$E_{app}^{exp} = \frac{\sigma}{\epsilon} = \frac{F}{S\epsilon} \quad (3.3)$$

Où σ et ϵ sont la contrainte et la déformation appliquées à l'échantillon d'os trabéculaire. $\sigma = F/S$, le rapport entre la force appliqué à l'échantillon et la surface apparente de la section transverse de l'échantillon. Parallèlement à l'essai mécanique, un modèle en éléments finis (linéaire, élastique, homogène) à haute résolution basé sur l'architecture réelle permet de déterminer le module numérique apparent E_{app}^{num} de l'échantillon en simulant les mêmes conditions aux limites que celles de l'essai mécanique. Le module élastique du tissu osseux E_0 est attribué arbitrairement et ne sert que de point de départ au calcul. Grâce à l'hypothèse d'élasticité linéaire, la valeur réelle du module élastique du tissu trabéculaire E_s peut être déterminée par la relation :

$$E_{tissu}^{exp} = \frac{E_{app}^{exp}}{E_{app}^{num}} \cdot E_{tissu}^{num} \quad (3.4)$$

Cette méthode a été employée par plusieurs équipes pour déterminer le module élastique du tissu osseux. Hou *et al.* ont utilisé cette technique sur de l'os trabéculaire vertébral et ont montré que les résultats obtenus prédisaient la réalité de manière précise (le coefficient de corrélation entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées du module de Young, $r^2 = 0,89$) [185]. Le module de Young du tissu osseux était de $5,7 \pm 1,6 \text{ GPa}$ (variant de $2,7$ à $9,1 \text{ GPa}$). Sur une expérience similaire, Ladd *et al.* rapportent un module de Young de $6.6 \pm 1.1 \text{ GPa}$ (variant de $5,5$ à $7,7 \text{ GPa}$) [224]. Ces valeurs peuvent paraître relativement faibles comparées aux résultats de micro- et de nanoindentation et par rapport aux techniques ultrasonores. Ceci est principalement dû à l'hypothèse d'homogénéité de la structure trabéculaire qui peut montrer ses limites dans le cas d'échantillons de faible densité. Des artefacts expérimentaux (effets de bords, déplacements au niveau des plateaux de compression, mesure de la déformation) peuvent également conduire à des variations importantes du module de Young (de l'ordre de 20 à 40 %) [204]. Des tests mécaniques plus fiables ont été menés sur de l'os trabéculaire tibial de bovin et donnent un module de Young de l'ordre de $17,3 \pm 2,62 \text{ GPa}$ [301]. La méthode inverse peut également être utilisée pour des simulations élasto-plastiques avec ou sans écrouissage mais la non linéarité de la loi de comportement du tissu osseux nécessite d'effectuer des itérations successives pour déterminer les valeurs intrinsèques des propriétés du matériau osseux (figure 3.15).

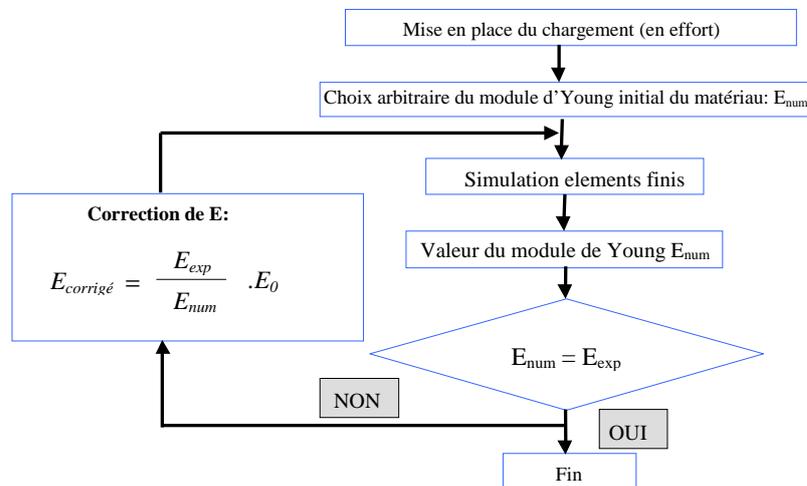


FIGURE 3.15: Estimation du module élastique par méthode inverse

3.8 Détermination des contraintes locales dans le tissu trabéculaire

Selon les hypothèses de Wolff, les contraintes et déformations devraient être réparties relativement uniformément dans l'os trabéculaire [444]. Cette assertion n'était pas vérifiable jusqu'à l'arrivée de la FEA. De plus, la connaissance de ces

champs de contraintes et déformations dans le tissu osseux serait une information inestimable pour évaluer le risque de fracture et comprendre les mécanismes de fracture associés aux maladies osseuses ou au descellement d'implants, par exemple. Malgré l'intérêt suscité par cette problématique, peu d'études se sont intéressées à la détermination des champs de contraintes et de déformations dans le tissu osseux. Il est vrai que, s'il est relativement aisé de vérifier expérimentalement les propriétés mécaniques apparentes d'un échantillon osseux pour valider le modèle éléments finis correspondant, il est beaucoup plus complexe d'évaluer l'état de contrainte du matériau. Même si la FEA est un outil puissant, ces modèles nécessitent la connaissance *a priori* des propriétés mécaniques du tissu osseux. Or, ces propriétés réelles sont encore méconnues et la majorité des études se sont concentrées sur l'influence de la microarchitecture en considérant des propriétés mécaniques élastiques linéaires. Ainsi, les premières études qui se sont intéressées au problème ont montré que les contraintes calculées à partir de modèles basés sur la microarchitecture réelle de l'os trabéculaire pouvaient être bien supérieures à celles issues des modèles continus [416].

Dans une étude de 1999, van Rietbergen *et al.* ont étudiés les contraintes et déformations physiologiques dans un fémur proximal de chien [414]. Malgré les hypothèses simplificatrices du modèle (propriétés mécaniques élastiques, matériau homogène et isotrope, simplification de la microarchitecture, surfaces en marche d'escalier), la répartition de contraintes dans le tissu trabéculaire semble cohérente. Cependant, même si les contraintes appliquées aux travées, dans un modèle de chargement physiologique, sont inférieures aux valeurs limites en fatigue, elles semblent être surestimées. Malgré les incertitudes sur les valeurs calculées par FEA (contrainte et déformation), plusieurs études ont utilisé ces résultats pour étudier leurs relations avec diverses propriétés architecturales [132, 450], pour comparer l'os sain de l'os pathologique [413] ou pour étudier leurs liens avec les microfissures [218, 297].

Avec l'augmentation des ressources de calcul, des modèles hétérogènes ont pu être développés. Ainsi, il a été montré que les variations de *DMB* dans le tissu osseux affectaient la distribution des contraintes et des déformations dans le tissu cortical et trabéculaire [417, 340]. Dans un condyle de mâchoire humaine, Renders *et al.* ont montré que l'hétérogénéité de la minéralisation (et donc des propriétés mécaniques élastiques) conduisait à une diminution de la raideur de l'os trabéculaire et à une augmentation des déformations dans l'os cortical et trabéculaire [417]. Dans l'os trabéculaire de porcelet, Mulder *et al.* ont montré que l'intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation dans un modèle FEA entraînait une diminution de la moyenne des contraintes équivalentes de Von Mises et une augmentation de la moyenne des déformations par rapport au modèle homogène [291]. Les champs de contraintes et déformations étaient également modifiés. Renders *et al.* ont montré des résultats similaires sur de l'os humain [340] (figure 3.16). De plus, le modèle hétérogène semble permettre une bonne corrélation entre les concentrations de contraintes et l'apparition de microfractures des travées [164] (figure 3.13).

Très peu d'études ont essayé de valider expérimentalement les calculs de contraintes/déformations. Pour l'os cortical, quelques études ont développé des méthodes de mesure des déformations en 2D par corrélation d'image [299, 173]. Hoc *et al.* ont combiné un montage de microextensométrie avec de la corrélation d'image pour mesurer la déformation du tissu cortical sous sollicitation mécanique [173]. Bien que les mesures ne soient effectuées qu'en deux dimensions sur une face externe d'un échantillon osseux, cette méthode permet d'étudier le comportement microméca-

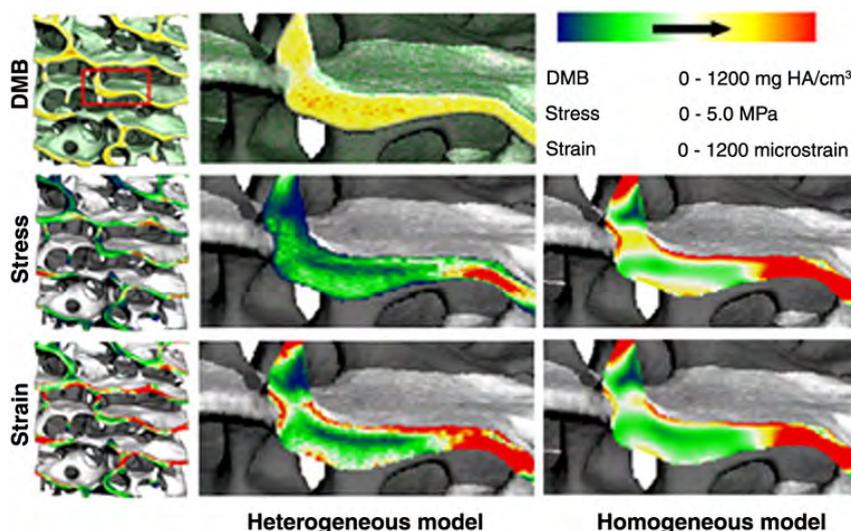


FIGURE 3.16: Distribution de la *DMB* mesurée par microCT et comparaison entre les champs de contraintes et de déformations dans un modèle hétérogène et homogène au niveau d'une travée osseuse [340].

nique du tissu osseux de manière précise. Toutefois ces données n'ont pas encore été appliquées à un modèle FEA.

Dans l'os trabéculaire, plusieurs études ont utilisé des algorithmes de corrélation d'images tridimensionnelles pour déterminer les champs de déformations du tissu osseux [24, 26, 25, 420, 246, 30].

Les algorithmes de corrélation 3D appliqués à la structure trabéculaire semblent donner une bonne précision du déplacement (1,86 à 3,39 μm) pour une taille de voxels de 36 μm [246].

Malgré l'existence de ces techniques, à l'heure actuelle, aucune étude n'a comparé ces données expérimentales avec des valeurs issues de modèle FEA. En attendant cette validation, l'hétérogénéité de la minéralisation semble être un facteur important qu'il est nécessaire de prendre en compte dans la modélisation FEA des champs de contraintes et de déformations de l'os trabéculaire. L'une des principales limitations à ceci est l'obtention de l'information de la répartition tri-dimensionnelle de l'hétérogénéité de la minéralisation.

3.9 Microfissures et modélisation mésoscopique de l'os trabéculaire

Comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, les mesures de distribution des contraintes dans le tissu trabéculaire n'ont pas encore été validées expérimentalement. Cependant, la FEA est la seule méthode qui permet d'en avoir une approximation. Suivant l'hypothèse que l'os est un matériau élastique linéaire isotrope, une seule étude s'est intéressée au lien entre la répartition des contraintes dans le tissu trabéculaire et la présence de micro-endommagement [297]. Nagaraja *et al.* ont montré une relation directe entre les concentrations de contraintes et de déformations dans les travées osseuses et la présence de microfissures (figure 3.17) [297]. Dans le domaine élastique, ils ont trouvé une relation quadratique entre les contraintes et déformations principales et le micro-endommagement (normalisé par

rapport à la surface osseuse) dans des sections longitudinales. De plus, cette étude supporte l'idée que le micro-endommagement entraînerait un comportement mécanique local non-linéaire au sein des travées. Le micro-endommagement pourrait survenir lors de contraintes et de déformations principales en compression supérieures à $88 - 121 \text{ MPa}$ et $0,46 - 0,63 \%$ respectivement et en traction supérieures à $35 - 43 \text{ MPa}$ et $0,18 - 0,24 \%$ respectivement. Le micro-endommagement semble apparaître avant d'atteindre la limite élastique apparente de l'échantillon.

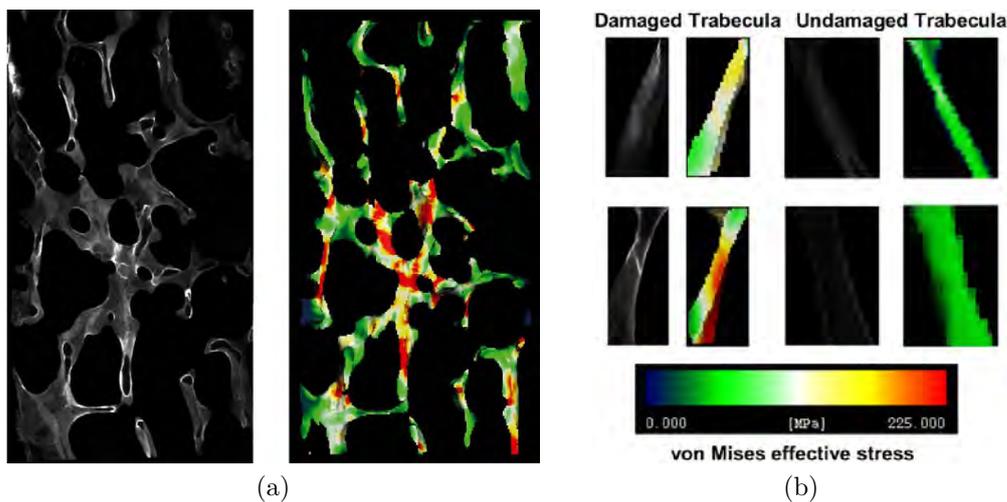


FIGURE 3.17: Comparaison entre le micro-endommagement observé sur coupe histologique et les contraintes équivalentes de Von Mises calculées par FEA [297]

3.10 Conclusion

Grâce aux méthodes de simulation numérique combinées à des techniques d'acquisition de la microstructure osseuse, l'étude du comportement de l'os a fortement évolué ces dernières années, notamment en ce qui concerne l'os trabéculaire. Le comportement macroscopique de l'os trabéculaire est maintenant relativement bien caractérisé et la recherche s'intéresse de plus en plus au comportement de l'os à l'échelle des travées pour comprendre leurs modes de déformation et les conditions d'apparition du micro-endommagement. En effet, la compréhension de l'apparition et de la propagation des microfissures pourrait permettre d'évaluer et de prévenir le risque de fracture en utilisant des moyens de traitement mieux adaptés et plus efficaces et ceci particulièrement dans le cas des pathologies affectant le tissu osseux.



Mes recherches

Sommaire

- 4.1 Matériel et méthodes
- 4.2 Résultats
- 4.3 Discussion et Analyse
- 4.4 Conclusions

Étude des propriétés mécaniques du tissu osseux à l'échelle de l'ostéon

Les yeux sont aveugles. Il faut chercher avec le cœur.

Antoine DE SAINT-EXUPÉRY, *Le Petit Prince*, 1943.

LE TISSU OSSEUX est un matériau composite complexe composé d'une matrice organique, formant un réseau organisé de fibres de collagène de type I, et de composants minéraux, les cristaux d'apatite, liés aux fibres de collagène. À l'échelle microscopique, le tissu osseux possède une structure hétérogène formée par des ostéons et de l'os interstitiel (les BSUs). Ces BSUs possèdent une composition et des propriétés mécaniques différentes. Chaque BSU a un contenu minéral relativement homogène dépendant principalement de la durée de la phase de minéralisation. Le contenu minéral joue un rôle important dans la résistance mécanique de l'os [356]. En revanche, le rôle du collagène reste méconnu. Il est supposé tenir un rôle important dans le comportement plastique du tissu osseux [126]. Dans ce chapitre nous allons étudier le rôle des propriétés ultrastructurales du tissu osseux (propriétés des phases minérales et collagéniques) sur son comportement mécanique.

4.1 Matériel et méthodes

4.1.1 Préparation des échantillons

Cinq biopsies transiliaques ont été prélevées sur des patientes post-ménopausiques déclarées ostéoporotiques. Dans cette étude, les sujets étaient considérés comme ostéoporotiques si leur densité osseuse au niveau des vertèbres ou du col du fémur était inférieure à $-2,5$ déviation standard par rapport à la moyenne d'une population de jeunes adultes de référence ($T - score < -2,5$) et s'ils présentaient au moins deux fractures vertébrales modérées (diminution de la hauteur vertébrale $>25\%$). Ces femmes, dont l'âge moyen était de 69 ± 2 ans au moment du prélèvement, n'ont suivi aucun traitement avant le prélèvement. Les biopsies ont été fixées dans de l'alcool à 70° , déshydratées dans de l'alcool absolu (100°) puis incluses dans une résine de méthacrylate de méthyle (MMA). Une section d'environ $150 \mu m$ d'épaisseur a été coupée suivant l'axe des biopsies avec une scie haute précision à fil diamanté (Well, Escil, Chassieu, France). Les sections ont été progressivement usées entre deux lames de verre dépoli puis avec une solution de carbure de scilicium jusqu'à une épaisseur de $100 \pm 1 \mu m$, nécessaire à l'analyse microradiographique. Une fois l'épaisseur constante, les sections ont été polies avec une suspension diamantée de $0,25 \mu m$ pour obtenir un bon état de surface, nettoyées dans un bain à ultrasons, puis collées sur des plots en aluminium avec de la résine d'enrobage à froid (Technovit 3040, Heraeus Kluzer GmbH, Hanau, Allemagne) pour les essais de nanoindentation. Après les mesures d'indentation, les sections ont été recoupées avec un microtome Polycut E (Leica, Wetzlar, Germany) à une épaisseur de $2 \mu m$ pour l'analyse de spectroscopie infrarouge. Seule la partie corticale de ces biopsies a été analysée.

4

4.1.2 Mesure du degré de minéralisation de l'os

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer la densité minérale osseuse ou degré de minéralisation (*DMB*) telles que l'imagerie quantitative par électrons rétrodiffusés (Quantitative Backscattered Electron Imaging ou qBEI) [354, 363]. La méthode développée au laboratoire pour la mesure du *DMB* est la microradiographie quantitative sur les sections de $100 \mu m$ d'épaisseur [272, 40].

Principe

La microradiographie repose sur le principe d'absorption des rayons X par la matière en fonction du poids atomique et de la quantité d'éléments constituant le matériau traversé par le rayonnement.

Du fait de la faible quantité en éléments absorbant les rayons X par unité de surface et du faible pouvoir absorbant de ces éléments (numéro atomique bas), l'étude du tissu osseux nécessite l'utilisation de rayons X de faibles énergies. L'analyse d'échantillons osseux nécessite donc l'utilisation de rayons X mous (de longueur d'onde supérieur à 1 \AA) ou ultramous (de longueur d'onde supérieur à 10 \AA).

En microradiographie de contact, les rayons X traversent l'échantillon et forment une image sur une émulsion photographique placée au contact de l'échantillon (figure 4.1). L'image ainsi formée représente le taux d'absorption des différentes régions de l'échantillon. La diminution de l'intensité du faisceau de rayons X, lorsque celui-ci traverse l'échantillon, répond à la loi d'absorption suivante :

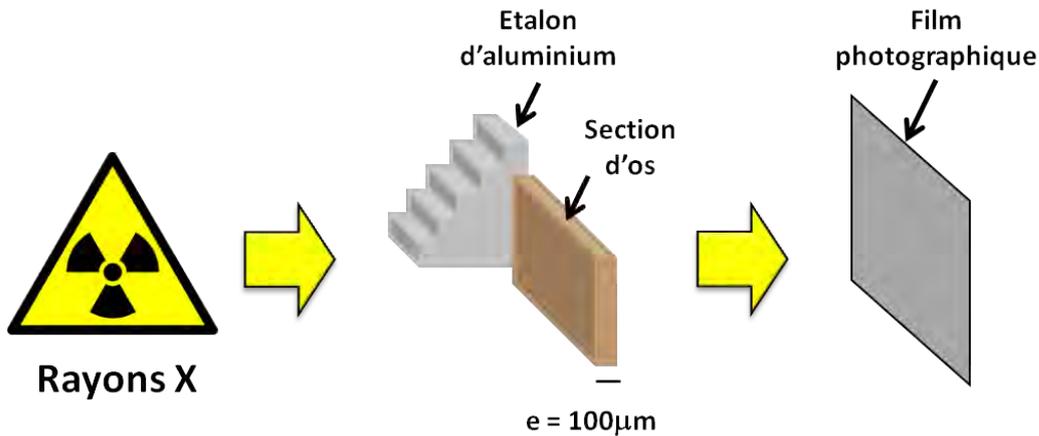


FIGURE 4.1: Illustration du principe de la microradiographie quantitative. Les rayons X traversent la section de tissu osseux à mesurer. Les coefficients d'absorption des rayons X par le tissu osseux peuvent être visualisés par l'intermédiaire d'une émulsion photographique à haute résolution.

$$I_t = I_0 \cdot e^{-(\mu/\rho)m} \quad (4.1)$$

Avec :

- I_0 , l'intensité des rayons X incidents ;
- I_t , l'intensité des rayons X transmis ;
- μ/ρ , le coefficient d'absorption massique du milieu (en $cm^2 \cdot g^{-1}$) ;
- m , la masse de l'élément absorbant par unité de surface (en $g \cdot cm^{-2}$).

Du fait de sa composition hétérogène, le tissu osseux absorbe différemment les rayons X. Les radiations transmises présentent donc des variations d'intensité qui sont enregistrées sur l'émulsion photographique. Lorsque la longueur d'onde est comprise entre 0,5 et 3,0 Å, le coefficient massique de l'apatite est environ 10 fois supérieur à celui de l'eau ou des protéines. Les variations d'absorption observées dans cette gamme de longueur d'onde sont donc essentiellement causées par les composants minéraux du tissu osseux.

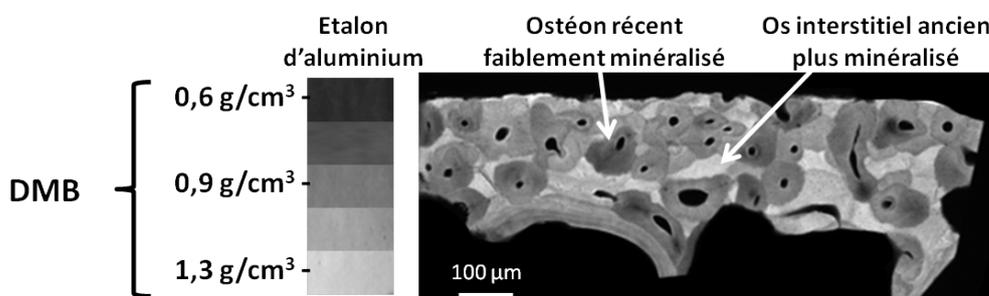


FIGURE 4.2: Exemple d'acquisition obtenue par microradiographie quantitative. L'étalon d'aluminium permet d'établir une relation entre le niveau de gris de l'image et le degré de minéralisation (en $g \cdot cm^{-1}$), les zones les plus sombres de la microradiographie sont les moins minéralisées, les plus claires sont les plus minéralisées.

Protocole expérimental

La microradiographie a été effectuée grâce à une source de rayons X PW 1830/40 équipée avec un tube de diffraction 2273/20 (Philips, Limeil Brévannes, France). Le rayonnement polychromatique $K\alpha$ de l'anode en cuivre a été filtré par un filtre Nickel pour obtenir un faisceau monochromatique de longueur d'onde $1,54 \text{ \AA}$ sous 25 kV et 25 mA . Le rayonnement X transmis a été acquis sur un film photographique haute résolution (Geola, Slavich International Wholesale Office, Vilnius, Lituanie) d'une résolution de 3000 lignes/mm . Le temps d'exposition du film est de 20 min . Un étalon en aluminium extra pur à $99,5 \%$ (Strems Chemical Ltd, Strasbourg, France), dont les propriétés d'absorption sont connues, a été exposé en même temps que les sections d'os pour obtenir une évaluation quantitative de l'absorption des rayons X par le tissu osseux. L'aluminium a été choisi pour son faible numéro atomique proche de celui de l'apatite osseuse. L'étalon est constitué de 7 marches dont l'épaisseur varie de 12 à $96 \mu\text{m}$ par pas de $12 \mu\text{m}$. Lors de l'exposition, la section d'os et l'étalon sont placés côte à côte, au contact du film photographique, et maintenus par un système de dépression. L'émulsion photographique a été développée dans du révélateur Kodak D19 pendant 5 min à 20° C , sous agitation continue, rincée puis fixée pendant 5 min dans une solution Ilford Hypam (Ilford Imaging, Marly, Suisse). La numérisation des microradiographies a été effectuée avec une caméra CCD couplée à un microscope. La résolution de la caméra est de $800 * 600$ après binning. La conversion des niveaux de gris en degré de minéralisation a été réalisée de manière automatisée par le logiciel dédié (MorphoExpert, ExploraNova, La Rochelle, France). Les valeurs d'absorption de l'étalon d'aluminium sont ajustées pour obtenir une courbe de calibration de type logarithmique reliant les niveaux de gris à la valeur correspondante du DMB de la forme :

$$DMB = a \ln(NG) + b \quad (4.2)$$

équation dans laquelle NG est le niveau de gris correspondant au coefficient d'absorption du tissu osseux dans l'image microradiographique considérée, a et b sont dans des constantes adimensionnelles. Le DMB est exprimé en $g.cm^{-3}$. Les régions d'intérêt (BSU) ont été sélectionnées et seuillées pour dissocier le tissu osseux des éléments structuraux (canaux de Havers et lacunes ostéocytaires) et des artefacts d'acquisition. Les niveaux de gris ont été convertis en degré de minéralisation (exprimé en gramme de minéral par centimètre cube d'os) pour chaque pixel dont la taille est de $5,6 \mu\text{m}$. Le degré de minéralisation a été moyenné sur la région d'intérêt et ajusté à l'épaisseur locale réelle de la coupe. Un total de 200 BSU (ostéons et os interstitiel) ont été analysés à partir des microradiographies des cinq échantillons (40 BSU par coupe). Ces BSU ont été sélectionnés de manière à obtenir la plus grande variation en terme de DMB .

4.1.3 Évaluation des propriétés mécaniques du tissu osseux par nanoindentation

Protocole expérimental

L'os a été testé mécaniquement à l'échelle de l'ostéon par nanoindentation. Les essais ont été réalisés au laboratoire MATEIS de l'INSA de Lyon, avec un Nano Indenter II (Nano Instruments Inc., USA) équipé d'une pointe diamant de type

Berkovich. La machine a été calibrée avec un échantillon de silice fondue suivant les recommandations de Oliver et Pharr [316]. L'indenteur a été piloté en effort de manière à obtenir une vitesse de déformation constante de $0,05 \text{ s}^{-1}$ conformément au protocole suivant (Fig. 4.3) :

- une phase de recherche du contact à la surface de l'échantillon ;
- un chargement à une vitesse de déformation de $0,05 \text{ s}^{-1}$ jusqu'à une profondeur maximale de 5000 nm ;
- un maintien de 10 secondes à la charge maximale ;
- un retrait jusqu'à 90% de déchargement ;
- un second maintien de 50 secondes à charge constante permettant la mesure de la dérive thermique ;
- un déchargement total.

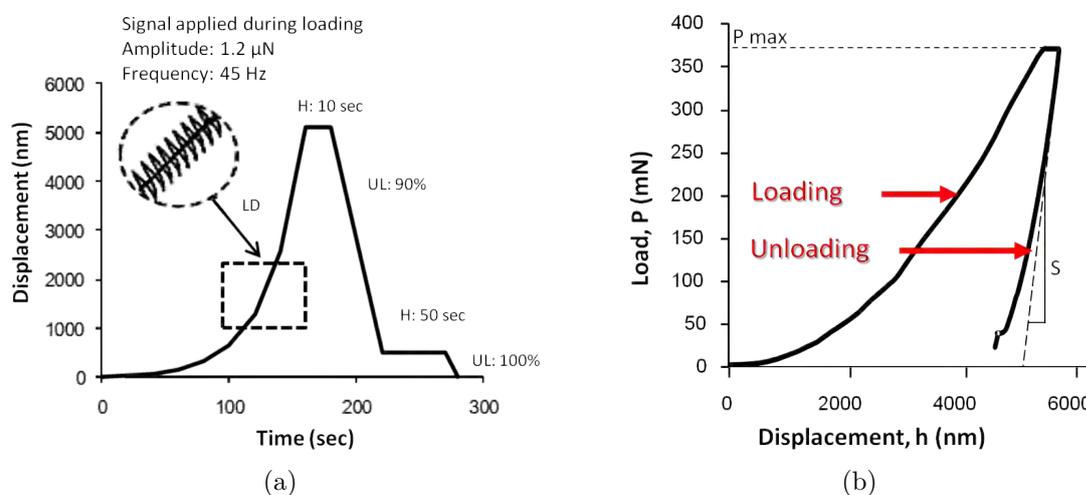


FIGURE 4.3: (a) Protocole de l'essai d'indentation du tissu osseux, l'indenteur étant piloté en effort de manière à obtenir une vitesse de déformation de $0,05 \text{ s}^{-1}$: (LD) phase de chargement, (H) maintien à charge constante, (UL) déchargement ; (b) Exemple de courbe charge-profondeur obtenue lors d'un essai de nanoindentation du tissu osseux.

Les essais ont été menés à une profondeur élevée ($\approx 5 \mu\text{m}$) pour pouvoir s'affranchir de l'hétérogénéité de la structure lamellaire du tissu osseux et pouvoir considérer celui-ci comme un matériau homogène. Pour assurer une bonne homogénéité du tissu suivant l'épaisseur de la section, nous avons utilisé un mode de mesure continue (mode CSM pour Continuous Stiffness Mode) qui permet de mesurer les propriétés mécaniques en continu suivant la profondeur d'indentation. Ce mode consiste à appliquer une sollicitation sinusoïdale lors du chargement pour mesurer les propriétés mécaniques du tissu osseux à chaque micro-déchargement (Fig. 4.3a et 4.4).

Dans chacun des cinq échantillons, les 40 BSU sélectionnés précédemment pour les mesures de *DMB* ont été indentés (Fig. 4.5).

À partir de chacune des courbes d'indentation, le module élastique E et la dureté de contact H_c ont été calculés suivant la méthode développée par Oliver and Pharr [316] décrite au paragraphe 2.3.2. Les valeurs ont été extraites des courbes d'indentation grâce à un programme développé avec Matlab R2010a (The MathWorks Inc., Natick MA, USA) au laboratoire MATEIS de l'INSA de Lyon. Le module élastique a été calculé à partir de l'équation suivante :

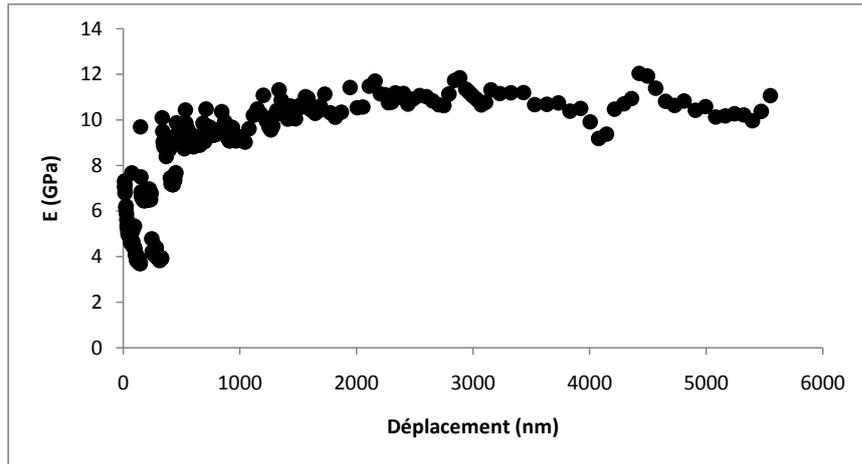


FIGURE 4.4: Exemple de mesure obtenue avec le mode CSM (Continuous Stiffness Mode). Le module élastique est relativement constant suivant l'épaisseur de la coupe de tissu osseux ce qui indique que la zone indentée est mécaniquement homogène.

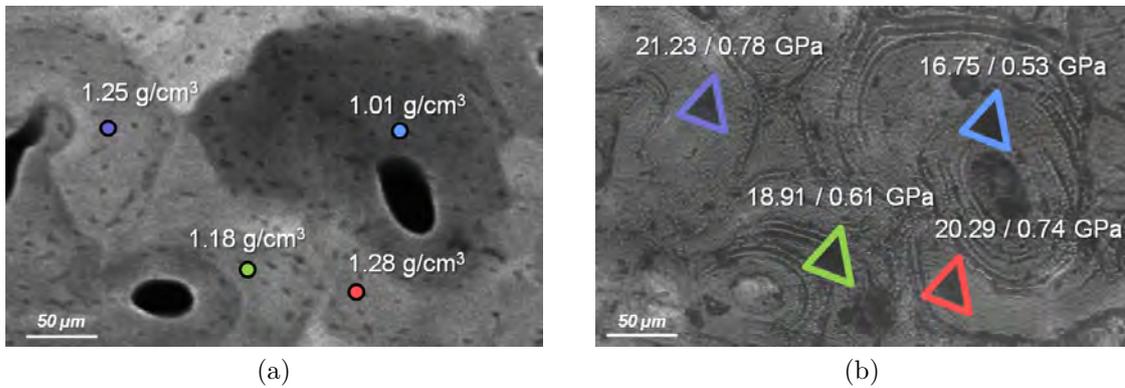


FIGURE 4.5: (a) Exemple de mesure du degré de minéralisation à l'échelle du BSU sur quatre ostéons différents; (b) propriétés mécaniques locales (E/H_c) mesurées par nanoindentation sur les mêmes BSU.

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1 - \nu^2}{E} + \frac{1 - \nu_i^2}{E_i} \quad (4.3)$$

dans laquelle le module élastique et le coefficient de Poisson, de l'indenteur, sont $E_i = 1140 \text{ GPa}$ et $\nu_i = 0,07$ respectivement. Le tissu osseux a été supposé isotrope et son coefficient de Poisson ν a été fixé à 0,3 suivant les valeurs trouvées dans la littérature [347, 405, 463, 348]. Le module d'indentation E_r a été calculé grâce à la formule :

$$S = 2\beta \sqrt{\frac{A_c}{\pi}} E_r \quad (4.4)$$

dans laquelle A_c est l'aire de contact projetée, β est un coefficient de correction géométrique pour l'indenteur Berkovich ($\beta = 1,034$) et S est la raideur de contact de l'échantillon, calculée comme étant la pente de la tangente initiale du segment de déchargement sur la courbe charge/profondeur d'indentation. Cette tangente a été définie à partir d'une régression en puissance à la courbe de déchargement, calculée

suivant l'algorithme de Levenberg-Marquart. La dureté de contact H_c a été calculée à partir de la relation suivante :

$$H_c = \frac{P_{max}}{A_c} = \frac{P_{max}}{\alpha_1 h_c^2} \quad (4.5)$$

dans laquelle :

- P_{max} est la charge maximale (en N) ;
- α_1 , une constante géométrique adimensionnelle. $\alpha_1 = \pi \tan^2 \psi$ où ψ est l'angle d'un cône approximant la géométrie de l'indenteur pyramidal. Pour un indenteur de type Berkovich, l'angle ψ est généralement de $70,3^\circ$ et la valeur associée du paramètre α_1 est $\alpha_1 = 24,5$ [321] ;
- h_c , la profondeur de contact à pression maximale P_{max} .

Dissociation des propriétés élastiques, viscoélastiques et plastiques

Dans le cas des tissus minéralisés, la méthode d'Oliver and Pharr [316, 315] conduit à des valeurs de E et de H_c qui sont liées [9, 68, 463]. Cette relation est généralement considérée comme linéaire. En effet, la dureté de contact H_c est un paramètre reflétant à la fois les propriétés élastiques et plastiques du matériau testé. Sakai a développé un modèle permettant de dissocier les composantes élastiques et plastiques de la dureté de contact H_c et d'obtenir un paramètre purement plastique H [370]. Ce modèle a par la suite été appliqué au tissu osseux par Oyen *et al.* [321, 320, 314]. Dans ce modèle, lors de la phase de chargement d'un essai d'indentation, le tissu osseux est considéré comme un matériau purement élastoplastique et ses propriétés mécaniques sont modélisées par un composant purement élastique relié en série à un élément purement plastique suivant la modélisation de Maxwell. Le composant élastique est caractérisé par le module élastique E et le composant purement plastique par un paramètre nommé *dureté vraie*, H (Fig. 4.6).

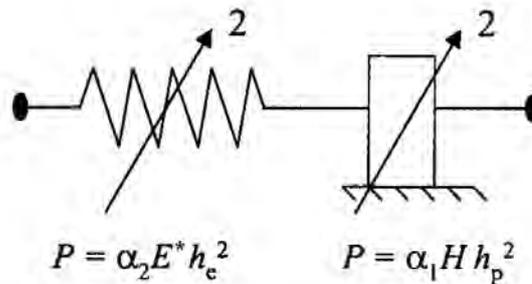


FIGURE 4.6: Modélisation élastoplastique quadratique des propriétés mécaniques de l'os suivant le modèle en série de Maxwell représentant la phase de chargement d'un essai d'indentation [321].

Dans le cas de l'indentation conique ou pyramidale, la relation reliant les paramètres de charge-déplacement dans le domaine élastique est de forme quadratique et elle est donnée par [387] :

$$P_E = \alpha_2 E^* h_E^2 \quad (4.6)$$

où P_E est la charge appliquée à l'élément élastique et α_2 est une constante adimensionnelle dépendante de la forme de l'indenteur ($\alpha_2 = 4.4$ dans le cas d'un

indenteur de type Berkovich [321]). E^* est le module de déformation plane défini par $E^* = E/(1-\nu^2)$. De même, dans le domaine de déformation purement plastique, la relation devient :

$$P_P = \alpha_1 H h_P^2 \quad (4.7)$$

Avec P_P la charge appliquée à l'élément plastique, α_1 est également une constante adimensionnelle dépendante de la forme de l'indenteur ($\alpha_1 = 24.5$ dans le cas d'un indenteur de type Berkovich [321]) et H est le terme qui quantifie la déformation permanente appelé *dureté vraie*. La forme quadratique de ces deux équations est due à la forme conique ou pyramidale de l'indent [316].

Ainsi, le déplacement total de la tête de l'indenteur h_c , à la pression maximale P_{max} , peut être considéré comme étant la combinaison en série d'une déformation élastique (h_E) et plastique (h_P) telle que le déplacement total suive la relation suivante :

$$h_c = h_E + h_P \quad (4.8)$$

Sachant que, dans le modèle série, les charges appliquées sur les deux éléments sont identiques ($P_E = P_P = P_{max}$), la dureté de contact peut être écrite en combinant les équations 4.6, 4.7 et 4.8 de la manière suivante :

$$H_c = \frac{1}{\alpha_1 \left((\alpha_2 E^*)^{-1/2} + (\alpha_1 H)^{-1/2} \right)^2} \quad (4.9)$$

L'analyse des courbes d'indentation permettant de calculer E et H_c , la valeur de la dureté vraie, H , a été calculée à partir de l'équation précédente.

Dans le cas de déformations dépendantes du temps, la viscoélasticité peut être prise en remplaçant l'élément élastique par un élément viscoélastique. Empiriquement, cet élément viscoélastique peut, à son tour, être considéré comme étant la somme d'un élément élastique comme décrit précédemment et d'un élément visqueux dépendant du temps. Le déplacement total au contact devient :

$$h_c = h_v(t) + h_E + h_P \quad (4.10)$$

La charge P_V appliquée à l'élément visqueux est de la forme :

$$P_V = \alpha_3 \eta_Q (dh/dt)^2 \quad (4.11)$$

dans laquelle α_3 est une constante adimensionnelle dépendante de la géométrie de l'indent et η_Q est une propriété visqueuse du matériau. La dureté de contact H_c peut être exprimée en fonction du temps de telle sorte qu'une augmentation de la déformation visqueuse entraîne une diminution de la dureté de contact. Dans cette étude, la contribution de la composante visqueuse étant relativement faible par rapport au deux autres, celle-ci n'a pas été prise en compte dans la suite de l'analyse.

Mesure des travaux d'indentation

La courbe chargement/profondeur d'indentation permet également d'obtenir les travaux mis en jeu pendant l'essai. Ainsi, le travail d'indentation (W_{tot}) est défini comme l'aire sous la courbe de chargement, le travail réversible (W_u) est défini

par l'aire sous la courbe de déchargement et le travail irréversible (W_p) par l'aire d'hystérésis incluse entre les courbes de chargement et de déchargement (Fig. 4.7).

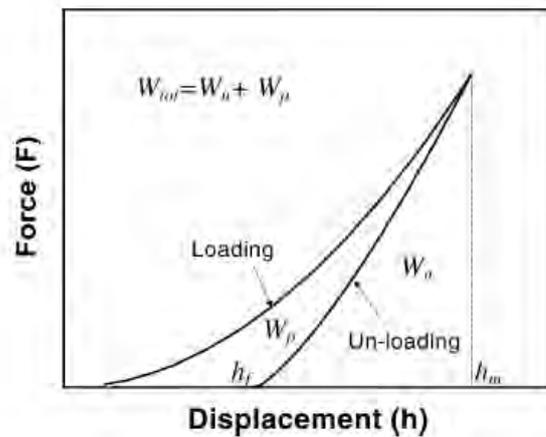


FIGURE 4.7: Définition des travaux, réversible, W_u , irréversible, W_p , et total, W_{tot} [74].

4.1.4 Évaluation des propriétés de l'ultrastructure par microspectroscopie infrarouge par transformée de Fourier [111]

Principe de la microspectroscopie infrarouge par transformée de Fourier

La FTIRM est une technique de spectroscopie vibrationnelle basée sur l'absorption du rayonnement infrarouge par un matériau. Le rayonnement infrarouge moyen est une radiation de type électromagnétique dont les longueurs d'onde sont comprises entre 400 et 4000 cm^{-1} (2,5 - 25 μm). Lorsqu'elles sont soumises à un rayonnement infrarouge, les liaisons chimiques des molécules l'absorbent à des longueurs d'onde spécifiques dépendantes de leur nature et de la conformation des molécules (taille, géométrie, symétrie). Ainsi, à un matériau de composition chimique et de structure données va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier ce matériau. L'analyse spectrale du rayonnement infrarouge permet d'identifier les composants d'un échantillon, leur dosage ainsi que les interactions entre ces différents composants. Les vibrations des liaisons chimiques engendrées par le faisceau infrarouge sont divisées en deux groupes :

- les vibrations de valence symétrique ou antisymétrique qui correspondent à des vibrations d'élongation (*stretching vibrations*) et sont notées ν_1 et ν_3 respectivement ;
- les vibrations de flexion symétriques ou antisymétriques (*bending vibrations*) notées ν_2 et ν_4 respectivement.

Application au tissu osseux

L'analyse du spectre infrarouge du tissu osseux présente des bandes de vibrations caractéristiques correspondant aux protéines, aux phosphates et aux carbonates. En ce qui concerne les protéines, on observe plusieurs bandes de vibration. La plus utilisée pour étudier la structure secondaire des protéines osseuses correspond au mode de vibration de la bande amide I. Cette bande de vibration, observée

à $1650 - 1660 \text{ cm}^{-1}$, est principalement attribuable à la vibration d'élongation du groupement $C = O$ des protéines. Les phosphates présentent deux modes de vibration. Le premier mode est une élongation symétrique et antisymétrique (noté $\nu_1\nu_3PO_4$), situé entre 910 et 1200 cm^{-1} . Le second mode correspond à une vibration de déformation antisymétrique (noté $\nu_3\nu_4PO_4$), il est situé entre 500 et 650 cm^{-1} [341]. Pour les carbonates, deux modes de vibration sont détectés dans le moyen infrarouge :

- un mode de vibration d'élongation symétrique (noté ν_2CO_3), présent entre 800 et 900 cm^{-1} ;
- un mode de déformation antisymétrique (noté ν_4CO_3), présent vers 1450 cm^{-1} . Ce mode présente peu d'intérêt puisqu'il est masqué par les vibrations des amides [342].

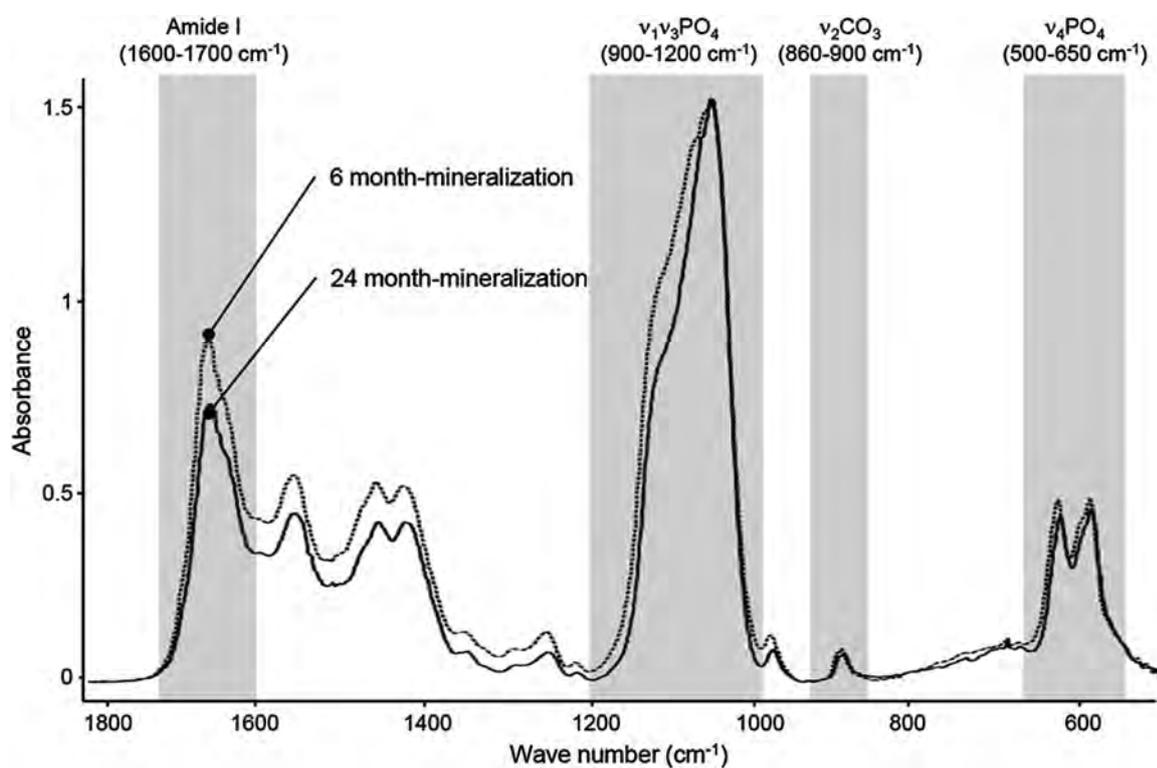
Le spectre caractéristique d'un échantillon osseux est présenté figure 4.8.

Ces bandes de vibrations permettent de définir cinq paramètres spécifiques au tissu osseux :

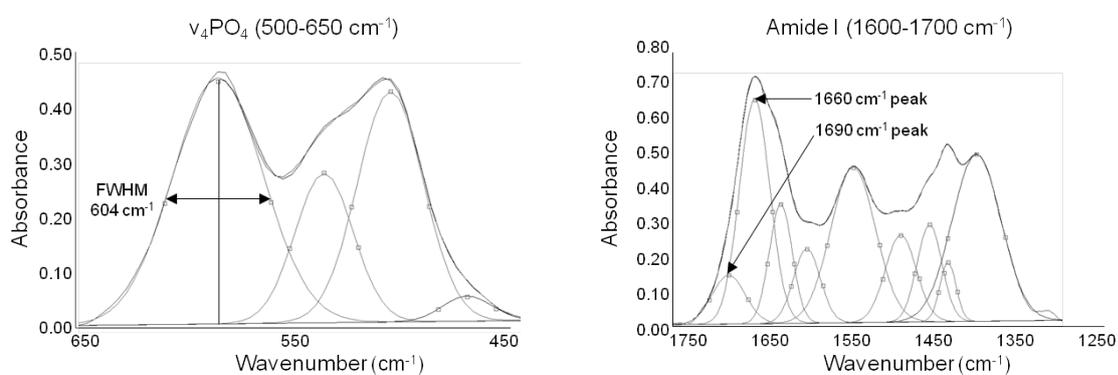
- la *maturité minérale* correspondant au rapport d'intensité des pics à 1030 cm^{-1} et 1110 cm^{-1} . Ces deux pics correspondent aux phosphates appartenant au noyau des cristaux d'apatite (PO_4 apatitiques) et ceux appartenant à la couche hydratée de ces derniers (PO_4 non-apatitiques) respectivement [112]. Les phosphates non-apatitiques sont progressivement intégrés dans le noyau apatitique au cours de la maturation des cristaux. Ainsi, le rapport de ces deux bandes permet d'obtenir un index de la maturité minérale traduisant la transformation du domaine non-apatitique en domaine apatitique ;
- l'*index de cristallinité* minérale définie comme étant la largeur à mi-hauteur du pic à 604 cm^{-1} (Fig. 4.8b). Ce paramètre traduit le degré d'ordre, l'organisation des ions à l'intérieur du cristal, la perfection du cristal ainsi que la taille du cristal [112]. Plus les pics sont fins, meilleure est la cristallinité.
- l'*index de minéralisation* est le rapport d'intensité des pics à 1030 cm^{-1} et 1660 cm^{-1} . Il correspond au rapport entre le contenu minéral et la phase protéique. Ce paramètre est très bien corrélé avec le degré de minéralisation mesuré par microradiographie quantitative au niveau tissulaire [112].
- la *carbonatation* est définie par le rapport d'aire entre les bandes ν_4CO_3 et $\nu_1\nu_3PO_4$. Ce paramètre reflète l'incorporation des ions CO_3 dans le cristal. Ces ions peuvent être substitués soit par les ions OH^- , soit par les ions PO_4^{3-} , soit être en position labile (c'est à dire dans la couche hydratée). Ce paramètre prend en compte toutes les substitutions des carbonates.
- la *maturité du collagène* traduit la maturité de la composante organique. Elle est calculée comme étant le rapport de l'aire sous le pic à 1660 cm^{-1} , sur l'aire sous le pic à 1690 cm^{-1} [327] (Fig. 4.8c).

Protocole expérimental

Les mesures de FTIRM ont été réalisées sur des sections d'os de $2 \mu\text{m}$ d'épaisseur. Ces coupes ont été extraites des sections de $100 \mu\text{m}$ d'épaisseur utilisées pour la microradiographie quantitative et pour l'indentation. La recoupe des sections de $100 \mu\text{m}$ a conduit à une perte de matériel osseux. C'est pour cette raison que seuls 55 des 150 BSUs indentés ont pu être analysés en FTIRM. Les mesures ont été effectuées à l'échelle de l'ostéon sur des zones de $30 \times 30 \mu\text{m}^2$. Ces zones ont été choisies dans les mêmes ostéons indentés précédemment. Les mesures ont été faites en transmission



(a)



(b)

(c)

FIGURE 4.8: (a) Spectres infrarouges obtenus par FTIRM sur un échantillon de tissu osseux de brebis montrant les domaines de vibration, caractéristiques de l'os, ainsi que leurs variations entre deux ostéons présentant une minéralisation différente [20]; (b) Méthode de déconvolution et de mesure de la largeur à mi-hauteur (FWHM) du pic à 604cm^{-1} dans le domaine des phosphates qui correspond à l'index de cristallinité; (c) Méthode de déconvolution et de mesure des pics à 1660 et 1690cm^{-1} dans le domaine des amides pour le calcul de la maturité du collagène [20, 112].

avec un spectromètre Spectrum 100 équipé d'un microscope Auto-IMAGE (Perkin-Elmer, Shelton, Connecticut, USA). Chacun des spectres correspond à une moyenne de 150 scans. Les contributions de l'air et de la résine ont été soustraites à chacun des spectres. Chaque spectre est également corrigé pour la ligne de base et normalisé à 1,5 sur le pic du domaine ν_3PO_4 . Les spectres ont ensuite été déconvolués avec le logiciel GRAMS/AI (Thermo Galactic, Salem, New Hampshire, USA) pour extraire l'index de cristallinité et la maturité du collagène.

4.1.5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS v16.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Un test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour étudier la distribution des variables. Toutes les variables étant distribuées de façon gaussienne, une analyse paramétrique a été utilisée dans la suite de l'étude. Dans un premier temps, l'influence de la microstructure sur les propriétés micromécaniques du tissu osseux a été analysée par régression linéaire de Pearson (dans la suite de l'étude, le coefficient r correspond au coefficient de régression linéaire de Pearson). Dans un second temps, une analyse plus détaillée a été réalisée en combinant une régression pas à pas (Stepwise regression) suivie d'une régression multiple. Dans cette partie de l'analyse, seules trois variables indépendantes, caractérisant la qualité minérale et organique ont été utilisées pour décrire les propriétés mécaniques osseuses (DMB , index de cristallinité et maturité du collagène). Le coefficient de corrélation partielle β est défini uniquement si l'introduction de la variable indépendante entre significativement dans le modèle considéré.

4

4.2 Résultats

Les résultats sont présentés par leur moyenne et leur déviation standard (Mean \pm SD).

Variables		Moy.	Écart-type	Min.	Max.
Population totale (150 BSUs)	$DMB(g.cm^{-3})$	1,13	0,09	0,88	1,37
	$E(GPa)$	19,41	2,70	13,64	26,62
	$H_c(GPa)$	0,63	0,11	0,42	0,93
	$H(GPa)$	1,81	0,39	1,04	2,83
Population FTIRM (55 BSUs)	$DMB(g.cm^{-3})$	1,10	0,08	0,93	1,29
	Index de cristallinité	24,79	0,70	22,85	26,09
	Maturité du collagène	4,69	0,76	2,78	5,99
	$E(GPa)$	18,49	2,58	13,94	24,25
	$H_c(GPa)$	0,63	0,09	0,48	0,84
	$H(GPa)$	1,81	0,34	1,22	2,67

TABLE 4.1: Résultats des paramètres structuraux et des propriétés mécaniques mesurés à l'échelle du BSU

4.2.1 Rôle de la densité minérale osseuse sur les propriétés mécaniques de l'os

Un total de 150 BSUs a été sélectionné à partir des microradiographies en choisissant un large éventail de DMB. Le *DMB* moyen de ces ostéons est de $1,13 \pm 0,09 \text{ g.cm}^{-3}$. Les variables micromécaniques, déduites des courbes d'indentation charge-déplacement sur les mêmes 150 BSUs, sont $E = 19,41 \pm 2,70 \text{ GPa}$, $H_c = 0,63 \pm 0,11 \text{ GPa}$ et $H = 1,81 \pm 0,39 \text{ GPa}$ (figure 4.1). Une analyse en régression linéaire a mis en évidence une forte corrélation entre le DMB et les variables micromécaniques. Le DMB est significativement corrélé avec E ($r = 0,64$, $p < 0,0001$), H_c ($r = 0,79$, $p < 0,0001$) et H ($r = 0,74$, $p < 0,0001$) (Fig. 4.9).

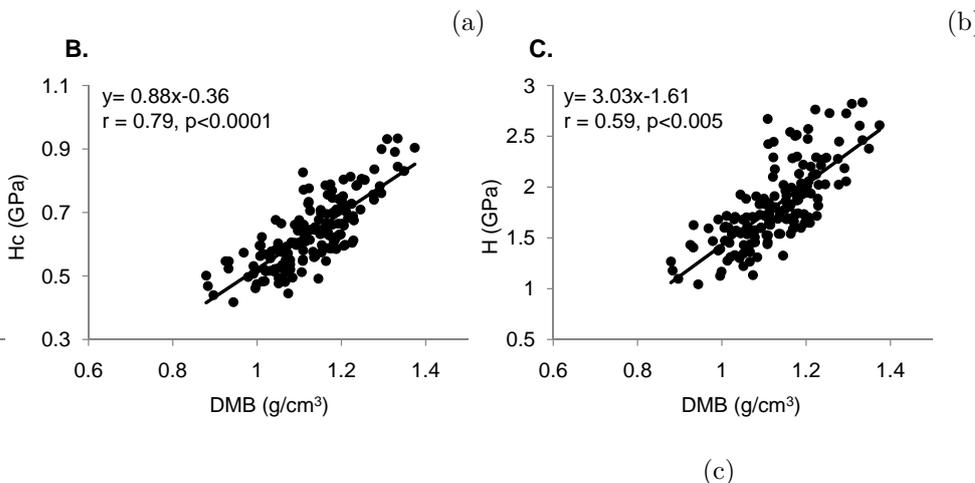
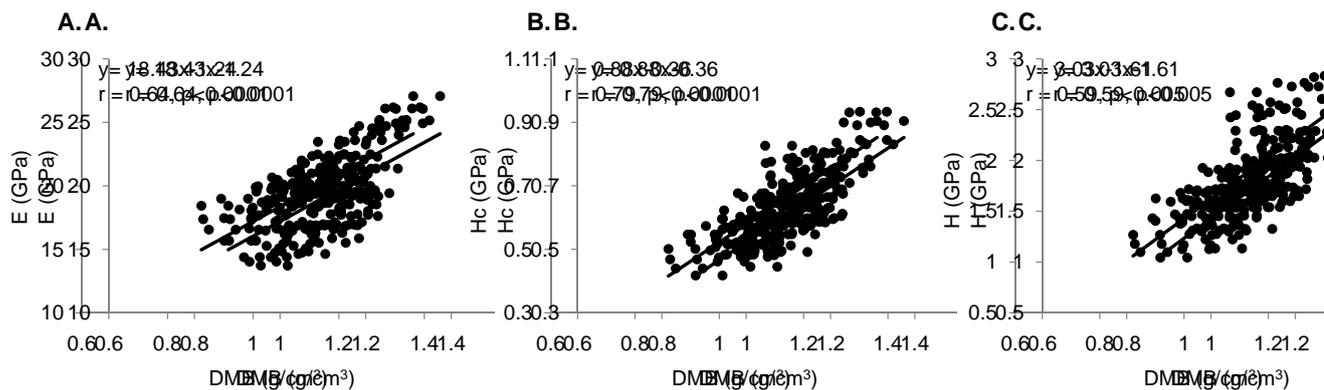


FIGURE 4.9: Corrélation entre le DMB et les propriétés micromécaniques du tissu osseux : (a) module élastique (E), (b) dureté de contact (H_c) et (c) dureté vraie (H). Ces corrélations montrent la forte influence du contenu minéral sur le comportement micromécanique de l'os à l'échelle de l'ostéon.

Le paramètre E , reflétant le comportement élastique du tissu osseux, est fortement corrélé avec H_c ($r = 0,79$, $p < 0,0001$) et modérément corrélé avec H ($r = 0,59$, $p < 0,005$), qui, lui, est lié au comportement plastique (Fig. 4.10).

4.2.2 Liens entre propriétés mécaniques et énergies d'indentation

Le ratio du travail irréversible sur le travail total pour un cycle complet d'indentation ($[W_{tot} - W_u] / W_{tot}$) est fortement corrélé au ratio H/E^* ($r = 0,92$, $p < 0,0001$) (Fig. 4.11).

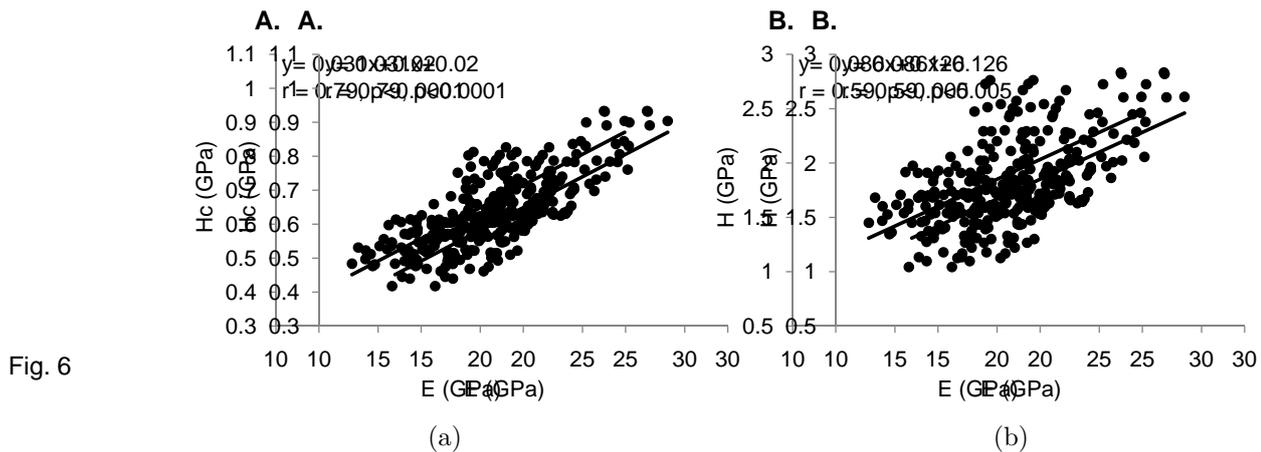


Fig. 6

FIGURE 4.10: (a) forte dépendance entre la dureté de contact H_c et le paramètre élastique E ; (b) le paramètre de dureté vraie H est moins liés au paramètre élastique, même si la corrélation reste significative.

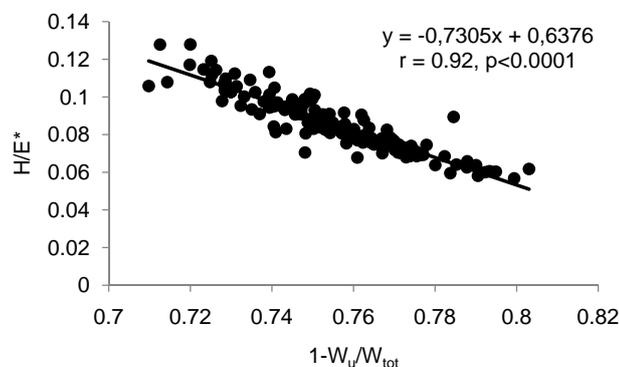


FIGURE 4.11: Régression linéaire entre le ratio H/E^* et le ratio de travail irréversible sur le travail total lors d'un cycle complet d'indentation ($[W_{tot} - W_u]/W_{tot}$).

4.2.3 Rôle de la qualité du minéral et du collagène sur les propriétés micro-mécaniques

La préparation des coupes à $2 \mu\text{m}$ à partir des coupes à $100 \mu\text{m}$ a entraîné beaucoup de perte de matériel. De ce fait, seuls 55 des 150 ostéons indentés ont été analysés par FTIRM. L'index de cristallinité et la maturité du collagène ont été évalués pour ces 55 BSUs, et étaient égaux respectivement à $24,7 \pm 0,7$ et $4,7 \pm 0,8$ (Table 4.1). Une analyse en régression linéaire a montré une corrélation modérée entre la maturité du collagène et E ($r = 0,39$, $p < 0,0001$) et une corrélation significativement plus élevée entre la maturité du collagène et H_c et H ($r = 0,59$ et $r = 0,58$ respectivement, $p < 0,0001$). L'index de cristallinité n'est corrélé avec aucun des paramètres mécaniques E , H_c et H ($r = -0,15$, $r = -0,25$ et $r = -0,25$ respectivement, $p > 0,05$).

4.2.4 Analyse en régression multiple

L'analyse statistique a été effectuée sur les résultats des 55 BSUs dans lesquels tous les paramètres ont été mesurés. Trois analyses pas à pas (stepwise) ont été réalisées en utilisant l'un des paramètres mécaniques comme variable dépendante (E ,

H_c ou H) et les paramètres structuraux comme variables indépendantes (DMB , index de cristallinité et maturité du collagène). Selon les résultats, une analyse en régression multiple a été effectuée avec les mêmes variables dépendantes mais en ne prenant en compte que les variables indépendantes qui entraient significativement dans le modèle de régression pas à pas. L'analyse en régression multiple donne le coefficient de corrélation partielle β pour chaque variable indépendante et le coefficient de corrélation finale du modèle r . Dans cette analyse, E est corrélé uniquement avec le DMB ($r = \beta = 0,68$, $p < 0,001$), H_c est corrélé avec le DMB ($\beta = 0,46$, $p < 0,001$) et la maturité du collagène ($\beta = 0,33$, $p < 0,004$) et H est corrélé uniquement avec la maturité du collagène ($r = \beta = 0,58$, $p < 0,001$) (Table 4.2).

Variabes dépendantes	Variabes indépendantes	Rang de la régression pas à pas	Régression finale	Corrélation partielle (β)	p-value
E	DMB	1	0,68	0,68	<0,001
	Maturité du collagène	HM		-	-
	Index de cristallinité	HM		-	-
H_c	DMB	1	0,74	0,46	<0,001
	Maturité du collagène	2		0,33	0,004
	Index de cristallinité	HM		-	-
H	DMB	HM	0,58	-	-
	Maturité du collagène	1		0,58	<0,001
	Index de cristallinité	HM		-	-

TABLE 4.2: Résultats de l'analyse en régression multiple décrivant les paramètres micromécaniques (module élastique (E), dureté de contact (H_c) et dureté vraie (H)) en fonction du degré de minéralisation (DMB), de la maturité du collagène et de l'index de cristallinité (HM : hors modèle). Les résultats soulignent l'importance de la phase minérale dans le comportement élastique et de la matrice collagénique dans le comportement plastique du tissu osseux.

4.3 Discussion et Analyse

Les valeurs des propriétés micromécaniques (E , H_c et H) et des variables de la microstructure (DMB , cristallinité et maturité du collagène) sont cohérentes avec les valeurs de la littérature [38, 112, 170, 177, 326, 386, 461]. Les relations entre la composition du tissu osseux et ses propriétés micromécaniques ont été analysées à l'échelle de l'ostéon dans de l'os cortical de patientes postménopausiques diagnostiquées comme ostéoporotiques. Le modèle statistique utilisé pour caractériser mécaniquement le tissu osseux est basé sur trois variables de la microstructure osseuse définissant la quantité de minéral (DMB), la qualité du minéral (index de cristallinité) et l'âge de la matrice collagénique (maturité du collagène). Ces trois paramètres sont les meilleures variables pour caractériser simplement la microstructure du tissu osseux et pourraient être les meilleurs prédicteurs du comportement mécanique de l'os à l'échelle de l'ostéon. Bien que le lien entre les propriétés mécaniques élastiques et la quantité de minéral soit bien connu [386, 92], à notre connaissance, cette étude

est la première à établir clairement un lien entre le comportement plastique du tissu osseux et le collagène à l'échelle de l'ostéon.

4.3.1 Choix des paramètres d'indentation

Les essais d'indentation ont été réalisés à forte charge pour s'affranchir de l'hétérogénéité présentée à l'échelle de la lamelle. Même s'il a été montré que les propriétés mécaniques diffèrent d'une lamelle à l'autre dans un même ostéon [126, 170], nous avons fait le choix d'indenter plusieurs lamelles à la fois pour différentes raisons. Tout d'abord, à l'échelle de la lamelle, les mesures sont fortement dépendantes de la rugosité de surface et des altérations potentielles des propriétés de surface dues à la préparation des échantillons (polissage). En indentant plusieurs lamelles à la fois, ces risques d'erreurs sont réduits. De plus, puisque l'orientation du collagène varie entre les lamelles, si une orientation est privilégiée pendant les essais, les propriétés mécaniques peuvent être sur- ou sous-estimées. La structure en « contre-plaqué » du tissu osseux [16, 142, 437] et/ou les variations de densité du collagène et du minéral entre les lamelles [260] induisent une périodicité de la structure lamellaire de l'ostéon selon son diamètre. Si l'on considère une orientation des lamelles, les propriétés mécaniques ne varient pas significativement dans l'ostéon [59, 171]. Ainsi, l'indentation de plusieurs lamelles permet d'obtenir une valeur moyenne de la réponse mécanique du tissu osseux. Enfin, les mesures de rugosité effectuées par AFM sur des sections d'os similaires ont montré une variation moyenne de 200 nm dans un même ostéon (Fig. 4.12).

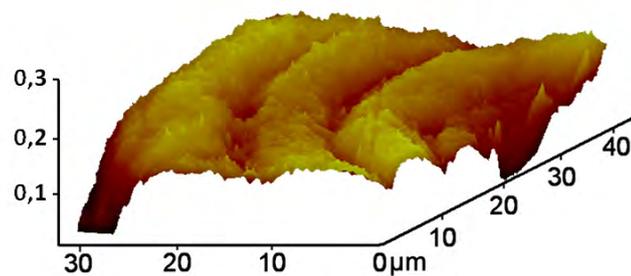


FIGURE 4.12: Représentation de la topologie du quart d'un ostéon mesurée par AFM. On distingue bien les différentes lamelles de l'ostéon.

Les essais d'indentation ont donc été effectués à une profondeur de 5 μm dans le but de dépasser la rugosité de surface d'un facteur 20 (norme ISO 1477-4) et d'indenter 4 à 6 lamelles simultanément. L'hétérogénéité suivant l'épaisseur du BSU a été vérifiée grâce au mode CSM qui permet d'évaluer les propriétés mécaniques de l'échantillon suivant la profondeur d'indentation (Fig. 4.4). Un BSU a été considéré comme homogène si les variations du module élastique suivant la profondeur ne dépassait pas 10 %. Selon la théorie de contact de Hertz, les propriétés mécaniques mesurées par indentation reflètent un volume semi-ellipsoïdal qui s'étend environ neuf fois au-delà de la profondeur d'indentation suivant la direction verticale et environ sept fois cette profondeur dans la direction radiale [170, 194]. Pour une profondeur d'indentation de 5 μm , ceci représente un volume de 45 μm en profondeur et de 35 μm dans la direction latérale. La première valeur est compatible avec l'épaisseur de la coupe de tissu osseux ($100 \pm 1 \mu m$). La position des indents a été choisie de manière à respecter du mieux possible la déformation latérale. De plus, les indents

ont été positionnés de manière à être éloignés des lacunes ostéocytaires visibles ou toutes autres discontinuités, pour satisfaire au mieux l'hypothèse de continuité du matériau.

4.3.2 Validation de la dureté vraie

Comme les variables E et H_c sont fortement corrélées, le modèle de Sakai a été utilisé pour obtenir une variable de *dureté vraie* H traduisant les déformations purement plastiques [320, 370]. Dans une étude similaire, Smith *et al.* n'ont pas trouvé de corrélation significative entre les variables E et H . Dans cette étude, nous avons trouvé une corrélation modérée entre ces deux variables ($r = 0,59$, $p < 0,005$) (Fig. 4.10b). D'une part, cette corrélation pourrait être expliquée par une plus grande étendue des valeurs de DMB . D'autre part, comme le DMB et la maturité du collagène sont déterminés par des facteurs communs (i.e. temps depuis l'aposition et vitesse de minéralisation), ces paramètres évoluent conjointement et sont modérément corrélés ($r = 0,52$, $p < 0,0001$). Comme la déformation élastique E est principalement décrite par le DMB et la déformation plastique H par la maturité du collagène, une corrélation modérée entre E et H semble légitime. Enfin, il existe une forte corrélation entre le ratio du travail irréversible sur le travail total pour un cycle complet de chargement-déchargement ($[W_{tot} - W_u] / W_{tot}$) et le ratio H/E^* . Cette corrélation est en accord avec les travaux de Cheng et Cheng [73], ce qui justifie l'utilisation de la variable de dureté vraie H .

4.3.3 Influence du degré de minéralisation sur les propriétés micromécaniques du tissu osseux

Les corrélations entre la quantité de minéral (DMB) et les propriétés micromécaniques (E , H_c et H) sont cohérentes avec d'autres études menées sur le tissu osseux aux échelles nano-, micro- et macroscopiques [38, 59, 173, 292, 386]. Comme le module élastique est principalement expliqué par la densité minérale (DMB), son hétérogénéité est donc liée à la distribution des BSUs puisque leur composition minérale est relativement homogène [386].

4.3.4 Influence de la maturité du collagène

La matrice de collagène est plutôt associée aux déformations plastiques (H) qu'aux déformations élastiques (E). Ce résultat est cohérent avec les résultats récents de Boivin *et al.* qui ont montré que dans la crête iliaque, le tissu ostéoïde représente environ un tiers de la dureté H_c de la matrice minéralisée [38]. De plus, dans l'ostéogenèse imparfaite (OI ou maladie des os de verre), une maladie dans laquelle la structure du collagène est altérée, le tissu osseux devient plus fragile. Une diminution de la résistance mécanique du collagène seule suggère que la modification du comportement plastique de l'os dans les cas d'OI est liée directement aux modifications de la matrice organique [125]. Fratzl *et al.* ont suggéré que, comme l'hydroxyapatite est un matériau rigide incapable de dissiper beaucoup d'énergie, le collagène doit jouer un rôle clé dans la résistance plastique [125]. Pourtant, les fibrilles de collagène de type I ont un comportement en traction quasiment parfaitement élastique (voir viscoélastique en conditions hydratées) [394, 409]. Ces résultats suggèrent que le comportement mécanique du tissu osseux doit être considéré comme

un matériau composite puisque l'association de deux composants principalement élastiques conduit à un matériau complexe au comportement visco-élasto-plastique [322, 323, 230].

Bien que les mécanismes de déformation de l'os aux échelles micro- et nanoscopiques restent flous, plusieurs hypothèses ont été avancées. Quelques études ont montré que l'intégrité de la matrice de collagène et le cross-linkage étaient impliqués dans la dissipation d'énergie plastique à différentes échelles [337, 398, 429, 454]. Frantner *et al.* ont suggéré que les fibrilles de collagène étaient maintenues par une matrice organique non fibrillaire agissant comme de la « glu » et qui pourrait être partiellement responsable de la résistance plastique de l'os [110]. D'après le même modèle, Gupta *et al.* ont avancé l'idée que ces fines couches de matrice interfibrillaire supporteraient des efforts de cisaillement [158]. Le cisaillement entraînerait la rupture de liaisons (liaisons sacrificielles ou *sacrificial bonds*) ce qui permettrait la dissipation d'énergie dans la glu. Bien que ce modèle ait été présenté pour des sollicitations en traction, un mécanisme similaire semblerait plausible en compression, ce qui étayerait les résultats de cette étude.

Grâce à des essais de nanoindentation sur de l'os cortical de bœuf déminéralisé, Tai *et al.* ont observé que les fibrilles de collagène perdaient leur structure périodique caractéristique au niveau de zones de jonction des faces de l'indenteur, correspondant aux régions dans lesquelles les déformations plastiques sont les plus importantes d'après des simulations FEA [395]. Nos résultats suggèrent que de telles altérations du collagène pourraient avoir lieu sur de l'os minéralisé. Une autre étude a montré le rôle de la maturité du collagène dans la déformation visqueuse de l'os sous chargement soulignant l'influence majeure et complexe du collagène dans les propriétés biomécaniques du tissu osseux [189].

4

4.3.5 Influence de la cristallinité de la phase minérale

Yerramshetty et Akkus ont montré que la cristallinité (i.e. la taille et la stœchiométrie des cristaux d'apatite) a une influence sur les propriétés macromécaniques de l'os cortical humain [451]. En effet, en combinant de la microspectroscopie Raman pour déterminer l'index de cristallinité à des essais de traction, monotones et en fatigue, ils ont montré que la cristallinité pourrait expliquer entre 7 et 48 % des propriétés mécaniques quasi-statiques et 11 et 64 % des propriétés mécaniques en fatigue de l'os cortical fémoral humain. Étonnamment, notre étude n'a pas montré de lien entre la cristallinité et les propriétés micromécaniques déterminées par indentation. Ceci pourrait indiquer que les propriétés mécaniques sont modulées différemment à l'échelle du BSU et du tissu. De plus, le travail précédemment mentionné a été effectué en traction sur des échantillons d'os sain, ce qui limite la comparaison avec notre étude. L'ostéoporose post-ménopausique entraîne un niveau de remodelage élevé [336]. Ainsi, à l'échelle du BSU, l'ostéoporose conduit à des changements dans la distribution et la qualité des phases minérale et organique puisque l'augmentation du taux de remodelage augmente la probabilité qu'un ostéon soit résorbé avant sa complète maturation [39]. Une étude sur l'évolution de la minéralisation à l'échelle du BSU chez la brebis a révélé que la cristallinité n'évolue pas linéairement avec le temps contrairement au *DMB* et la dureté de contact H_c [20]. L'index de cristallinité augmente significativement lors de la minéralisation primaire puis une seconde fois, après 18 mois de minéralisation, lorsque le *DMB* et H_c ont atteint leur limite physiologique. Les résultats présentés ici sont cohérents avec une telle dissociation

entre la quantité de minéral, sa cristallinité et les propriétés micromécaniques à l'échelle du BSU.

4.3.6 Limites de l'étude

La principale limite de l'étude est due à la préparation des échantillons. Comme les biopsies ont été préparées pour une étude préliminaire par histologie, elles ont été incluses en résine (MMA). Premièrement, la déshydratation dans l'alcool (nécessaire pour le processus d'inclusion) induit une augmentation d'environ 10 % de la dureté et de 15 à 20 % du module élastique [63, 95, 104]. Deuxièmement, l'inclusion en résine avec imprégnation entraîne également une augmentation des propriétés mesurées par nanoindentation [63]. Cependant, comme tous les échantillons ont été préparés suivant le même protocole, ceci ne devrait pas affecter les comparaisons. De plus, une déshydratation avant inclusion est indispensable pour pouvoir contrôler les conditions d'expérimentation [234]. À partir des spectres infrarouges, les bandes correspondant au MMA semblent être plus intenses dans les BSUs jeunes que dans ceux âgés, ce qui suggère une imprégnation différente de la résine en fonction du *DMB*. Comme chaque spectre a été corrigé par le pic de la résine, nous avons supposé mineur l'effet de la résine sur les résultats de l'analyse infrarouge. Ceci pourrait toutefois réduire les valeurs des corrélations entre les variables mesurées par FTIRM et les propriétés micromécaniques. La mesure du module élastique par nanoindentation suppose le matériau comme isotropique et ayant une loi de comportement élastique plastique et un coefficient de Poisson défini ($\nu = 0,3$). Bien que le tissu osseux soit connu pour avoir un comportement plus complexe, la technique nécessite une telle approximation. D'après Zysset *et al.*, les variations du coefficient de Poisson ont un effet minimal sur la détermination du module élastique [463]. De telles approximations ne devraient pas modifier les tendances présentées dans cette étude. Les résultats sont toutefois à prendre avec précaution et restent valables pour un essai d'indentation suivant la direction transversale des BSUs.

4.4 Conclusions

La combinaison de la microradiographie quantitative et de la microspectroscopie infrarouge par transformée de Fourier nous a permis d'étudier les liens entre les propriétés micromécaniques et la composition du tissu osseux à l'échelle du BSU. Cette étude a été menée sur de l'os cortical de patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. Les résultats supportent l'idée d'un lien fort entre la quantité de minéral osseux (*DMB*) et le comportement dans le domaine élastique du tissu osseux caractérisé par son module élastique (*E*). À notre connaissance, c'est la première étude établissant clairement un lien entre le comportement plastique du tissu osseux (défini par sa dureté vraie *H*) et les propriétés de la matrice collagénique (maturité du collagène). Les résultats suggèrent également que la composition et la microstructure du tissu osseux a une influence différente sur les propriétés mécaniques de l'os en fonction de l'échelle d'investigation. La méthodologie développée ici sur des patientes non-traitées devrait nous permettre, d'une part, d'évaluer l'effet de traitements de l'ostéoporose sur les propriétés micromécaniques du tissu osseux. D'autre part, étant donné le lien fort existant entre le comportement élastique et le *DMB*, il serait intéressant d'intégrer cette information dans un modèle de simu-

lation numérique de l'os trabéculaire pour étudier l'influence de l'hétérogénéité de la minéralisation sur les propriétés mécaniques apparentes de la structure trabéculaire ainsi que sur les contraintes et déformations locales appliquées au tissu osseux. Nous avons choisi de développer ce dernier point dans la suite de cette thèse. La prochaine étape consistant à mesurer l'hétérogénéité de la minéralisation de manière à l'intégrer dans un modèle numérique tri-dimensionnel.

Sommaire

- 5.1 Étude préliminaire
- 5.2 Matériel et méthodes
- 5.3 Résultats
- 5.4 Discussion et analyse
- 5.5 Conclusions

Validation de la mesure du degré de minéralisation du tissu osseux par tomographie

*Il n'y a pas de bons ou de mauvais sujets,
il n'y a que la qualité du regard qui se pose sur eux.*

Jeanloup SIEFF.

COMME nous l'avons vu au chapitre précédent, il existe une forte corrélation entre les propriétés mécaniques élastiques et le degré de minéralisation du tissu osseux. Du fait du remodelage, l'os est un matériau très hétérogène en terme de minéralisation à l'échelle du BSU (ostéon ou paquet lamellaire). Cette hétérogénéité structurale est ainsi liée à une hétérogénéité d'un point de vue des propriétés mécaniques. La majorité des modèles de simulation numérique n'intègre pas cette hétérogénéité et se contente de considérer l'os comme un matériau homogène. Cette approximation reste valable lorsque l'on s'intéresse aux propriétés macroscopiques de la structure trabéculaire puisque l'on obtient de fortes corrélations entre les modules élastiques apparents, déterminés numériquement ou de manière expérimentale [445]. Ceci reste également valable pour de faibles variations du module élastique du tissu osseux. Dans le cas contraire, les effets sur les propriétés mécaniques apparentes peuvent être significatives [190]. À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux conséquences des variations des propriétés tissulaires sur les champs de contraintes et de déformations à l'échelle de la travée [340]. L'objectif de ce chapitre est de mettre au point une méthode permettant d'intégrer l'hétérogénéité des propriétés mécaniques élastiques du tissu osseux dans un modèle de simulation numérique pour pouvoir en étudier les conséquences.

La méthode de référence, utilisée au laboratoire, pour mesurer le degré de minéralisation osseux (ou *DMB* pour *Degree of Mineralization of Bone*) est la microradiographie quantitative. Cette méthode est basée sur l'absorption des rayons X par une coupe de tissu osseux d'épaisseur connue ($100 \pm 1 \mu m$). Le *DMB* de l'os est proportionnel à son taux d'absorption des rayons X. Ainsi, plus le tissu est minéralisé, plus il absorbera les rayons X. L'inconvénient de cette technique est qu'elle ne permet de mesurer les variations de *DMB* qu'en deux dimensions. La tomographie est basée sur le même principe d'absorption des rayons X. Elle est utilisée pour obtenir l'architecture 3D d'un échantillon. En théorie, nous devrions obtenir les mêmes valeurs d'absorption sur une image 3D de tomographie que sur une microradiographie. En pratique, les deux méthodes ne sont pas totalement équivalentes. La microradiographie utilise une source de rayons X monochromatique (définie par une seule longueur d'onde) alors que la tomographie utilise une source polychromatique (scanner de laboratoire). L'inconvénient des sources polychromatiques est qu'une partie du rayonnement est totalement absorbée par l'échantillon lors de l'acquisition. Ceci reste acceptable pour déterminer l'architecture d'un échantillon mais entraîne des artefacts à l'intérieur du tissu osseux. Il existe des algorithmes permettant d'atténuer ces artefacts lors de la reconstruction des images 3D. Notre objectif est donc de vérifier la validité de ces algorithmes pour pouvoir intégrer les variations de minéralisation (donc de propriétés mécaniques élastiques) dans un modèle numérique d'os trabéculaire.

5.1 Étude préliminaire

Les premiers essais ont été réalisés sur une section de tissus osseux prélevée dans une biopsie de crête iliaque humaine. Les dimensions de cette section étaient de $8 \text{ mm} * 8 \text{ mm}$ pour une épaisseur de $100 \mu m$. Après avoir été microradiographiée suivant la technique décrite au paragraphe 4.1.2, la section d'os a été tomographiée avec une taille de voxels de $12 \mu m$. Les niveaux de gris de l'image de tomographie ont été moyennés suivant l'épaisseur de la coupe pour simuler une microradiographie et permettre la comparaison entre les images issues des deux modalités. Les deux images de microradiographie et de tomographie sont présentées figure 5.1. Dans cette configuration, la section de tissu osseux présente des dimensions très différentes dans le plan de reconstruction de l'image (l'épaisseur de la section est 80 fois plus petite que sa largeur). Ceci conduit à des artefacts importants, notamment sur les bords de l'image. Cependant, on observe assez distinctement les ostéons présents au centre de la partie corticale de la section. Ces essais nous ont permis d'obtenir visuellement une bonne relation entre les variations de niveaux de gris dans les images de tomographie et les variations de *DMB* mesuré par microradiographie quantitative. La suite de ce chapitre a pour objectif de comparer ces résultats dans le cas d'un modèle tridimensionnel de microtomographie.

5.2 Matériel et méthodes

5.2.1 Préparation des échantillons

Quatre échantillons de crête iliaque ont été prélevés sur des os de brebis. Ces os ont été conservés congelés à $-20^\circ C$. Tous les échantillons étaient de forme cy-

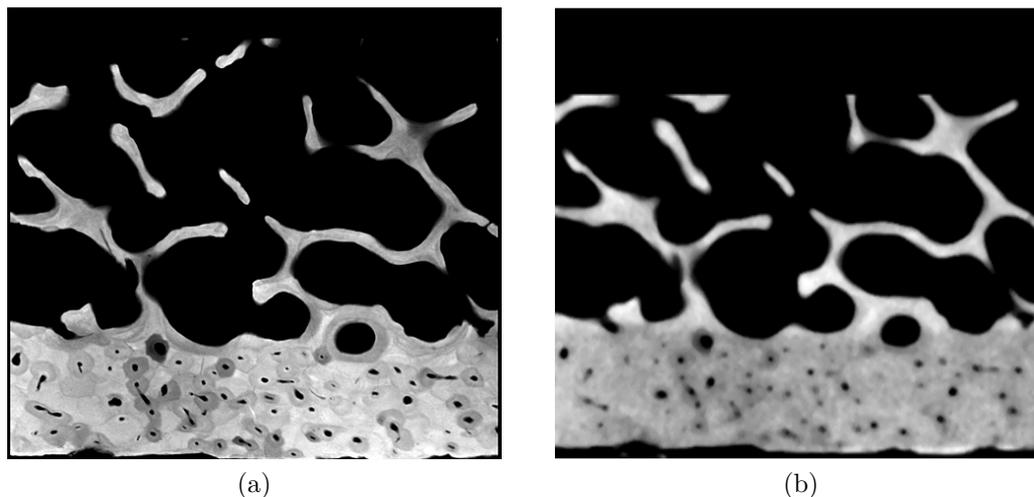


FIGURE 5.1: Comparaison entre les images issues de deux modes d'acquisition d'une section de biopsie de crête iliaque : (a) microradiographie quantitative présentant l'hétérogénéité de la minéralisation osseuse ; (b) moyenne des niveaux de gris suivant l'épaisseur du modèle 3D de la section d'os après acquisition par microtomographie (taille de voxels : $12 \mu m$). Au centre de l'image on peut observer une hétérogénéité similaire à celle observée par microradiographie.

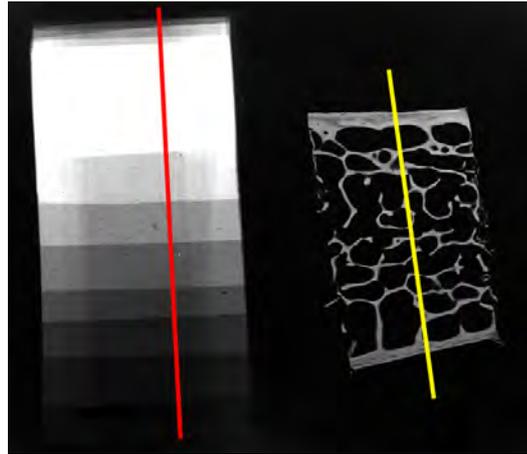
lindrique 8 mm de diamètres et d'une longueur d'environ 10 mm entre les deux corticales. Le choix de la pièce osseuse s'est porté sur la crête iliaque pour obtenir des résultats à la fois sur de l'os cortical et sur de l'os trabéculaire. Toutefois, nous ne nous intéresserons, ici, qu'au compartiment trabéculaire. L'os de brebis a l'avantage de présenter un remodelage proche de l'humain, suffisamment important pour assurer une bonne hétérogénéité du tissu osseux et permettre des valeurs variées du degré de minéralisation. Ces échantillons ont été scannés à haute résolution (§ 5.2.3) puis inclus en résine de méthacrylate de méthyle (MMA).

5

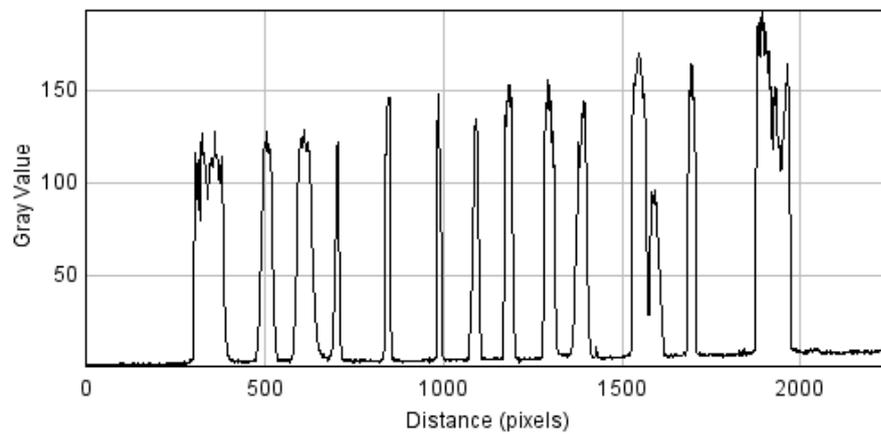
5.2.2 Acquisition du degré de minéralisation par microradiographie quantitative

Les microradiographies ont été effectuées suivant le protocole présenté au chapitre précédent. Cependant, nous avons été confronté à des problèmes d'homogénéité du faisceau de rayons X. Ceci se traduisait par des différences artéfactuelles dans les mesures du degré de minéralisation du tissu osseux entre les deux corticales d'une même coupe de crête iliaque et ce, malgré toutes les tentatives d'alignement de la source de rayons X (figure 5.2).

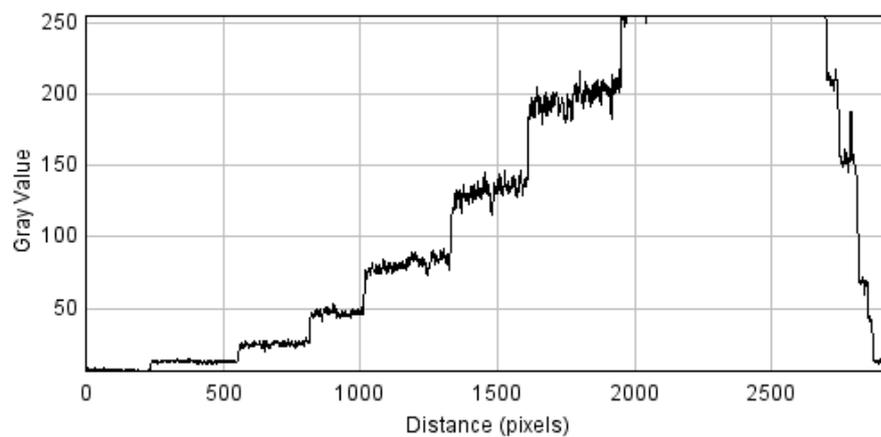
Pour corriger cet effet néfaste pour les mesures du degré de minéralisation, nous avons effectué une correction de fond (*shading* ou *flat field*). Une microradiographie a été effectuée sans coupe ni étalon, dans les mêmes conditions que pour une acquisition classique (temps d'exposition, mêmes conditions de révélation). L'image de fond étant quasiment uniforme, il était impossible d'effectuer une numérisation comme celle effectuée pour les microradiographies du tissu osseux (acquisition par microscopie et reconstruction en mosaïque). Pour la correction de fond, le gradient du faisceau étant relativement progressif, la résolution d'acquisition était peu importante. L'acquisition numérique a donc été réalisée sur un banc de numérisation



(a)



(b)



(c)

FIGURE 5.2: Illustration des problèmes d'homogénéité du faisceau de rayons X – (a) Exemple de microradiographie présentant un défaut d'hétérogénéité. La corticale inférieure apparaît artificiellement moins minéralisée (plus sombre) que la corticale supérieure ; (b) le profil des niveaux de gris le long de la coupe de tissu osseux (ligne jaune de bas en haut) présente un fort gradient ; (c) le profil des niveaux de gris le long de l'étalon d'aluminium (ligne rouge de bas en haut) montre des marches non homogènes, surtout pour les marches les plus denses.

de radiographies conventionnelles (Table lumineuse : BOP 150W 200Hz, BIOCOM, France - Camera : Infinity 2.2 monochrome, 1,3 mégapixels, Luminera Corporation, Canada). En raison de problèmes de diffusion dans la microradiographie, l'acquisition a été réalisée en deux étapes : la première acquisition a privilégié les valeurs de niveaux de gris au centre de la microradiographie et la seconde acquisition a privilégié le contour de l'image de fond pour permettre un recalage géométrique avec les images de microradiographie du tissu osseux. Les images de microradiographie étant circulaires, une bille d'acier a été placée en bas du tube de rayons X comme marqueur de recalage (figure 5.3). Le recalage numérique a été effectué avec les algorithmes C^{++} de la bibliothèque ITK (www.itk.org). Après recalage, l'image a été corrigée point par point selon la formule suivant :

$$I_c = I_{nc} * \frac{\bar{I}_{fond}}{I_{fond}} \quad (5.1)$$

avec :

- I_c , le niveau de gris de l'image de microradiographie corrigée ;
- I_{nc} , le niveau de gris de l'image de microradiographie initiale ;
- I_{fond} , le niveau de gris de l'image de fond ;
- \bar{I}_{fond} , le niveau de gris moyen de la partie centrale de l'image de fond.

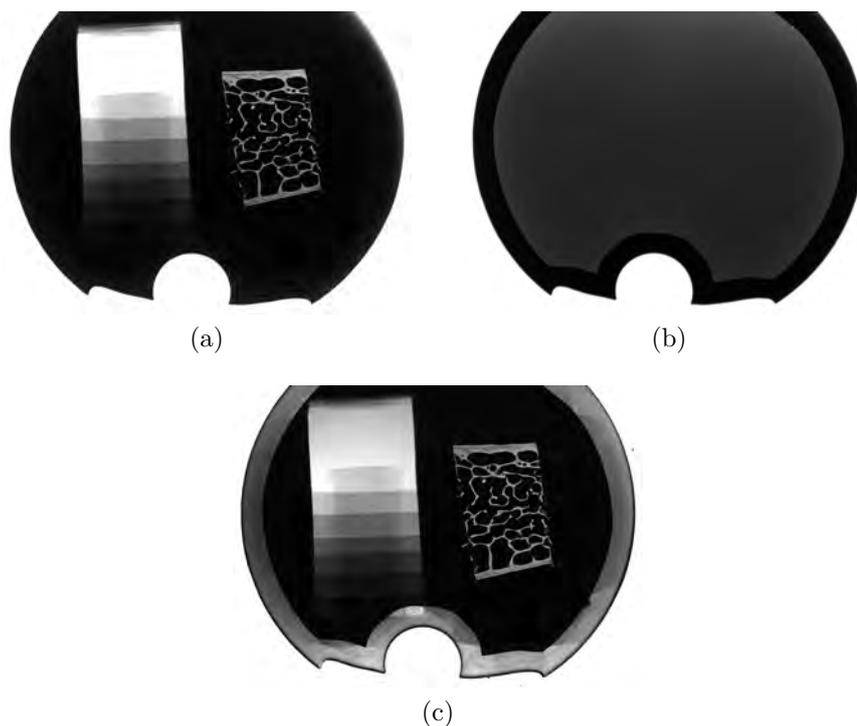
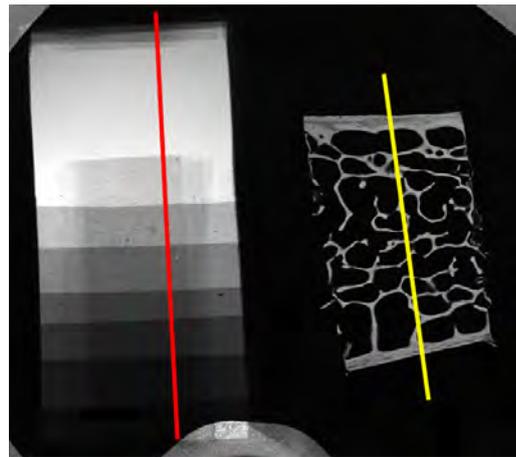
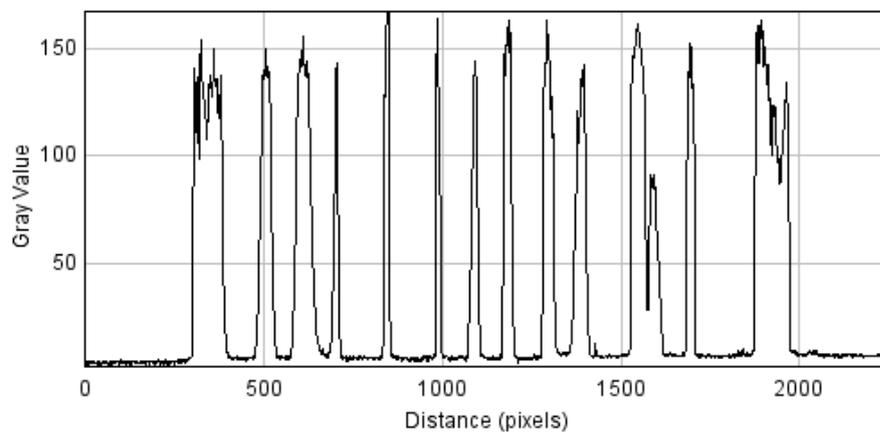


FIGURE 5.3: Processus de correction de fond des images de microradiographie – (a) Acquisition complète de la zone exposée aux rayons X, l'ombre de la bille d'acier présente en bas de l'image sert de repère pour le recalage entre la microradiographie et la correction de fond ; (b) image de la correction de fond. Cette image correspond à la fusion entre deux acquisitions de la même image : une pour le fond et une pour le contour ; (c) microradiographie d'une coupe de crête iliaque après correction.

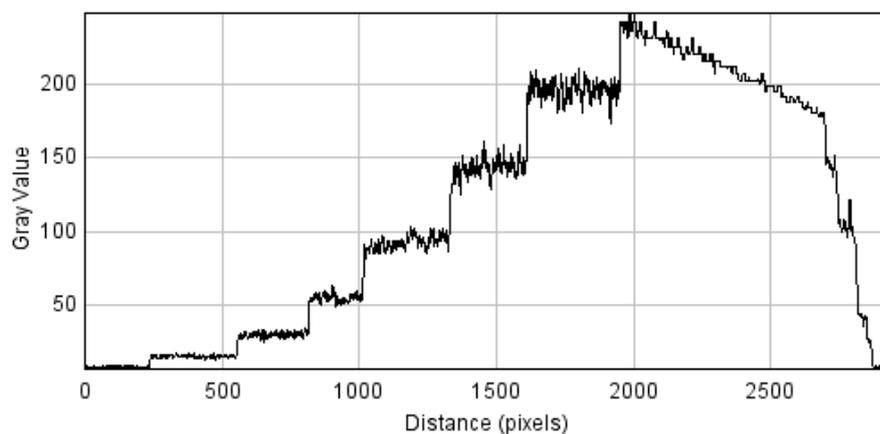
Un exemple de microradiographie corrigée est donné figure 5.4 et 5.5. Après correction, on n'observe plus de différences excessives entre les deux corticales. Les



(a)



(b)



(c)

FIGURE 5.4: (a) Microradiographie après correction de fond. Les deux corticales semblent avoir un degré de minéralisation comparable ; (b) le profil des niveaux de gris le long de la coupe de tissu osseux (ligne jaune de bas en haut) est relativement homogène. On ne distingue plus de gradient dans le fond ; (c) le profil des niveaux de gris le long de l'étalon (ligne rouge de bas en haut) montre des marches relativement homogènes. Le gradient présent dans la dernière marche de l'étalon est dû à la saturation de celle-ci dans l'image initiale. Les valeurs de cette marche sont erronées mais celle-ci n'est pas utilisée pour la mesure du degré de minéralisation du tissu osseux.

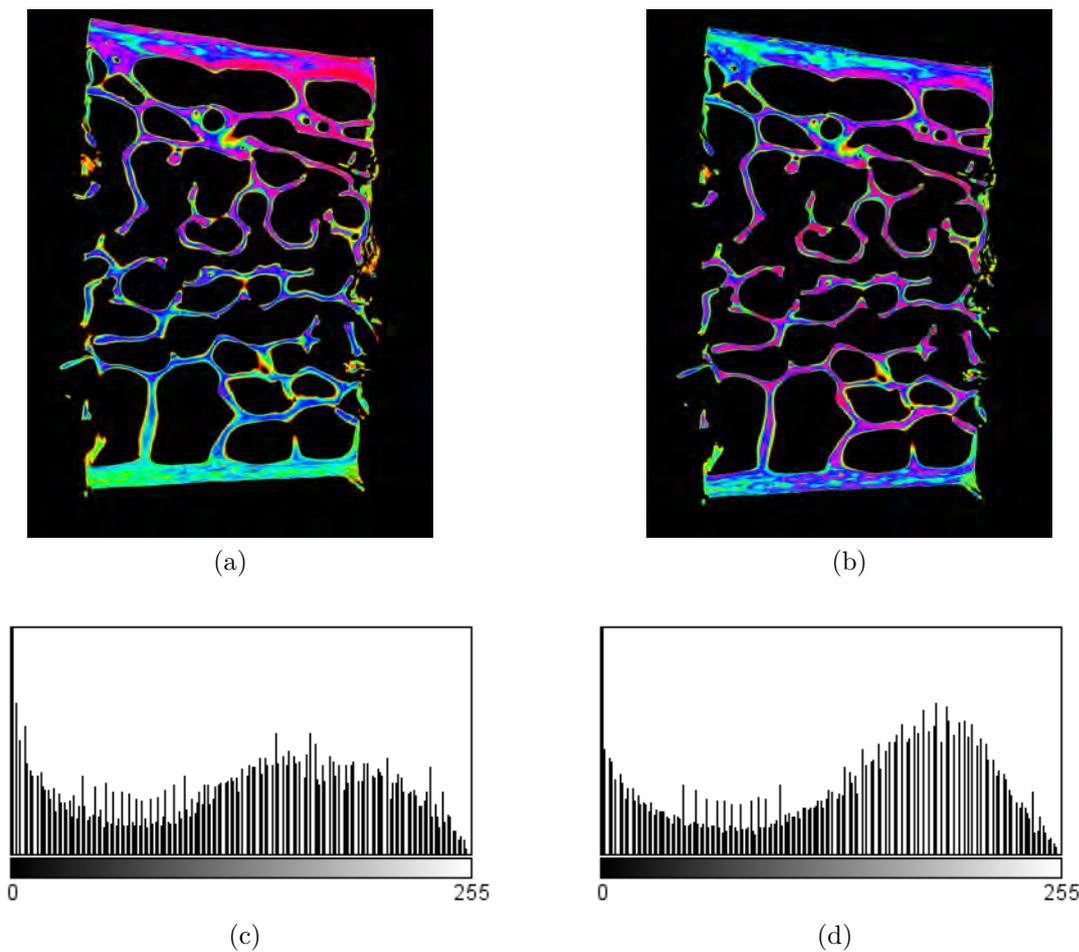


FIGURE 5.5: (a) Microradiographie avant correction en fausses couleurs. La corticale supérieure paraît clairement plus minéralisée que la corticale inférieure ; (b) microradiographie après correction en fausses couleurs. On n'observe plus de gradient de minéralisation dans la coupe de tissu osseux ; (c) histogramme des valeurs de niveaux de gris, centré et réduit, de la microradiographie avant et (d) après correction. On note une augmentation des valeurs hautes du *DMB* après la correction.

Zone de mesure	<i>DMB</i> avant correction			<i>DMB</i> après correction		
	Moy.	Min.	Max.	Moy.	Min.	Max.
Corticale supérieure	1,18	0,80	1,38	1,09	0,75	1,31
Trabéculaire	1,13	0,80	1,33	1,12	0,75	1,28
Corticale inférieure	1,04	0,80	1,19	1,08	0,75	1,26
Total	1,13	0,80	1,38	1,10	0,75	1,31

TABLE 5.1: Exemple de valeurs du *DMB* (en $g.cm^{-3}$) des différents compartiments osseux d'une coupe de crête iliaque de brebis, mesurées avant et après correction.

valeurs de niveaux de gris sont du même ordre de grandeur et varient dans la même plage de variation dans les deux corticales et dans le compartiment trabéculaire. La correction entraîne une augmentation du nombre de valeurs de niveaux de gris dans les hautes valeurs (150 - 200) qui correspondent aux *DMB* élevés. La table 5.1 présente les résultats de *DMB* mesurés de manière globale sur les différents compartiments osseux d'une biopsie de crête iliaque. Avant correction, le *DMB* est bien plus élevé dans la corticale supérieure que dans la corticale inférieure. La correction de fond permet de rectifier ces valeurs.

5.2.3 Acquisition de la microarchitecture par microtomographie

Avant d'être inclus, les échantillons d'os ont été tomographiés avec un microscanner de laboratoire haute résolution (Skyscan 1174, Skyscan, Belgique). Le système d'acquisition de ce microscanner est basé sur un tube à rayon X produisant un faisceau conique détecté par une caméra CCD couplée à un scintillateur à rayons X d'une définition de $1024 * 1024$ pixels. Ce système permet d'obtenir une taille de voxels comprise entre 6 et $30 \mu m$ et une résolution maximale de $12 \mu m$ (10 % FTM)¹.

Choix de la résolution d'acquisition

L'objectif de cette partie de l'étude étant d'évaluer l'hétérogénéité de la minéralisation, la résolution devait être choisie de manière à pouvoir observer les variations du degré de minéralisation à l'échelle de l'ostéon. Le diamètre d'un ostéon varie entre 200 et $250 \mu m$ et celui d'un paquet lamellaire dans l'os trabéculaire mesure en moyenne $50 \mu m$ d'épaisseur [84]. La résolution doit donc être inférieure à $50 \mu m$ si l'on veut observer les microstructures osseuses, corticale et trabéculaire. Par ailleurs, la diminution de la taille des voxels entraîne une augmentation de l'intensité des artéfacts en anneaux et du bruit numérique (voir annexe A). Ceci est dû à une augmentation des temps d'acquisition et du nombre de sections nécessaires à la reconstruction d'un échantillon. Ainsi, notre scanner ayant une taille de voxels minimale théorique de $6 \mu m$, à cette taille, les images sont trop bruitées pour pouvoir distinguer l'hétérogénéité de la minéralisation du tissu osseux (Fig. 5.6). Dans la suite de l'étude, les acquisitions tomographiques ont été réalisées avec une taille de voxels de $8 \mu m$ qui nous est apparu comme le meilleur compromis entre résolution et qualité d'image. Cette taille de voxels correspond à une résolution d'environ $16 \mu m$ qui devrait permettre d'observer l'hétérogénéité de la minéralisation osseuse dans l'os cortical et l'ostéobéculaire tout en limitant les effets de volumes partiels (Annexe A).

Traitement du durcissement de faisceau

Bien que la plupart des constructeurs fournissent un protocole de mesure de la minéralisation osseuse, la quantification du degré de minéralisation avec un microscanner pose généralement des problèmes de précision. Ceci vient du caractère polychromatique des faisceaux de rayons X présents dans les scanners de laboratoire

1. Il est important de distinguer la taille des voxels de la résolution. Par exemple, une résolution de $10 \mu m$ doit permettre d'observer des détails de cet ordre de grandeur. Ainsi, à une telle résolution, la taille des voxels de l'image doit être inférieure (inférieure à $5 \mu m$) pour que l'on puisse distinguer deux objets séparés de $10 \mu m$.

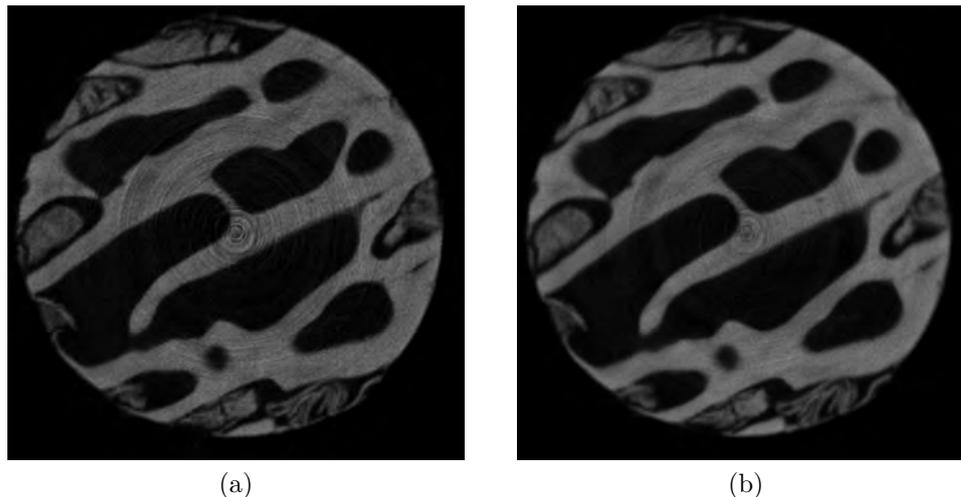


FIGURE 5.6: Influence de la résolution sur la qualité des images de tomographie d'un échantillon d'os sous-chondral d'un tibia canin. Les paramètres de reconstruction ont été conservés. (a) Pour une taille de voxels de $6\mu m$, le rapport signal/bruit est relativement élevé et les artéfacts en anneau sont bien visibles ; (b) Avec des voxels de $8\mu m$, le bruit et les artéfacts en anneau sont moins présents.

actuellement sur le marché. L'inconvénient majeur d'une telle source polychromatique est qu'elle contient un large spectre d'énergie, et que les basses énergies sont plus facilement absorbées que les hautes énergies. Ceci entraîne une modification du spectre du faisceau de rayons X à mesure que celui-ci traverse l'échantillon à analyser [54]. Ainsi, le faisceau transmis par l'objet contient moins de basses énergies que le faisceau incident. Ce phénomène est appelé durcissement de faisceau (voir Annexe A). Dans l'os, ce phénomène conduit à une surestimation du degré de minéralisation à la périphérie de l'échantillon scanné, zone dans laquelle les basses énergies sont facilement absorbées. À l'inverse, les parties internes de l'échantillon sont sous-évaluées puisque les hautes énergies restantes sont plus difficilement atténuées par le tissu osseux. Par ailleurs, le durcissement de faisceau rend la relation entre l'atténuation du faisceau de rayons X et la densité de minéral non linéaire, cette densité dépendant de la taille de l'échantillon scanné. D'après Mulder *et al.*, le durcissement de faisceau pourrait induire une erreur sur les valeurs de DMB pouvant atteindre 20 % dans l'os adulte [293]. Pour diminuer l'effet du durcissement de faisceau, le faisceau incident est généralement filtré avec un filtre d'aluminium pour absorber une partie des basses énergies. Pour réduire la non-linéarité de la relation atténuation-densité, il existe des algorithmes de post-traitement permettant de compenser en partie ce phénomène. Dans cette étude, le faisceau incident a été filtré par $0,5\text{ mm}$ d'aluminium. Nous verrons par la suite les effets de l'algorithme proposé par notre scanner.

Calibration du microtomographe

Une calibration globale du système a été effectuée au début de l'étude. La procédure de calibration du scanner est automatisée et permet une correction numérique d'éventuels défauts d'alignement entre l'axe de rotation du porte-échantillon et le système d'acquisition (axe de la caméra), ainsi qu'une calibration de la taille réelle des voxels. Après calibration, la taille réelle des voxels était de $8,07\ \mu m$. La mise

au point de la netteté de la caméra a également été réglée manuellement. Pour supprimer les artéfacts dus à une variation inter-pixels de la sensibilité du système d'acquisition (caméra-scintillateur), une correction de plage lumineuse uniforme (ou *flat-field*) a été effectuée avant chaque série d'acquisitions. Ce flat-field a été acquis dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la tomographie des échantillons d'os spongieux.

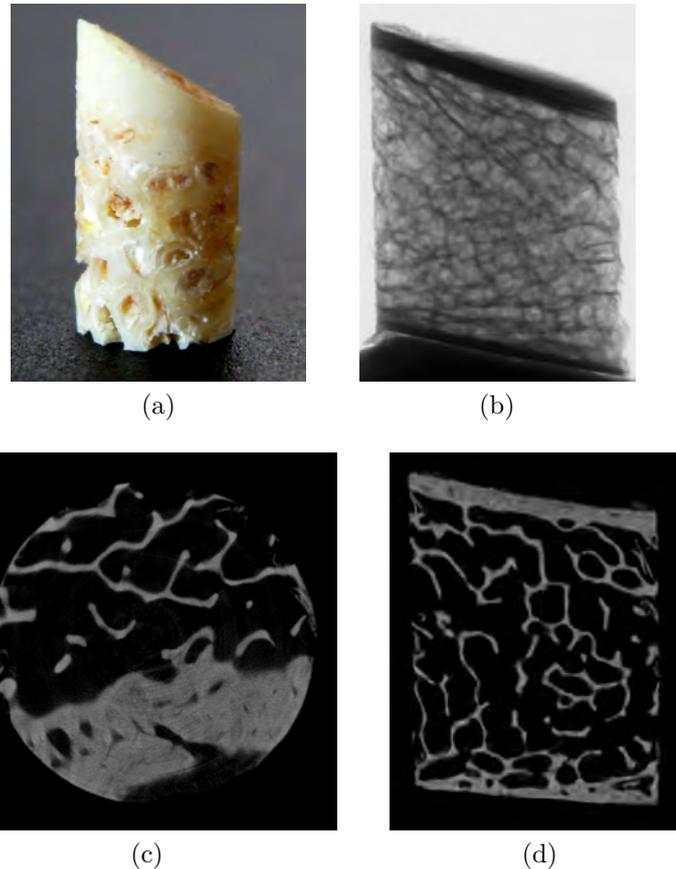


FIGURE 5.7: Étape d'acquisition des images par microtomographie d'une biopsie de crête iliaque : (a) Biopsie de crête iliaque; (b) atténuation par les rayons X; (c) reconstruction d'une section axiale; (d) reconstruction d'une section sagittale.

Conditions d'acquisition

Les échantillons d'os ont été scannés déshydratés. Leur maintien sur le porte échantillon était assuré soit par de l'adhésif double face lorsqu'une des faces était orthogonale à l'axe de l'échantillon, soit par de la pâte adhésive repositionnable (UHU tac patafix, UHU GmbH, Bühl, Allemagne) pour compenser les défauts d'alignement. La source de rayons X a été alimentée avec un courant de 50 kV et une intensité de 800 μA . L'analyse a été effectuée sur 180 degrés avec un pas de rotation de 0,4 deg. Chaque image est la moyenne de deux acquisitions pour augmenter le rapport signal/bruit. La projection de chaque image a été effectuée en 6500 ms, ce qui donne un temps d'acquisition total de 1h 40min. Pour obtenir les deux corticales des biopsies de crête iliaque, deux sous-scans ont été réalisés, puis assemblés par recalage d'image lors de la phase de reconstruction.

Paramètres de reconstruction

Les images de tomographie ont été reconstruites avec le logiciel NRecon fourni par le constructeur du scanner (NRecon version 1.6.1.8, Skyscan, Belgique). Le post-alignement des images a été calculé automatiquement par le logiciel pour chacun des scans. Avant reconstruction, les images ont été lissées par un filtre gaussien ($\sigma = 1$, noyau = 2) pour diminuer le bruit haute fréquence. Les artéfacts en anneaux ont été traités avec l'algorithme implémenté dans NRecon (ring artifact correction = 20). Les deux sous-scans ont été fusionnés après reconstruction par recalage de volumes 3D. Cette opération était implémentée dans le logiciel NRecon.

5.2.4 Mesure du degré de minéralisation par tomographie

L'hydroxyapatite [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] est le principal constituant du tissu osseux responsable de l'atténuation des rayons X. Comme dans le cas de la microradiographie, le degré de minéralisation a été considéré comme proportionnel à l'atténuation du rayonnement X.

Protocole de calibration par fantômes d'hydroxyapatite

La calibration du scanner pour la mesure du degré de minéralisation s'effectue en deux étapes. La première consiste à convertir les valeurs d'atténuation du rayonnement X en unités Hounsfield. L'unité Hounsfield est l'unité standard pour définir l'atténuation des rayons X. Ces valeurs sont indépendantes du système d'acquisition utilisé (valeurs normalisées). Ce système d'unité est défini par deux valeurs de référence : l'air et l'eau, dont les valeurs sont généralement -1000 et 0 respectivement. Pour effectuer cette calibration, il est nécessaire de scanner un tube contenant de l'eau dont le diamètre est proche de l'échantillon à analyser. La valeur donnée par l'air est déduite lors de la calibration du système. La calibration du système pour les mesures de degré de minéralisation est réalisée grâce à deux fantômes d'hydroxyapatite de densité connue ($0,25$ et $0,75g.cm^{-3}$). Comme pour l'eau, ces deux fantômes doivent être scannés dans les mêmes conditions que l'échantillon à mesurer. La calibration du *DMB* ne contient que deux points de référence, la relation entre atténuation des rayons X et *DMB* étant supposée linéaire².

Protocole de calibration par fantômes de dipotassium hydrogénophosphate

Pour vérifier la linéarité de la relation entre l'atténuation du rayonnement X et le degré de minéralisation du tissu osseux, nous avons mesuré l'atténuation des rayons X par différents fantômes de densité connue. Étant donné les problèmes de solubilité de l'hydroxyapatite, il est impossible d'obtenir une solution homogène de ce minéral de façon simple. Une alternative est l'utilisation d'un composé de dipotassium hydrogénophosphate (K_2HPO_4 , Merck, Darmstadt, Allemagne). Ce composé est soluble dans l'eau et ses propriétés d'absorption sont similaires à l'hydroxyapatite sur une large gamme d'énergies [306].

Quatre échantillons de dipotassium hydrogénophosphate (K_2HPO_4) ont été préparés puis scannés dans les mêmes conditions que les fantômes d'hydroxyapatite de

2. Comme nous l'avons vu précédemment, cette relation n'est pas réellement linéaire à cause du durcissement de faisceau. Cependant, les algorithmes de compensation sont censés corriger cette dérive.

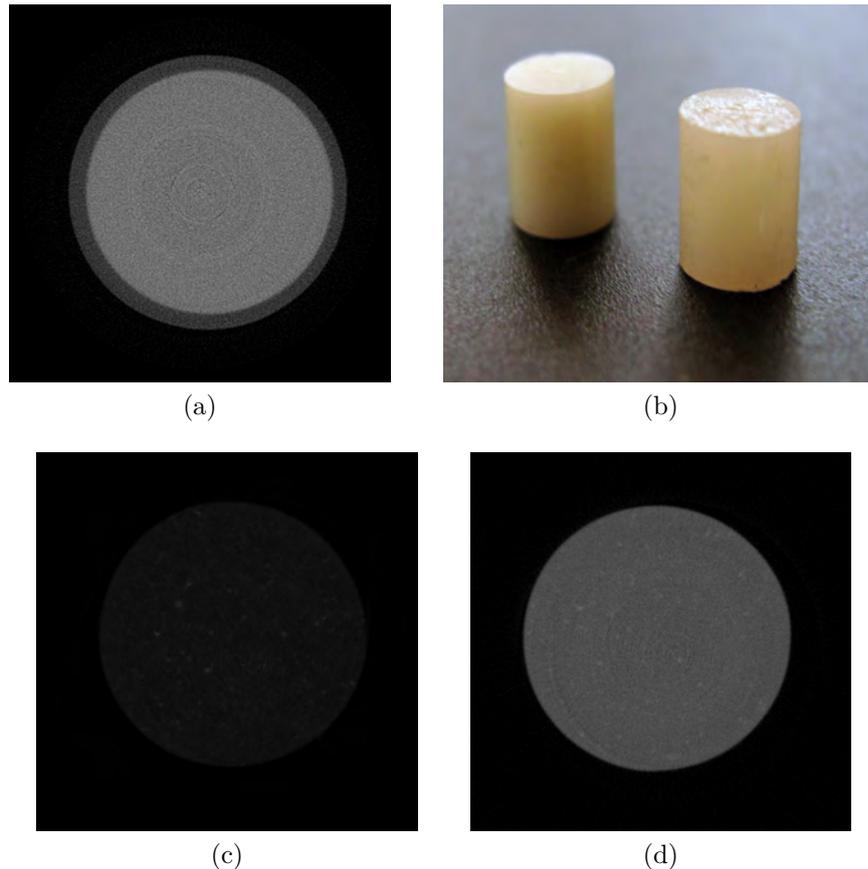


FIGURE 5.8: Acquisition des fantômes d'hydroxyapatite pour la calibration de la mesure du degré de minéralisation par tomographie : (a) reconstruction d'une éprouvette contenant de l'eau pour la calibration du système en unités Hounsfield; (b) fantômes d'hydroxyapatite fournis par le constructeur du scanner; (c) reconstruction du fantôme contenant $0,25 g.cm^{-3}$ d'hydroxyapatite; (d) reconstruction du fantôme contenant $0,75 g.cm^{-3}$ d'hydroxyapatite.

$0,25$ et $0,75 g.cm^{-3}$. Ces quatre échantillons ont été préparés avec des densités de $0,25$, $0,50$, $0,75$ et $1,00 g.cm^{-3}$ de manière à balayer la gamme de densité physiologique de l'hydroxyapatite dans le tissu osseux. Bien que physiologiquement, cette densité peut atteindre $1,35 g.cm^{-3}$, nous avons dû nous restreindre à une densité inférieure puisque nous avons atteint les limites de solubilité du K_2HPO_4 dans l'eau. Les solutions de K_2HPO_4 ont été placées dans des microtubes eppendorf de $0,5 ml$ (Eppendorf AG, Hamburg, Allemagne) dont le diamètre intérieur de $5,5 mm$ est proche de la taille de nos échantillons.

5.2.5 Comparaison des images de tomographie et de microradiographie par recalage d'image

Notre objectif est de vérifier qu'il est possible de mesurer l'hétérogénéité de la minéralisation osseuse, et donc des propriétés mécaniques élastiques du tissu osseux, grâce à un microtomographe de laboratoire. Pour valider cette hypothèse, nous avons choisi de comparer les valeurs du DMB obtenues par les deux méthodes. Pour que la comparaison soit valable, il est indispensable que les zones mesurées soient iden-

tiques. Pour ce faire, nous avons utilisé un algorithme de recalage d'image pour retrouver la coupe utilisée en microradiographie dans le volume 3D issue de l'acquisition en microtomographie. Les mesures du *DMB* peuvent ainsi être comparées directement entre les deux modalités.

Principe du recalage d'image

En traitement d'images, le recalage est une technique qui consiste à mettre en correspondance des images afin de pouvoir les comparer ou de combiner leurs informations respectives. Le recalage d'images consiste donc à déterminer une transformation géométrique permettant de passer d'une image à l'autre. Les images à recaler peuvent être de différents types et issues de différentes modalités (ex. scanner et IRM).

Le recalage d'images s'effectue en plusieurs étapes, présentées figure 5.9. Deux images constituent les données d'entrée du problème. L'une des deux images est fixe, c'est l'image de référence $f(X)$ qui ne subira aucune transformation. La seconde image subira les transformations, c'est l'image mobile notée $m(X)$. Dans cette notation, X représente une position dans l'espace à N-dimensions. Le recalage entre ces deux images est traité comme un problème d'optimisation visant à trouver la transformation qui permettra d'aligner l'image mobile avec l'image fixe. Cette transformation est notée $T(X)$. En langage mathématique, un problème de recalage d'image peut être décrit de la manière suivante :

$$\hat{T} = \min_{T \in E} S(f, m \circ T) \quad (5.2)$$

avec :

- \hat{T} , la transformation optimale ;
- f et m , les images, fixe et mobile, à recaler ;
- T , la transformation ;
- E , l'ensemble des transformations auquel T appartient ;
- S , le critère de similarité ;
- min, la fonction minimum représentant le critère d'optimisation.

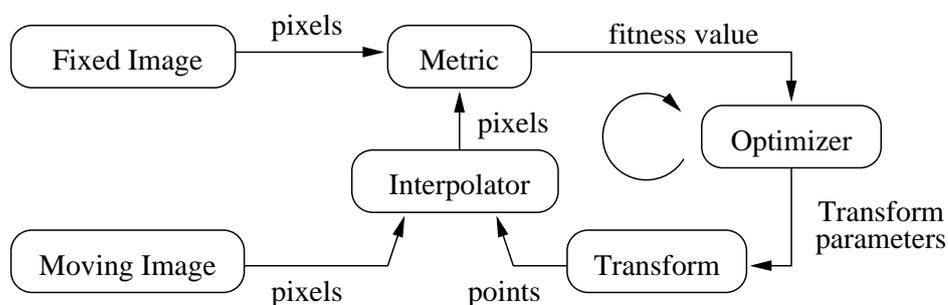


FIGURE 5.9: Les composants de base du recalage d'images sont les deux images à recaler, une transformation (transform), une méthode d'interpolation (interpolator), un critère de comparaison (metric), un critère d'optimisation (optimizer) [187].

La transformation

La transformation géométrique recherchée peut être linéaire. Cette classe de transformation comprend notamment les transformations rigides (rotation, translation), les similitudes, les transformations affines et les transformations projectives. Elle peut également être non linéaire (ex. : recalage de type éléments finis). Plus le nombre de paramètres à optimiser ainsi que le nombre de dimensions des images sont grands, plus le recalage sera complexe et chronophage, et plus les chances de succès seront minces.

L'interpolateur

Les images sont généralement définies dans un espace discret et composé d'une grille d'unités élémentaires appelées pixels. Pour s'affranchir de cette discrétisation et des problèmes qui y sont liés (ex. : tailles de pixels différentes entre les deux images), les images sont converties dans un espace physique continu. Le recalage d'image nécessite donc des informations concernant la taille des pixels et l'origine des deux images pour effectuer cette conversion du domaine discret au domaine continu (fig. 5.10).

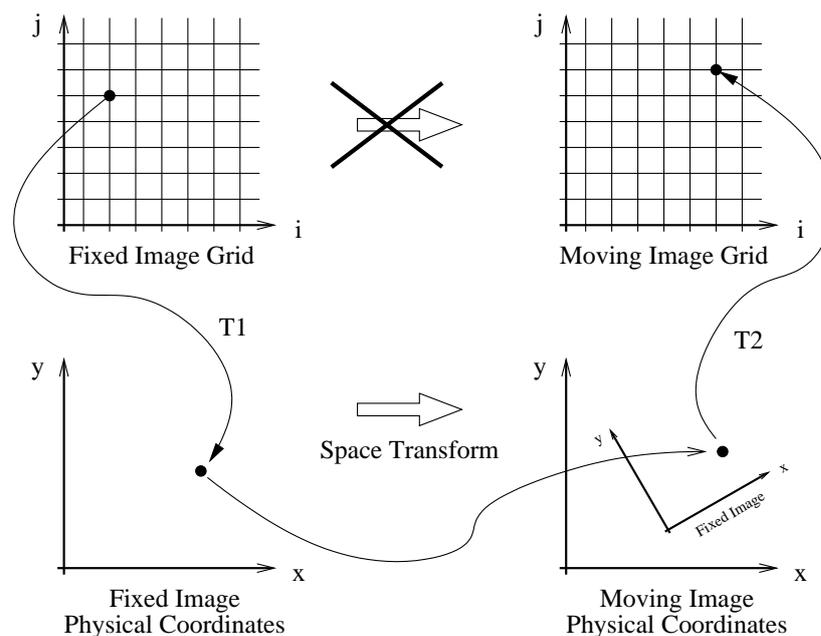


FIGURE 5.10: Différents systèmes de coordonnées impliqués dans le processus de recalage d'image. L'optimisation de la transformation entre les deux images est effectuée entre les systèmes de coordonnées physiques [187].

Dans le processus de recalage, la métrique compare les valeurs d'intensité entre l'image fixe et l'image mobile après transformation. Quand un point est converti d'un espace à l'autre, celui-ci ne coïncidera généralement pas avec un point de la deuxième image (espace discret) (fig. 5.11). L'intensité au point de coïncidence est calculée par interpolation. La méthode d'interpolation choisie peut influencer le résultat du recalage. Parmi les algorithmes d'interpolation, on distingue : le plus proche voisin, l'interpolation linéaire, l'interpolation par B-spline. . .

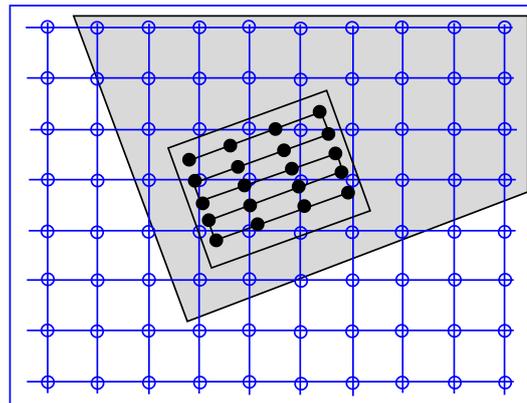
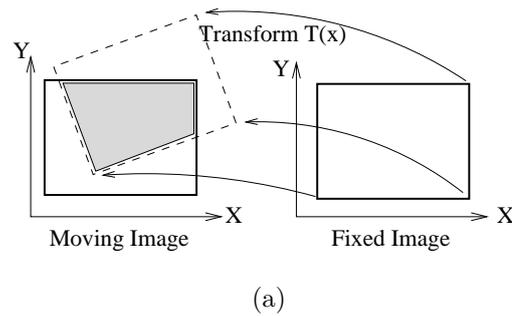


FIGURE 5.11: (a) Pendant le processus de recalage, l'image mobile subit une transformation visant à faire coïncider ses points avec ceux de l'image fixe; (b) après transformation, les points de l'image mobile ne coïncident pas avec ceux de l'image fixe. C'est à ce moment que l'interpolateur entre en jeu. La partie grisée correspond à la superposition des deux images. [187].

La métrique

L'objectif de la métrique est d'évaluer de manière quantitative la correspondance entre l'image mobile après transformation et l'image fixe, en comparant l'intensité des niveaux de gris dans les deux images. C'est un élément crucial du recalage et la métrique doit être choisie avec soin en fonction du problème à résoudre (types d'images et critères de ressemblance). Ainsi, on ne choisira pas la même métrique selon que l'on souhaite comparer les contours de deux objets ou les niveaux de gris.

L'optimiseur

La métrique donne un critère quantitatif de la correspondance entre les deux images après transformation. Le rôle de l'optimiseur est de déterminer les paramètres de transformation qui permettent d'optimiser cette valeur (maximisation ou minimisation suivant le critère choisi). L'algorithme d'optimisation dépend de la transformation à optimiser et du critère donné par la métrique.

Choix des composants du recalage

Les algorithmes utilisés ici sont extraits de la bibliothèque libre, *The Insight Toolkit* (ITK), dédiée à la segmentation et au recalage d'images (2D et 3D). Cette bibliothèque, implémentée en C^{++} , est principalement consacrée au développement de logiciels dédiés à l'analyse et au traitement d'images médicales. Comme ITK

est un projet *open-source*, il possède une grande communauté d'utilisateurs et de développeurs au niveau mondial qui assure des mises à jours régulières pour une plus grande fiabilité. Toutes les informations concernant cette bibliothèque sont disponibles sur le site www.itk.org.

Plusieurs composants de la bibliothèque ont été testés et comparés pour obtenir le meilleur recalage entre nos images 2D et 3D. Nous allons brièvement passer en revue les composants que nous avons utilisé dans le processus de recalage avant de détailler le code de la solution finale retenue dans le paragraphe suivant.

La transformation

Parmi les transformations proposées par ITK, nous avons utilisé celles appelées `VersorRigid3DTransform` et `Similarity3DTransform`. La première traduit une transformation de corps rigide dans l'espace 3D qui peut être vue comme une rotation définie par un verseur (quaternion unitaire, 3 paramètres) suivie d'une translation définie par un vecteur (3 paramètres). Cette transformation nécessite l'optimisation de 6 paramètres. En plus de ces six paramètres, la seconde transformation utilisée intègre un paramètre d'homothétie défini par un scalaire, ce qui porte à 7 le nombre de paramètres à optimiser.

L'interpolateur

En ce qui concerne l'algorithme d'interpolation, comme nos images représentent majoritairement de l'os trabéculaire et que la résolution est très inférieure à l'épaisseur des travées, nous nous sommes contenté d'une interpolation linéaire (`LinearInterpolateImage`).

La métrique

Malgré l'utilisation de deux techniques d'acquisition basées sur l'absorption des rayons X, nous avons supposé que les deux images issues de microradiographie et de tomographie étaient issues de deux modalités d'acquisition différentes. En effet, même si les niveaux de gris des deux images sont supposés représenter le coefficient d'absorption des rayons X, les deux systèmes d'acquisition sont radicalement différents. D'un côté, l'acquisition de la microradiographie se fait par l'intermédiaire d'un film photographique qui, une fois développé, est numérisé via un système de microscopie optique associé à une caméra CCD. Lors de cette acquisition, il n'existe aucune relation directe avec le coefficient d'absorption du rayonnement X. Les niveaux de gris de la microradiographie sont liés au degré de minéralisation par une loi logarithmique. Le lien avec le degré de minéralisation ne se fait qu'au moment du post-traitement, grâce à une calibration avec l'étalon d'aluminium. Dans le cas de la tomographie, l'acquisition des images est effectuée par la combinaison d'un scintillateur et d'une caméra CCD. Les non-linéarités éventuelles du système d'acquisition sont, dans ce cas, corrigées au moment de la reconstruction de l'image 3D et les niveaux de gris de l'image sont, théoriquement, directement proportionnels au coefficient d'absorption des rayons X. Le lien avec le degré de minéralisation est supposé, quant à lui, être linéaire. Ainsi, le lien entre les niveaux de gris de deux images n'est certainement pas linéaire. Nous avons donc décidé d'utiliser un algorithme de recalage dédié aux images issues de modalités d'acquisition différentes (métrique `MattesMutualInformationImageToImageMetric`). Les métriques multimodales quantifient l'information mutuelle entre deux images A et B en mesurant la relation entre une variable aléatoire (en terme d'intensité) de A et une variable

aléatoire de B . Comme la relation entre les deux images n'a pas besoin d'être spécifiée, deux images issues de modalités complètement différentes peuvent être recalées (ex. : scanner et IRM) tant que l'on retrouve une information similaire dans les deux images. L'information mutuelle est définie en terme d'entropie. La métrique multimodale que nous avons utilisée suit les spécifications de Mattes *et al.* [266] (classe `MattesMutualInformationImageToImageMetric` dans ITK).

Bien qu'il y ait des différences entre nos deux modalités, la structure de l'os trabéculaire joue un grand rôle dans le recalage entre nos deux images. Malgré une hétérogénéité des niveaux de gris dans le tissu osseux différente entre les deux modalités, les porosités doivent jouer un rôle primordial lors du recalage. Nous avons donc utilisé une seconde métrique dite de corrélation normalisée (nommée `NormalizedCorrelationImageToImageMetric` dans ITK), qui s'appuie essentiellement sur la morphologie des échantillons. Cette métrique est limitée aux images obtenues par la même modalité (même système d'acquisition) mais autorise un facteur d'intensité entre les images. La métrique de corrélation normalisée calcule la corrélation pixel à pixel et la normalise par la racine carré de l'auto-corrélation entre les deux images :

$$NC(A, B) = -1 \times \frac{\sum_{i=1}^N (A_i \cdot B_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N A_i^2 \cdot \sum_{i=1}^N B_i^2}} \quad (5.3)$$

avec :

- A_i , le i -ème pixel de l'image A ;
- B_i , le i -ème pixel de l'image B ;
- N , le nombre de pixels considérés.

Le facteur -1 permet d'optimiser la métrique quand sa valeur minimale est atteinte. La valeur optimale de cette métrique est donc -1 .

L'optimiseur

L'optimiseur utilisé est un optimiseur classique en recalage. Nommé **Regular Step Gradient Descent**, c'est un algorithme de descente de gradient. Cet algorithme de minimisation évolue pas à pas dans la direction opposée au gradient. La descente de gradient est basée sur l'observation que, si la fonction $F(X)$ (définie sur \mathbb{R}) à optimiser est dérivable en un point a , alors $F(X)$ décroît le plus rapidement dans la direction opposée à celle du gradient de F en a noté $-\nabla F(a)$. Ainsi, si l'on définit b par :

$$b = a - \gamma \nabla F(a) \quad (5.4)$$

avec $\gamma > 0$, le pas de l'algorithme. On a $F(a) \geq F(b)$. En initialisant l'algorithme à une valeur x_0 , la première approximation du minimum local de F , on obtient la suite ci-après :

$$\begin{cases} x_0 \\ \forall n \in \mathbb{N}, x_{n+1} = x_n - \gamma \nabla F(x_n) \end{cases}$$

La suite (x_n) converge vers le minimum local recherché. L'évolution des points de la méthode est illustrée sur la figure 5.12.

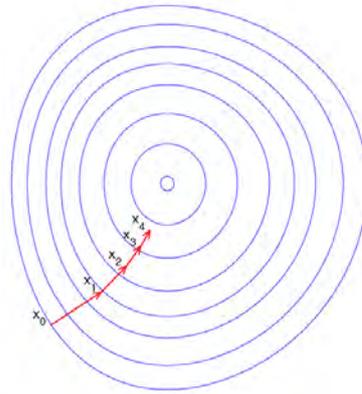


FIGURE 5.12: Représentation de l'algorithme de descente de gradient sur une fonction de type bol. La fonction F est définie sur \mathbb{R}^2 . Les courbes, en bleu, représentent les lignes de niveaux et les vecteurs, en rouge, donnent la direction opposée au gradient [441].

Recalage multi-résolutions En plus des composants classiques du recalage d'image, nous avons utilisé une approche multi-résolution. L'approche multi-résolution permet d'améliorer la précision et la robustesse des résultats, tout en diminuant les temps de calculs. Cette approche consiste à effectuer un premier recalage à faible résolution. Les résultats obtenus à faible résolution sont utilisés pour initialiser le recalage à une résolution plus fine (figure 5.13). Cette stratégie permet d'augmenter les chances de succès du recalage en éliminant les optima locaux aux faibles résolutions.

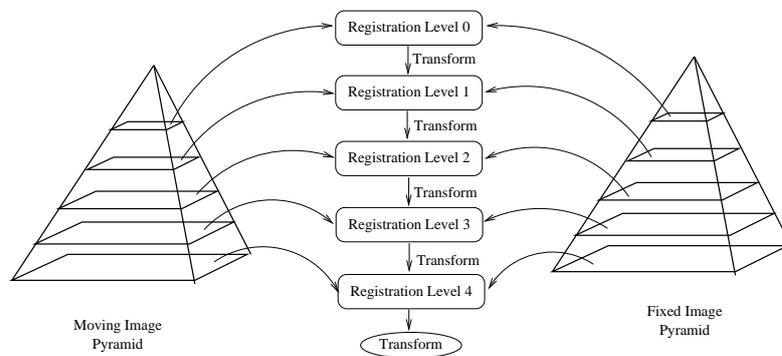


FIGURE 5.13: Représentation conceptuelle de l'approche du recalage multi-résolution [187].

L'implémentation du code de recalage est présenté en annexe C.

5.2.6 Comparaison des images

Les comparaisons ont été effectuées entre la microradiographie d'une section de tissu osseux et les images de tomographie correspondantes obtenues après recalage. Pour que les images de microtomographie soient comparables aux images de microradiographie, nous avons effectué la moyenne de 12 images adjacentes à celle

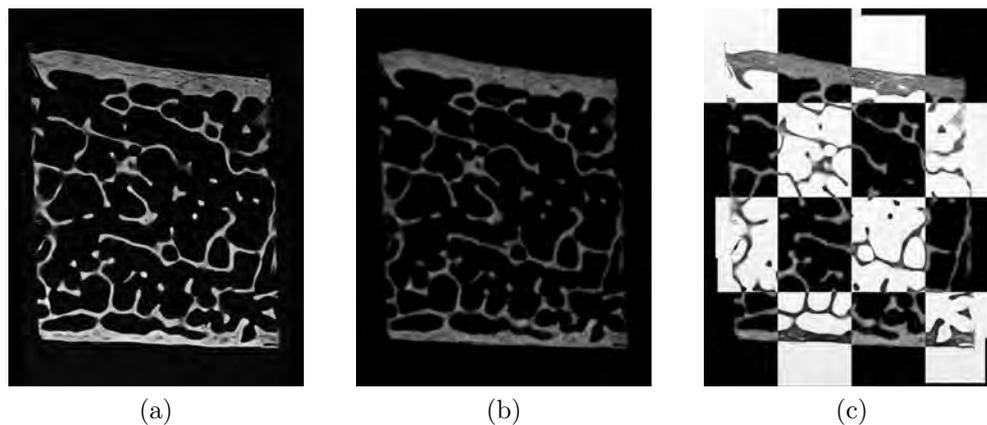


FIGURE 5.14: Exemple d'images obtenues par recalage d'images sur un échantillon de crête iliaque – (a) Microradiographie d'une section de $100 \pm 1 \mu m$ d'épaisseur ; (b) section équivalente obtenue par recalage d'image dans le volume 3D de tomographie ; (c) comparaison des deux images après recalage. Pour une meilleure visualisation, il s'agit d'une image composite dans laquelle les parties sur fond blanc correspondent à l'image de microradiographie et les parties sur fond noir à l'image issue du volume 3D de tomographie après recalage.

retrouvée par recalage de manière à simuler une microradiographie sur une épaisseur de $97 \mu m$ (les 12 coupes ayant chacune une épaisseur en voxel unitaire de $8,07 \mu m$). La comparaison des images a été effectuée avec le logiciel de traitement d'image *ImageJ* (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij>). Les images extraites des volumes 3D de microtomographie ont été seuillées de manière à supprimer le bruit de fond. Les travées ont ensuite été érodées de 1 pixel de manière à diminuer les erreurs dues aux effets de bords. Le seuil a été choisi de manière à ce que, après érosion, le volume osseux soit identique entre les images de tomographie et la microradiographie. Le contraste des images de tomographie a été ajusté manuellement de manière à ce que la moyenne des différences entre les deux images soit minimale. Dans chacune des images, un mask a été utilisé pour analyser uniquement le compartiment trabéculaire et de manière à ce que la zone sélectionnée soit identique entre les deux images. Comme nous souhaitons modéliser uniquement l'os trabéculaire, les corticales n'ont pas été analysées dans cette étude.

5.3 Résultats

5.3.1 Recalage d'images

L'espacement des pixels/voxels des deux images étant censé être bien défini, dans un premier temps, nous n'avons pas considéré d'homothétie entre celles-ci. La première transformation choisie, dénommée `VersorRigid3DTransform`, considère seulement une rotation et une translation dans l'espace tri-dimensionnel, entre les deux images. De plus, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, nos images peuvent être considérées comme étant issues de deux modalités d'acquisition différentes. C'est pour ceci que nous avons utilisé la métrique multi-modale `MattesMutualInformationImageToImageMetric`.

Dans le processus de recalage, nous avons d'abord utilisé la combinaison des composants suivants :

- `VersorRigid3DTransform`
- `LinearInterpolateImageFunction`
- `MattesMutualInformationImageToImageMetric`
- `Optimizer`

Cette configuration nous a posé des problèmes. En effet, les images présentaient une légère différence d'échelle, les images de tomographie étant légèrement plus grandes que celles de microradiographie. Cette différence entraînait régulièrement des erreurs de recalage. Nous avons donc introduit un paramètre supplémentaire dans notre processus de recalage. Ce paramètre reflétant le facteur d'échelle entre les deux images est disponible dans la transformation `Similarity3DTransform`. Ceci nous a conduit à l'utilisation des composants suivants :

- `Similarity3DTransform`
- `LinearInterpolateImageFunction`
- `MattesMutualInformationImageToImageMetric`
- `Optimizer`

Malgré l'introduction d'une homothétie entre les images, les résultats du recalage étaient peu reproductibles et très dépendants des conditions initiales. Pour obtenir un résultat satisfaisant, les paramètres d'initialisation de la transformation devaient être proche de la solution finale et ce, malgré l'utilisation de l'approche multimodale. Une variation dans les conditions initiales de la transformation pouvait conduire à des résultats très différents. Ceci est dû à la présence de plusieurs minima locaux de la métrique aux alentours de la solution désirée.

Nous avons donc décidé de nous focaliser sur le recalage de la structure trabéculaire plutôt que sur l'hétérogénéité du tissu osseux. Pour cela, nous avons changé de métrique pour une métrique de corrélation normalisée (`NormalizedCorrelationImageToImageMetric` dans ITK). Ceci devait permettre de retrouver la coupe de microradiographie dans l'image 3D en se basant essentiellement sur la microarchitecture, l'hétérogénéité de la minéralisation devant être analysé *a posteriori* par mesure de la minéralisation. Ainsi, nous avons utilisé les composants suivants :

- `Similarity3DTransform`
- `LinearInterpolateImageFunction`
- `NormalizedCorrelationImageToImageMetric`
- `RegularStepGradientDescentOptimizer`

Cette combinaison d'éléments de recalage donne de bon résultats pour nos échantillons d'os trabéculaires. Après recalage, la métrique de corrélation normalisée donne une similitude entre les images supérieure à 90 %.

5.3.2 Comparaison des images « brutes »

Qualitativement, les images de microtomographie et de microradiographie présentent de nombreuses similitudes. Dans l'os trabéculaire, les zones les plus minéralisées se trouvent au cœur des travées (Fig. 5.15a et 5.15b). Localement, les images de tomographie traduisent correctement l'hétérogénéité de la minéralisation, comme le montre la figure 5.17. Néanmoins, la résolution des images de tomographie étant moins bonne que celle des microradiographies, les transitions entre les différents paquets lamellaires sont moins bien marquées que sur les images de microradiographie.

Les images ont ensuite été comparées pixel par pixel en terme de différence absolue des niveaux de gris. Ces différences ont été cartographiées sur la section d'os considérée. La distribution des différences a également été étudiée. Les comparaisons ont été effectuées pour différentes valeurs du coefficient de correction du durcissement de faisceau.

Si l'on effectue une comparaison directe entre les images de tomographie et de microradiographie, on observe quelques zones présentant des différences importantes représentées en vert-bleu (différences supérieures à 70 niveaux de gris) (Fig. 5.16a). La majorité de ces zones est due aux imperfections du recalage d'image et au déplacement de certaines travées périphériques entre l'acquisition tomographique et la microradiographie. Ces différences présentent un pic secondaire dans l'histogramme de l'image représentant les différences. Ce pic correspond à des différences d'en moyenne 90 niveaux de gris (Fig. 5.16c). Pour s'affranchir de ces valeurs qui ne correspondent pas à des différences dans la mesure du *DMB*, nous avons effectué les mesures de différences uniquement dans les zones représentant du tissu osseux et communes aux deux images (Fig. 5.16b). Dans ce cas, les différences varient entre 0 et 80 niveaux de gris (Fig. 5.16d).

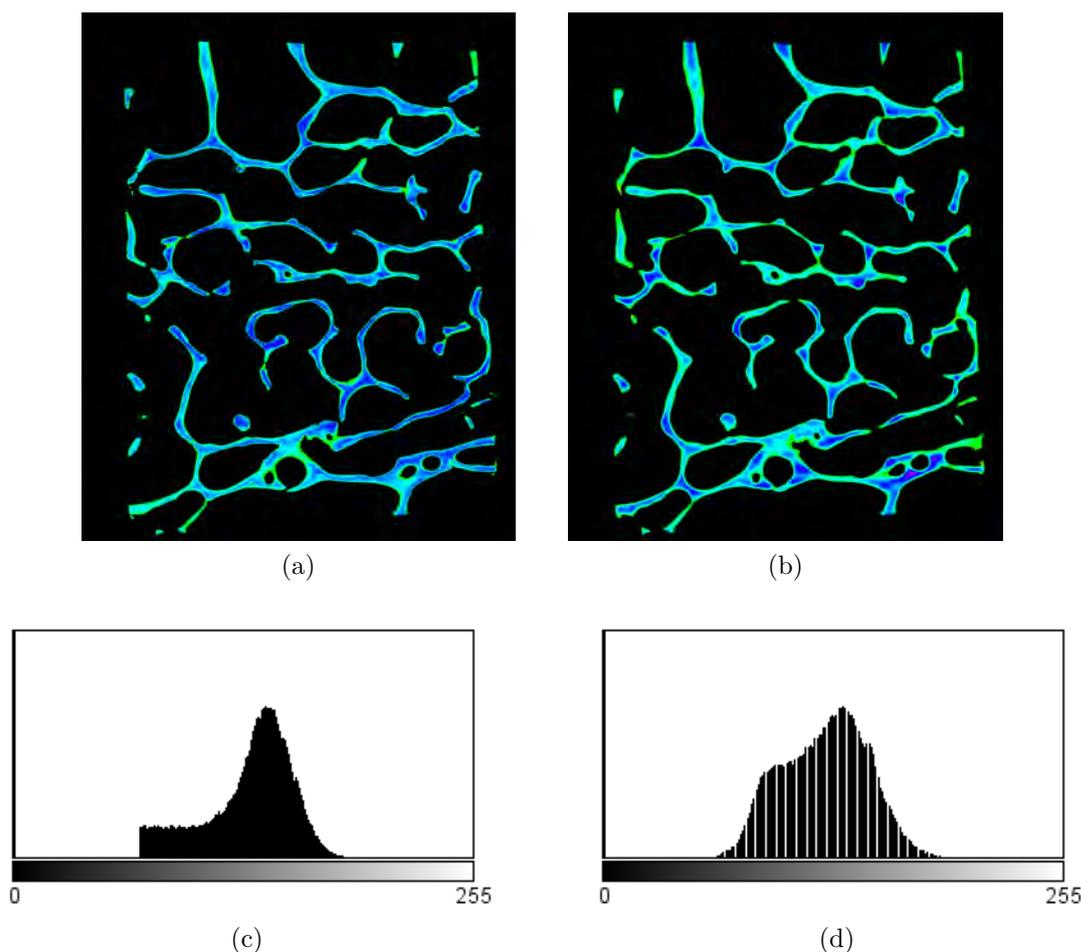


FIGURE 5.15: Comparaison des images et des histogrammes correspondants de (a)-(c) microradiographie et de (b)-(d) tomographie du compartiment trabéculaire d'une biopsie de crête iliaque de brebis (Dans l'image de tomographie, la correction du durcissement de faisceau est de 40 %).

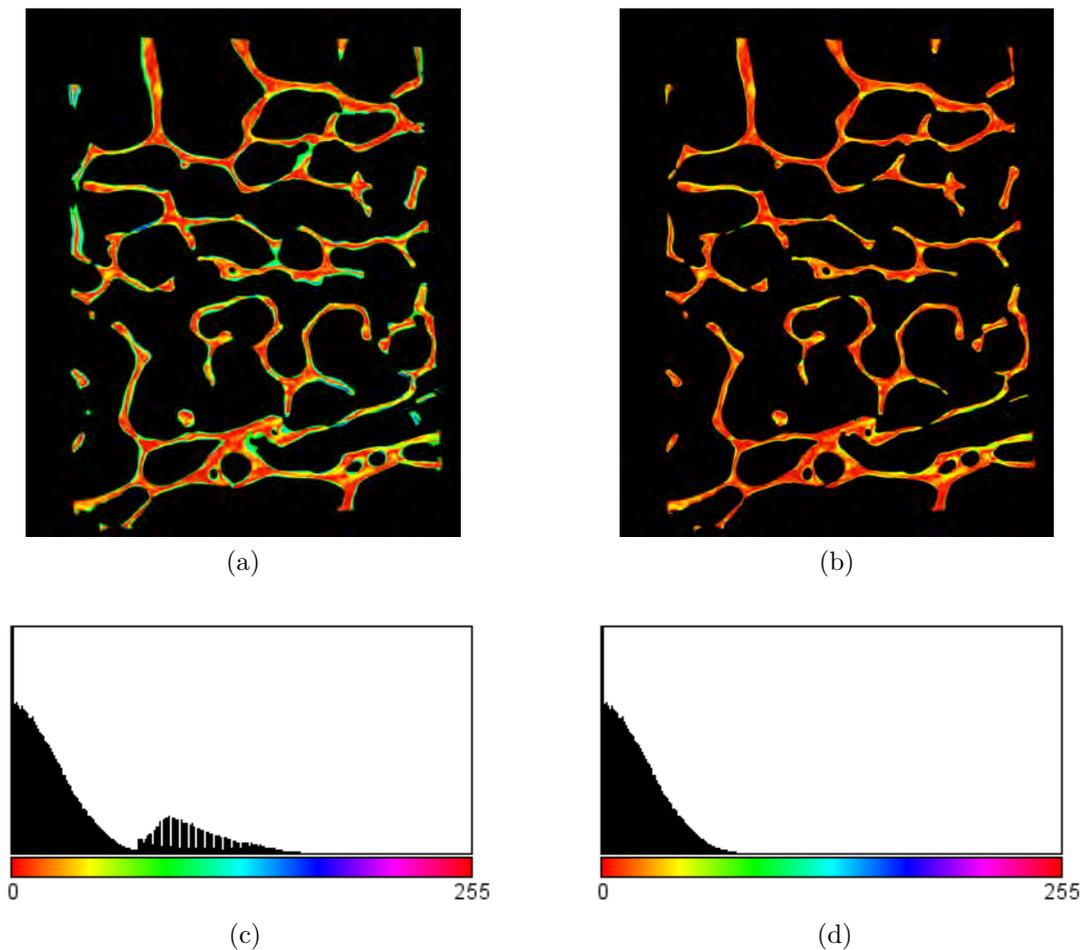


FIGURE 5.16: Comparaison entre une image de tomographie et la microradiographie correspondante. Les différences sont exprimées en écart de niveaux de gris et représentées en fausses couleurs pour une meilleure visualisation, les zones rouges correspondant aux zones identiques, les violettes aux zones dont la différence est de 255 niveaux de gris. (a) Comparaison directe, (b) comparaison des zones communes aux deux images, (c) histogramme de la comparaison directe, (d) histogramme des zones communes.

Les différences varient en fonction des paramètres de reconstruction des images de tomographie. Ici, nous nous sommes intéressés uniquement à la correction du durcissement de faisceau (Fig. 5.17 et 5.18). On observe une forte augmentation des différences lorsque la correction du durcissement de faisceau est de 60 %. Pour des valeurs inférieures, les différences sont minimales (Fig. 5.17 et 5.18).

Dans une image de microradiographie, l'étalon d'aluminium permet d'évaluer la relation entre le *DMB* et les niveaux de gris représentant l'absorption du tissu osseux. Cette relation est de type logarithmique de la forme [40] :

$$DMB = a \ln(NG) + b \quad (5.5)$$

dans laquelle *NG* est le niveau de gris du pixel considéré et *a* et *b* sont des constantes dépendantes des conditions expérimentales d'acquisition de la microradiographie (temps d'exposition et de révélation des microradiographies, conditions de numérisation...). D'après une analyse effectuée sur 20 microradiographies, les valeurs de ces constantes sont, en moyenne, $a = 0,3812$ et $b = -0,6734$. Suivant ces

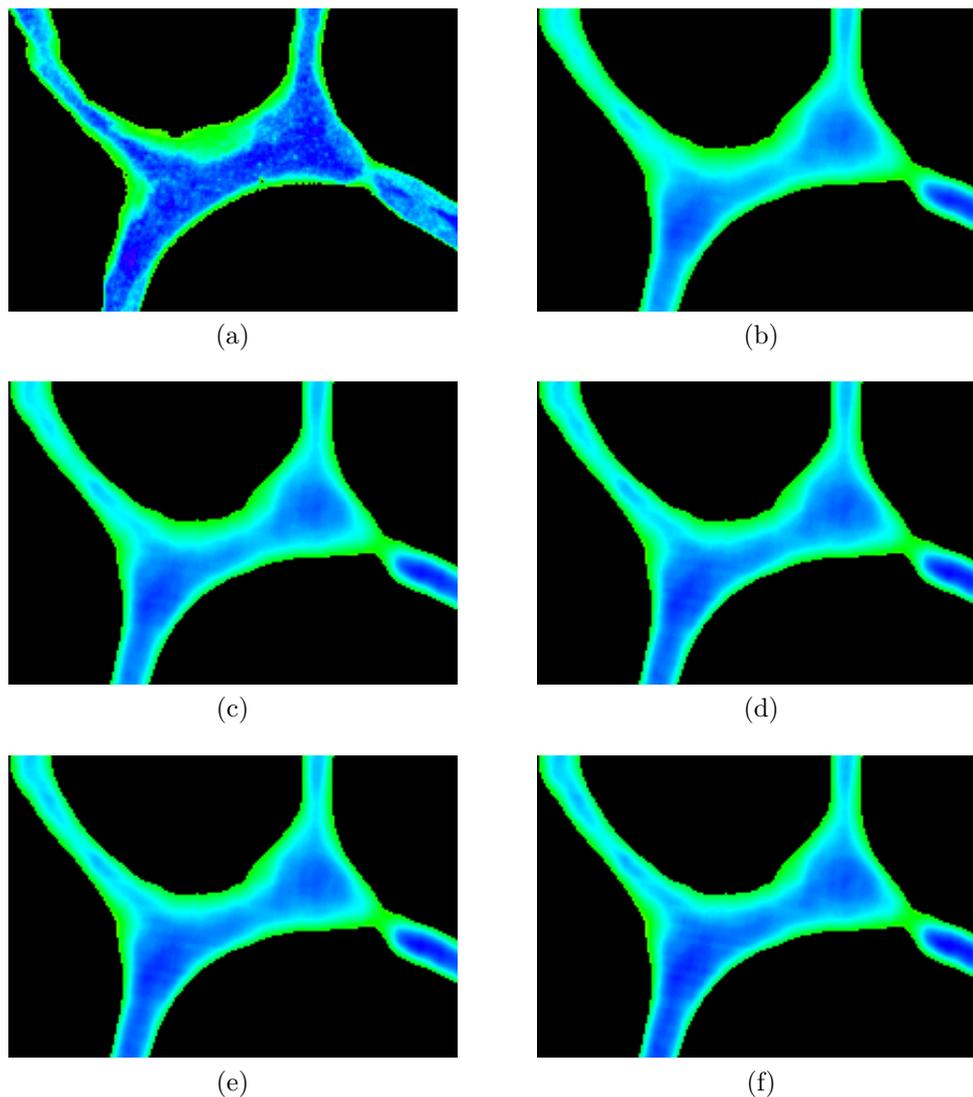


FIGURE 5.17: Détail d'une travée obtenue par (a) microradiographie. Même région obtenue par tomographie en fonction du coefficient de correction du durcissement de faisceau : (b) 20, (c) 30, (d) 40, (e) 50 et (f) 60 %.

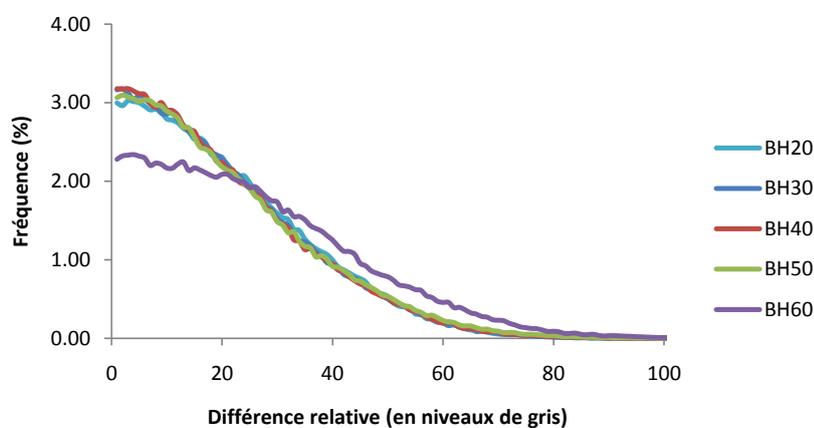


FIGURE 5.18: Distribution des différences relatives en niveaux de gris entre les images de tomographie et la microradiographie correspondante en fonction de la correction du durcissement de faisceau variant entre 20 % (BH20) et 60 % (BH60).

conditions, une différence d'un niveau de gris correspond à une variation en terme de DMB de l'ordre de $0,0035g.cm^{-3}$ (en microradiographie, l'hétérogénéité de la minéralisation est représentée sur environ 120 niveaux de gris). Pour une correction du durcissement de faisceau de 30 ou 40 %, les différences de 50 % de la surface du tissu osseux sont inférieures à 15 niveaux de gris, soit une différence en terme de minéralisation inférieure à $0,05 g.cm^{-3}$, celles de 75 % de la surface sont inférieures à 30 niveaux de gris (différence de $0,1 g.cm^{-3}$) et celles de 90 % de la surface sont inférieures à 40 niveaux de gris (différence de $0,15 g.cm^{-3}$) .

5.3.3 Calibration de la mesure de densité par tomographie

Les quatre échantillons de dipotassium hydrogénophosphate (K_2HPO_4) de densité 0,25, 0,5, 0,75 et 1,0 $g.cm^{-3}$ ont été scannés après calibration du système avec les deux fantômes d'hydroxyapatite fournis par le constructeur du scanner. La relation entre la densité théorique des composés de K_2HPO_4 et la densité mesurée par tomographie est présentée sur le graph 5.19 et dans la table 5.2. Même si la relation entre densité mesurée après calibration avec les fantômes d'hydroxyapatite et la densité réelle est plutôt de forme logarithmique, une approximation linéaire est pertinente ($R^2 = 0,98$, $p < 0,0001$). Cependant, la calibration du système avec les fantômes d'hydroxyapatite entraîne une sous-estimation des valeurs de densité réelles.

Densité théorique ($g.cm^{-3}$)	Densité mesurée ($g.cm^{-3}$)
0,25	0,27
0,50	0,53
0,75	0,70
1,0	0,85

TABLE 5.2: Valeurs de la densité mesurée par tomographie des fantômes de K_2HPO_4 .

Si l'on effectue une calibration densitométrique avec les quatre fantômes de K_2HPO_4 , la relation entre les niveaux de gris n'est plus de type logarithmique, comme pour la microradiographie, mais plutôt de type exponentiel (Fig. 5.20). Les coefficients de la régression dépendent du facteur de durcissement de faisceau. Toutefois, une régression linéaire donne, là encore, de bons résultats ($r^2 > 0,97$). Nous avons donc essayé les deux types de relations pour calculer de DMB à partir des images de tomographie. Comme pour la microradiographie, la conversion entre les niveaux de gris des images de tomographie et le DMB a été calculé à partir d'une macro Excel développée par ExploraNova (MorphoExpert, ExploraNova, La Rochelle, France). La régression exponentielle n'étant pas implémentée dans cette macro, nous avons développé cette partie du code. La régression a été effectuée par la méthode des moindres carrés en minimisant la dispersion des valeurs des niveaux de gris mesurés.

Les mesures du degré de minéralisation du tissu osseux à partir des images de tomographie ont été effectuées uniquement sur le compartiment trabéculaire. Les résultats des trois méthodes de mesure (fantômes d'hydroxyapatite, fantôme de K_2HPO_4 avec relation linéaire et exponentielle) sont présentés figure 5.21)

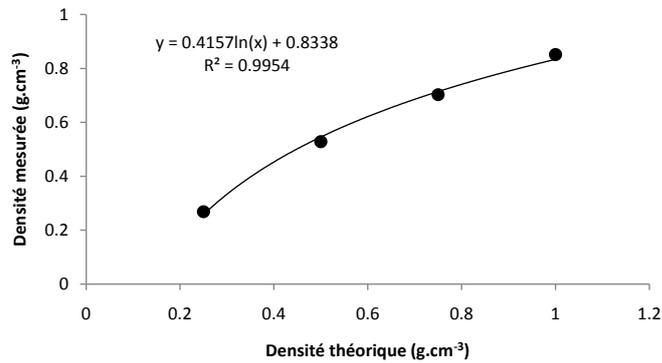
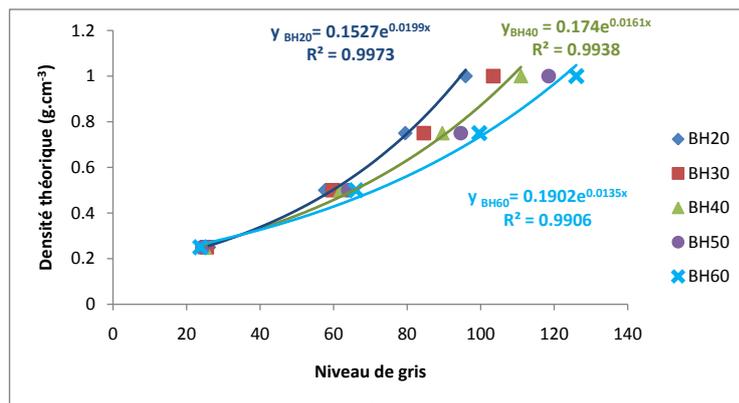
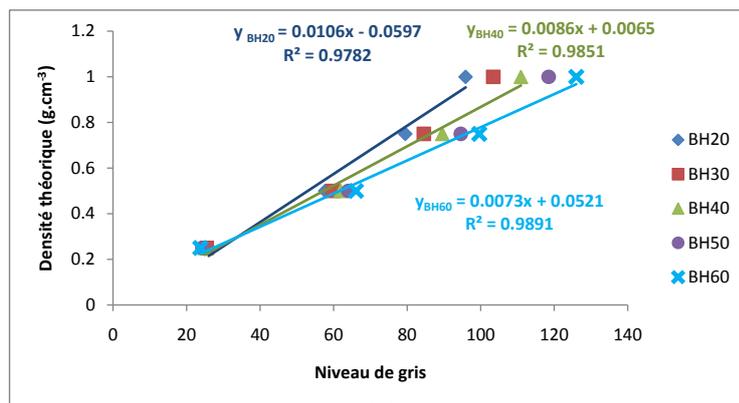


FIGURE 5.19: Relation entre densité théorique et densité mesurée par tomographie de fantômes de K_2HPO_4 de densité 0,25, 0,5, 0,75 et 1,0 $g.cm^{-3}$.



(a)



(b)

FIGURE 5.20: Relation entre densité théorique et niveaux de gris mesurée par tomographie des fantômes de K_2HPO_4 . La relation de type : (a) exponentielle et (a) linéaire. La relation est modifiée suivant le facteur de correction du durcissement de faisceau.

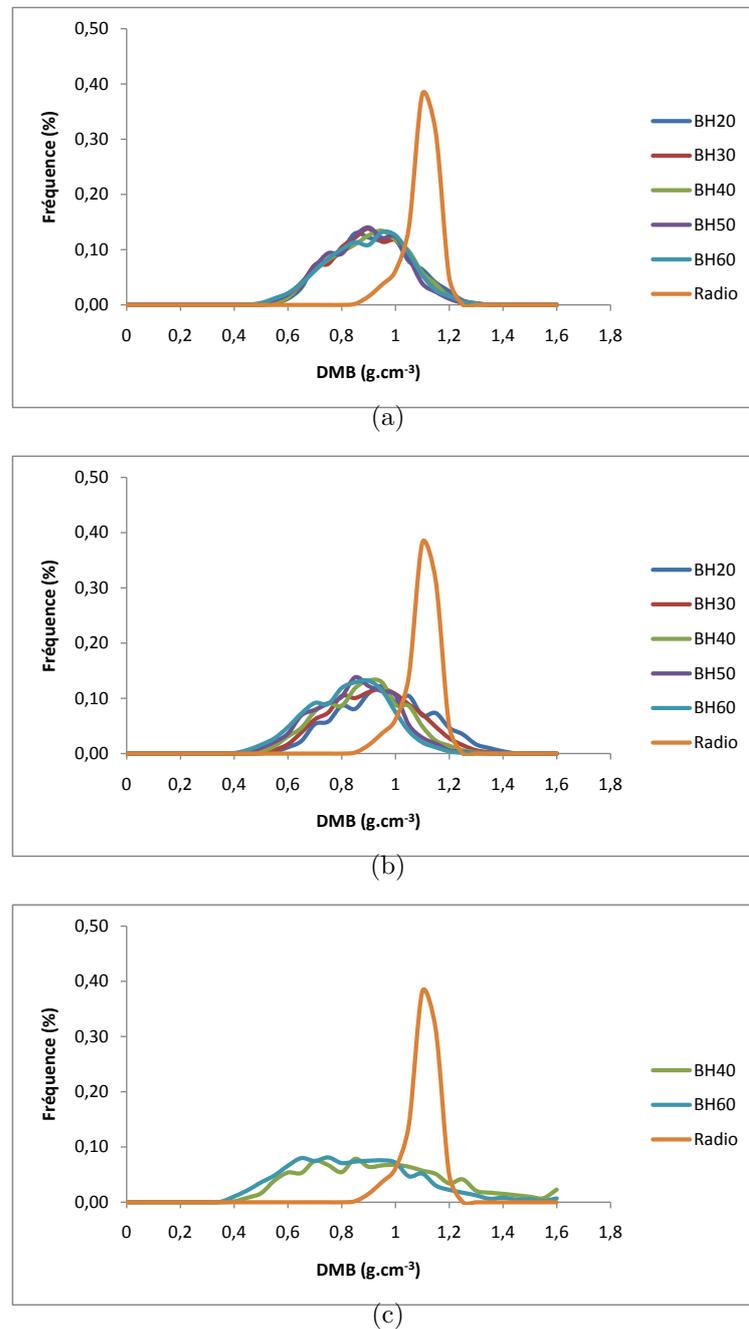


FIGURE 5.21: Distribution du DMB mesuré à partir des images de tomographie en fonction du coefficient de correction du durcissement de faisceau (BH20 - BH60 : correction variant entre 20 et 60 %) et des différentes méthodes de calibration de la densité minérale : (a) fantômes d'hydroxyapatite, (b) fantômes de K_2HPO_4 et relation linéaire entre le DMB et les niveaux de gris des images et (c) fantômes de K_2HPO_4 et relation exponentielle entre le DMB et les niveaux de gris des images.

5.4 Discussion et analyse

Recalage d'images

La méthode de recalage d'images donne de bon résultats pour les échantillons d'os trabéculaire. Malgré tout, la coïncidence entre les images n'est pas parfaite pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la microradiographie a été considérée comme une section d'épaisseur nulle, alors qu'en réalité elle représente l'absorption d'une coupe de tissu osseux de $100 \pm 1 \mu m$. Pour obtenir un recalage rigoureusement identique, il aurait été nécessaire de simuler la microradiographie sur une coupe prélevée virtuellement dans le volume 3D de tomographie avant de la comparer à la microradiographie réelle. Cette démarche aurait dû être répétée à chaque pas du processus de recalage. Devant les résultats corrects obtenus de manière directe et face à la complexité de l'implémentation de cette démarche, nous nous sommes contentés d'une comparaison directe. Toutefois, de manière à s'approcher des conditions expérimentales de la microradiographie, l'information de 12 sections d'os adjacentes à la section de tomographie a été moyennée de manière à obtenir l'équivalent d'une coupe de $97 \mu m$ d'épaisseur (12 fois l'épaisseur d'un voxel de $8,07 \mu m$). La coïncidence entre les images de tomographie et de microradiographie peut également être perturbée par le mouvement de travées non connectées à la périphérie des échantillons. Cependant, dans les échantillons que nous avons utilisés (échantillons de densité osseuse élevée), peu de travées étaient susceptibles de bouger entre le moment de l'acquisition par tomographie et la phase d'inclusion nécessaire à la microradiographie. Peu de différences morphologiques ont été observées entre les images de tomographie et celles de microradiographie. Dans une étude sur des échantillons de plus faible densité, il pourrait être judicieux d'enlever numériquement les éléments non connectés dans le volume 3D et dans la microradiographie.

5.4.1 Comparaison qualitative des images

Malgré les quelques limitations du recalage d'images évoquées au paragraphe précédent, la représentation de l'hétérogénéité minérale présente de fortes similitudes entre les images de tomographie et de microradiographie. Dans les images issues des deux modalités, on retrouve les zones les plus minéralisées au centre des travées. Ceci est un phénomène physiologique dans l'os trabéculaire puisque, le remodelage est un mécanisme de surface. De ce fait, les paquets lamellaires les plus anciens, donc les plus minéralisés, se retrouvent au cœur des travées. Les paquets lamellaires les plus récents (les moins minéralisés), se retrouvent quant à eux, à la surface des travées. Toutefois, dans les images issues de la tomographie, les transitions entre les paquets lamellaires sont moins distinctes que sur les microradiographies. Ceci provient essentiellement de la différence de résolution entre les deux modalités (effet de volumes partiels dans les images de tomographie), de la nature du rayonnement X utilisé (phénomène de durcissement de faisceau) (Annexe A) et du manque de contraste des images de tomographie (sensibilité du système caméra/scintillateur). Malgré tout, il est possible de distinguer les paquets lamellaires les plus contrastés dans les images de tomographie. Contrairement à ce que l'on peut observer dans l'os cortical, l'algorithme de correction du durcissement de faisceau n'a que peu d'influence sur l'hétérogénéité des images de tomographie de l'os trabéculaire hormis dans le cas de corrections très élevées ou de forts BV/TV .

5.4.2 Comparaison quantitative des images : mesure du degré de minéralisation du tissu osseux

D'un point de vue quantitatif, la tomographie donne des résultats plutôt médiocres sur l'évaluation du *DMB*. Les valeurs sont sous-évaluées et la dispersion est beaucoup plus importante que dans les mesures microradiographiques. Même la prise en compte de la non linéarité de la relation entre les coefficients d'absorption du rayonnement X et le *DMB* (calibration avec des fantômes de K_2HPO_4 n'améliore pas les résultats. Trois facteurs peuvent induire des erreurs de calibration. Premièrement, la taille des fantômes peut jouer un rôle lors de la calibration du système. Les solutions de K_2HPO_4 ont été placées dans des tubes dont le diamètre est proche du diamètre de nos échantillons. Or, nos échantillons d'os trabéculaire présentent une forte porosité et la quantité de tissu osseux traversé par les rayons X est moindre par rapport à la quantité de solution de K_2HPO_4 . Ainsi, les tubes de K_2HPO_4 sont plus sensible au durcissement de faisceau que ne le sont les échantillons d'os trabéculaire. Pour bien faire, il aurait fallu utiliser des tubes de diamètre inférieur pour limiter les effets du durcissement de faisceau dans les solutions de K_2HPO_4 . Deuxièmement, la densité des solutions de K_2HPO_4 utilisées varie entre 0,25 et 1,0 $g.cm^{-3}$. Or, dans les conditions physiologiques, le *DMB* varie entre 0,7 et 1,4 $g.cm^{-3}$. Nous avons donc extrapolé les résultats des valeurs supérieures à 1,0 $g.cm^{-3}$. Pour ce faire, nous avons utilisé deux types de régression : linéaire et exponentielle. Dans les deux cas, les résultats sont médiocres. La régression exponentielle, qui correspond le mieux à la relation observée expérimentalement, conduit à une augmentation de la dispersion des valeurs. Troisièmement, la résolution moindre de la tomographie conduit à des effets de volumes partiels (cf. annexe A). Par exemple, les canaux de Havers et autres discontinuités étant trop fins pour être distingués du tissu osseux, ceux-ci sont considérés comme de l'os faiblement minéralisé. Ainsi, ces effets ont tendance à lisser les valeurs de minéralisation et à les sous-estimer. Ceci peut expliquer, en partie, la diminution de la fréquence d'apparition maximale du *DMB* et l'étalement des valeurs lorsque celui-ci est mesuré par tomographie. Quelle que soit la méthode de calibration, la valeur du *DMB* moyen mesurée par tomographie est environ 15 % inférieure à la valeur moyenne mesurée par microradiographie.

5.4.3 « Qualité » des images de tomographie.

Plusieurs paramètres importants influencent la qualité des images de tomographie. Les artéfacts en anneaux peuvent rendre les mesures de minéralisation impossible s'il sont trop présents. En effet, ces artéfact peuvent induire des variations de niveaux de gris importantes et fausser les mesures. À l'heure actuelle, la précision des mouvements des échantillons pendant l'acquisition (pas de rotation) couplée à la puissance des algorithmes de post-traitement rendent ces artéfacts quasiment indécélables, même à haute résolution. Ainsi, avec le scanner dont nous disposons au laboratoire, il est possible d'imager un échantillon d'os avec une taille de voxels de 8 μm sans observer ce type d'artéfact. Dans le cas de la mesure du *DMB*, le durcissement de faisceau devient un paramètre handicapant. Il existe peu de solutions efficaces pour s'affranchir de ce phénomène. La première méthode consiste à filtrer le faisceau incident pour ne conserver que les hautes énergies. Cependant, avec un trop grand filtrage nous serions confronté aux limites de sensibilité du système d'acquisition (caméra et scintillateur). En effet, en filtrant le faisceau incident, on diminue

l'intensité des rayons transmis. Pour obtenir la même quantité d'informations sur l'absorption d'un échantillon, il serait nécessaire d'exposer celui-ci plus longtemps. Ceci pose deux problèmes majeurs. D'une part, l'augmentation des temps de pose conduit à une diminution du rapport signal/bruit des images. Le bruit numérique induit un brouillage des informations d'absorption du rayonnement par l'échantillon scanné. Ainsi, la représentation de l'hétérogénéité de la minéralisation en serait perturbée. Pour diminuer ce bruit, il faut, soit disposer d'une caméra ultrasensible possédant un capteur refroidi et dont la température est régulée³, soit traiter le bruit *a posteriori* (en traitement d'images par un filtre gaussien par exemple), au détriment de la qualité des images, ce qui entraîne une perte de l'information de l'hétérogénéité de la minéralisation. D'autre part, l'augmentation des temps d'acquisition est susceptible de dégrader la nanostructure de l'échantillon osseux. En effet, l'irradiation prolongée d'échantillons osseux dégraderait la matrice organique du tissu osseux et modifierait le comportement mécanique de l'os [23]. Une irradiation prolongée n'est donc pas souhaitable, surtout si l'on souhaite caractériser mécaniquement l'os après tomographie.

Comme nous l'avons vu dans cette étude, les algorithmes de post-traitement du durcissement de faisceau, proposés avec le scanner, ne sont pas assez performant pour obtenir des résultats parfaits dans le cas d'une morphologie complexe des échantillons. La correction de ce phénomène est un sujet complexe puisque le durcissement de faisceau dépend de la morphologie des échantillons et notamment de la quantité de matière traversée par le rayonnement X et du pouvoir absorbant de ses composants. Ainsi, la correction à apporter dans de l'os cortical ne sera pas la même que dans de l'os trabéculaire. De plus, à une échelle plus fine, un tissu fortement minéralisé ne réagira pas de la même manière qu'un tissu moins minéralisé.

5.4.4 Limites

Malgré la bonne corrélation morphologique entre les images de tomographie et de microradiographie, la précision du recalage est l'une des principales limites de cette étude. En effet, la taille des unités structurales osseuses (BSUs, ostéons et paquets lamellaires) étant tellement fine, le moindre défaut d'alignement entraîne de fortes modifications dans l'acquisition de la micro-organisation de ces BSUs. Ceci rend les comparaisons délicates. Nous avons également été confronté à la complexité d'obtenir des coupes d'épaisseur homogène pour la microradiographie quantitative. Dans les études classiques, les mesures du *DMB* sont ajustées à l'épaisseur moyenne de la coupe de tissu osseux et seul le degré de minéralisation moyen de la coupe de tissu osseux est pris en considération. Dans l'étude de nanoindentation (chapitre 4), la résolution de la microradiographie et le faible nombre de mesures permettaient d'ajuster les valeurs du *DMB* en fonction de l'épaisseur de la coupe de tissu osseux dans la région de l'ostéon considéré. Ici, les comparaisons sont également locales mais, le manque de résolution des images de tomographie et les légères erreurs de recalage ne permettent pas un ajustement local de l'épaisseur. Pourtant, au sein d'une microradiographie, les variations d'épaisseur, même faibles, entraînent des variations locales du *DMB* et complexifient les comparaisons avec les images

3. Malheureusement, notre scanner ne dispose pas d'une telle caméra. Les temps d'acquisition de chacune des images ne peuvent généralement pas excéder quelques secondes. De plus, des temps d'acquisition prolongés entraînent des modifications des conditions de calibration de l'appareil diminuant ainsi le rapport signal/bruit.

de tomographie. La correction de fond appliquée à la microradiographie est également susceptible d'introduire du bruit dans les mesures de *DMB*. Cependant, c'est la meilleure méthode disponible à ce jour. L'utilisation d'un système d'acquisition numérique des microradiographies (caméra numérique couplée à un scintillateur, comme en tomographie) permettrait de s'affranchir de ces problèmes et donnerait certainement de meilleurs résultats. Cette méthode est en cours de développement au laboratoire, la sensibilité et la résolution des caméras actuellement disponibles pouvant maintenant rivaliser avec les émulsions photographiques haute résolution. Enfin, la source polychromatique de rayons X présente dans le scanner rajoute encore un degré de complexité à l'étude. Comme nous l'avons vu, malgré les algorithmes de correction du durcissement de faisceau, il est très difficile de s'affranchir de ce problème.

5.5 Conclusions

Malgré toutes ces limites, la tomographie « de laboratoire » donne une évaluation qualitative correcte de l'hétérogénéité de la minéralisation. En effet, on retrouve dans nos images une hétérogénéité relativement similaire à celle observée par tomographie synchrotron [150]. Cette évaluation est d'autant meilleure que la densité des échantillons est faible. En effet, plus le volume trabéculaire osseux sera faible, moins la quantité de tissu à traverser par les rayons X sera petite, et plus bas seront les effets du durcissement de faisceau. Malgré tout, les systèmes de calibration du *DMB* par tomographie ne donnent pas de résultats satisfaisant et il n'est pas encore possible d'obtenir des valeurs quantitatives du *DMB*. Toutefois, en calibrant les images de tomographie sur des valeurs de *DMB* obtenues par microradiographie quantitative, les valeurs du *DMB* ainsi obtenues devraient s'approcher des valeurs réelles. Pour obtenir de meilleurs résultats sur la détermination de l'hétérogénéité de la minéralisation avec un microtomographe de laboratoire, il faudra attendre l'évolution des systèmes existants. En effet, l'amélioration des systèmes d'acquisition (sensibilité et régulation en température des détecteurs, qualité des sources de rayons X) et le développement de nouveaux algorithmes de reconstruction (ex. algorithme drizzle utilisé en astronomie pour diminuer les effets de volumes partiels [130]) devraient permettre d'obtenir des images de meilleure qualité et une meilleure évaluation quantitative de l'hétérogénéité de la minéralisation.

Sommaire

- 6.1 Matériel et méthodes
- 6.2 Résultats
- 6.3 Discussion et Analyse
- 6.4 Conclusions

Influence des paramètres sur la modélisation par éléments finis de l'os trabéculaire

Rentrés enfin tout à fait dans le monde corporel, nous apercevons bientôt l'usage que nous pouvons faire de la géométrie et de la mécanique, pour acquérir sur les propriétés des corps les connaissances les plus variées et les plus profondes.

Jean LE ROND D'ALEMBERT, Discours préliminaire à l'Encyclopédie, 1751.

LA MODÉLISATION par éléments finis est une méthode de plus en plus utilisée pour déterminer les propriétés mécaniques de l'os et évaluer le risque fracturaire. À partir d'images tridimensionnelles obtenues grâce à des systèmes d'imagerie médicale (scanner, IRM), il est aujourd'hui possible de modéliser les os avec une résolution dépendante de la zone à modéliser et du système d'acquisition. Les scanners périphériques à haute résolution permettent d'obtenir, *in vivo*, une résolution suffisante pour pouvoir distinguer les travées osseuses (voxels de $82 \mu\text{m}$). À partir d'acquisitions réalisées avec ce type de matériel, la modélisation des tibias et radius proximaux est possible. Plusieurs équipes de recherches essaient de déterminer les risques de fractures à partir de ces modèles numériques. L'objectif de ce chapitre est d'étudier l'influence des paramètres de la modélisation par éléments finis sur la détermination des propriétés mécaniques élastiques apparentes de l'os trabéculaire mais également d'analyser les champs de contraintes, présents au sein des travées osseuses. Nous étudierons tout particulièrement l'influence de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques du tissu osseux, telle qu'elle a été mise en évidence au chapitre 4.

6.1 Matériel et méthodes

6.1.1 Préparation des échantillons

Quarante et une vertèbres L2 ont été prélevées après nécropsie sur 24 femmes et 17 hommes dont l'âge variait entre 54 et 95 ans. L'âge moyen des donneurs est de $78,7 \pm 10,0$ ans. Les vertèbres, ayant été fracturées ou atteintes de maladies osseuses (e.g. métastases, maladie de Paget), ont été exclues d'après des radiographies haute définition prises dans les directions médio-latérales et antéro-postérieures (Faxitron X-Ray, Lincolnshire, IL, USA). Aucune information concernant le passé des donneurs n'est connue (maladies, traitements). Des échantillons cylindriques ont été prélevés suivant la direction supérieure-inférieure de la vertèbre, grâce à un trocart diamanté de $8,2 \text{ mm}$ de diamètre intérieur (n° 102095, Starlite, Rosemont, PA, USA), sous irrigation constante. Les extrémités des échantillons cylindriques ont été coupées à faible vitesse, pour obtenir des faces parallèles à une longueur d'environ 15 mm , avec une scie à lame diamantée (Buehler IsoMet 4000, Buehler, Lake Bluff, IL, USA). Les pièces osseuses ont été conservées dans de la gaze imprégnée de solution saline pour les maintenir en conditions hydratées puis congelées à -20°C .

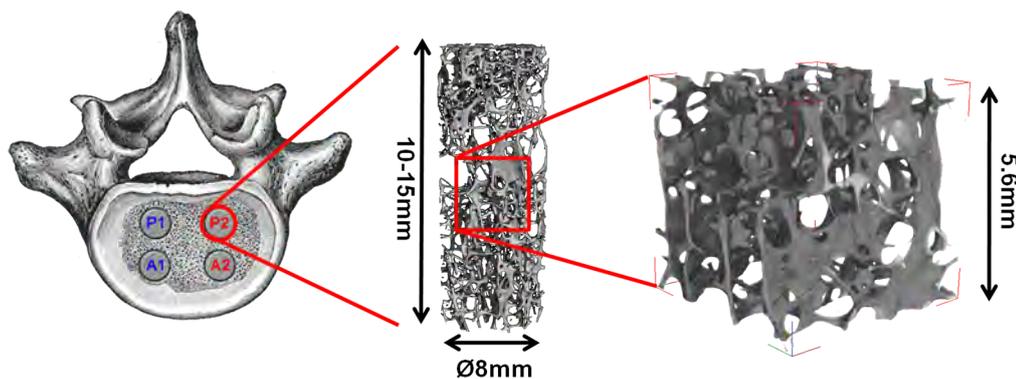


FIGURE 6.1: Protocole de prélèvement des échantillons de vertèbres humaines. Dans cette étude, les échantillons ($L \approx 10 \text{ mm}$ et $\varnothing = 8 \text{ mm}$) antérieurs gauche de la vertèbre L2 ont été utilisés (A2). Un cube de $5,6 \text{ mm}$ de côté a été sélectionné dans les images de tomographie pour réaliser les modèles en éléments finis.

6.1.2 Acquisition de la microarchitecture et mesure des paramètres architecturaux

Les échantillons cylindriques ont été scannés, en conditions hydratées avec un microtomographe à haute résolution (Scanco $\mu\text{CT}40$ micro-CT scanner, Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland) par le Dr. Mary L. Bouxsein (Harvard Medical School, Boston, USA). Les images ont été acquises avec une taille de voxel isotropique de $20 \mu\text{m}$. Un cube de $5,6 \text{ mm}$ de côté a été extrait au centre de l'image 3D des échantillons d'os trabéculaire (Fig. 6.1). En effet, la taille minimale permettant de considérer l'os trabéculaire comme un matériau continu et appliquer la méthode inverse pour calculer les propriétés mécaniques du tissu osseux est de 5 mm , d'après Brown et Ferguson [55] (voir § 2.1.2). Ces régions d'intérêt (ROI) cubiques ont été sous-échantillonnées à une taille de voxels de 40 et $80 \mu\text{m}$ pour étudier l'influence de la résolution sur les résultats de la modélisation FEA. Les paramètres d'architecture

tri-dimensionnels classiques [48] ont été calculés à partir des images tomographiques sur les échantillons entiers ainsi que sur les ROI à chacune des résolutions (20, 40 et 80 μm). Les paramètres, qui ont été déterminés avec le logiciel CTAn 1.9 (SkyScan, Kontich, Belgium), sont les suivants (Annexe B) :

- l'épaisseur des travées, $Tb.Th$ (en μm) ;
- le nombre de travées, $Tb.N$ (en $\#/\mu m$) ;
- la séparation des travées, $Tb.Sp$ (en μm) ;
- le degré d'anisotropie, DA .

6.1.3 Caractérisation mécanique

Les échantillons ont été caractérisés mécaniquement par essai de compression uniaxial. Sur les 41 échantillons prélevés, deux ont été détruits pendant la caractérisation mécanique, ramenant à 39 le nombre total d'échantillons.

Essai de compression uniaxial

Les propriétés mécaniques apparentes des échantillons d'os trabéculaire ont été déterminées par essai de compression uniaxial quasi-statique. Les échantillons ont été décongelés à basse température (4 °C) pendant 12 h avant le test mécanique. Juste avant l'essai, les extrémités des échantillons ont été incluses dans des capuchons d'aluminium avec de la résine d'enrobage à froid à prise rapide (Technovit 3040, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany) pour limiter les effets de bords [122, 204, 285, 284]. Les capuchons ont été positionnés de manière à ce que la hauteur effective des échantillons soit de 10 mm. Les défauts d'alignement ont été corrigés par une rotule montée en série entre les plateaux de compression de la machine d'essai et l'échantillon (Fig. 6.2). Les mouvements tangentiels des capuchons ont été autorisés pour limiter les artefacts aux extrémités lors de l'essai mécanique [204, 216]. Les échantillons ont été testés à température ambiante (25 deg C) et ont été maintenus hydratés lors de l'essai. Les essais ont été réalisés sur une machine électro-magnétique à moteur linéaire (Electroforce 3330, Bose-Enduratec, Eden Prairie, MN, USA) couplée à une cellule d'effort de 2, 25 kN. Le déplacement a été mesuré avec le transducteur intégré à la machine dont la précision est de 2 μm . Pendant l'essai, la machine a été pilotée en déplacement à une vitesse de 0,005 $mm.s^{-1}$ (soit une vitesse de déformation de l'ordre de 0,0005 s^{-1}). Avant chaque essai, un précyclage de 10 cycles à 1 Hz, entre 0,1 et 0,3 % de déformation, a été effectué. Ce préconditionnement a été suivi d'une rampe de chargement jusqu'à 4 % de déformation pour assurer la rupture des échantillons.

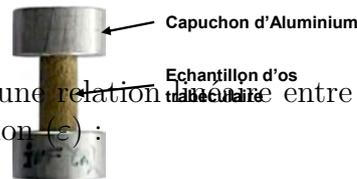
Détermination du module élastique apparent expérimental

Après essai, le module élastique apparent de l'échantillon a été calculé à partir des courbes contraintes-déformations. Comme ces courbes ne présentaient pas de non-linéarité dans le domaine élastique, le module a été considéré égal à la pente de la partie linéaire dans la plage de déformation 0 – 0,2 %, comme suggéré dans la littérature [122, 204, 285, 284]. Deux méthodes ont été utilisées pour calculer les contraintes apparentes à partir de l'effort appliqué à l'échantillon. La première méthode de calcul de la contrainte apparente, appliquée à l'échantillon d'os trabéculaire, est celle définie par van Rietbergen *et al.* [416]. À l'échelle de l'échantillon, l'os trabéculaire a été assimilé à un milieu continu et homogène. D'après la loi de



FIGURE 6.2: Montage des échantillons d'os trabéculaire pour la caractérisation mécanique par essai de compression : (a) échantillon d'os trabéculaire inclus entre deux capuchons d'aluminium ; (b) montage de l'échantillon entre les plateaux de compression du banc d'essai.

Hooke, dans le domaine élastique, il existe une relation linéaire entre la contrainte appliquée à l'échantillon (σ) et sa déformation (ε) :



$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (6.1)$$

avec E , le module élastique de l'échantillon ou module de Young. La contrainte appliquée à l'échantillon est définie par la relation suivante :

$$\sigma = \frac{F}{S} \quad (6.2)$$

avec F (en N), la force appliquée à l'échantillon au cours de l'essai de compression et S la section transversale apparente de l'échantillon (également appelée aire tissulaire en histologie, $T.Ar$, elle comprend l'os et la moelle) ($S = 52,8 \text{ mm}^2$). Le problème, avec cette première méthode, est qu'elle suppose que l'échantillon trabéculaire ait une densité osseuse constante. Or, l'os trabéculaire n'est pas un matériau parfait et les échantillons présentent des variations de BV/TV selon leur hauteur.

La seconde méthode prend donc en compte l'influence de ces variations lors du calcul du module élastique apparent des échantillons. Ainsi, nous avons considéré que seule la section transversale efficace, comprenant le moins de tissu osseux (S_{min}), devait être prise en considération lors du calcul du module apparent de l'échantillon. En effet, dans un même échantillon, on peut observer une forte variation de la quantité de tissu osseux dans la section transversale, en fonction de la position de cette section dans l'échantillon (Fig. 6.3).

La quantité d'os dans la section transversale est définie par le ratio $B.Ar/T.Ar$ (Avec $B.Ar$, la surface d'os dans la section considérée et $T.Ar$ la surface totale de la section de l'échantillon). Ce ratio, qui est l'équivalent du BV/TV en deux dimensions, a été calculé à partir des images de tomographie à $20 \mu m$ avec le logiciel CTAn 1.9 (SkyScan, Kontich, Belgium). La section transversale S_{min} a été définie par :

$$S_{min} = \frac{B.Ar_{min}}{BV/TV} \quad (6.3)$$

Dans cette méthode, le module élastique apparent a été supposé répondre à la loi de Hooke.

$$E_{app}^{min} = \frac{F}{S_{min}\varepsilon} = \frac{F}{\varepsilon} \cdot \frac{BV/TV}{B.Ar_{min}} \quad (6.4)$$

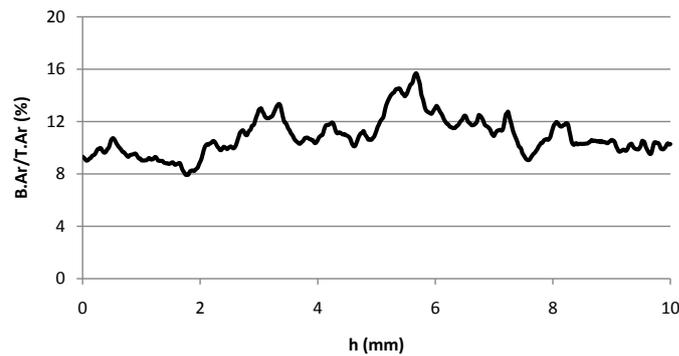


FIGURE 6.3: Évolution de la quantité d'os dans la section transversale d'un échantillon d'os trabéculaire (ratio de la surface d'os dans la section transversale, $B.Ar$, sur la surface de la section transversale, $T.Ar$) en fonction de la hauteur h de l'échantillon. Dans un même échantillon, la quantité de tissu osseux dans la section transversale peut varier d'un facteur 2.

6.1.4 Modélisation par éléments finis de l'os trabéculaire

La lecture des images de tomographie, la conversion en modèle EF et l'écriture au format du logiciel de simulation numérique, Abaqus, ont été réalisées par un logiciel C^{++} que nous avons développé à partir des bibliothèques Qt (Qt Development Framework, Nokia, Oslo, Norway) et CImg [401].

Conversion des images de tomographie en modèle EF

Pour exploiter le maximum de la résolution du micro-scanner dans le modèle numérique, des sous volumes de $5,6 * 5,6 * 5,6 \text{ mm}^3$ ont été extraits de la partie centrale de chacun des échantillons. Pour étudier l'effet de la variation de la résolution, les images ont été sous-échantillonnées à des tailles de voxels de 40 et 80 μm . Le sous-échantillonnage a été effectué avec le logiciel Amira 5.0 (Visage Imaging, Berlin, Allemagne) suivant le filtre de Lanczos en trois dimensions. Cette méthode permet de limiter la perte d'information due au sous-échantillonnage et, notamment, la perte de continuité des travées. Les parties non-connectées du modèle ont été supprimées avec le même logiciel. À partir de ces sous-volumes, 6 modèles ont été créés en utilisant la méthode de conversion de voxels [416] : 2 modèles à chacune des 3 résolutions avec des éléments hexaédriques à 8 nœuds, avec et sans intégration réduite. Par ailleurs, 18 échantillons ont été utilisés pour créer des modèles, avec des éléments à 20 nœuds, pour étudier l'effet des éléments quadratiques. Le nombre d'éléments varie entre 10 320 à 80 μm pour l'échantillon le moins dense et 2 931 803 à 20 μm pour l'échantillon le plus dense. Les propriétés mécaniques initiales du tissu osseux ont été définies comme linéaires élastiques et isotropiques, avec un module de Young de 8 GPa et un coefficient de Poisson de 0,3 pour tous les modèles. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel Abaqus/Standard version 6.7 (Simulia, Dassault Systèmes, Providence, RI, USA). Les propriétés élastiques du tissu osseux ont été calculées par la méthode inverse.

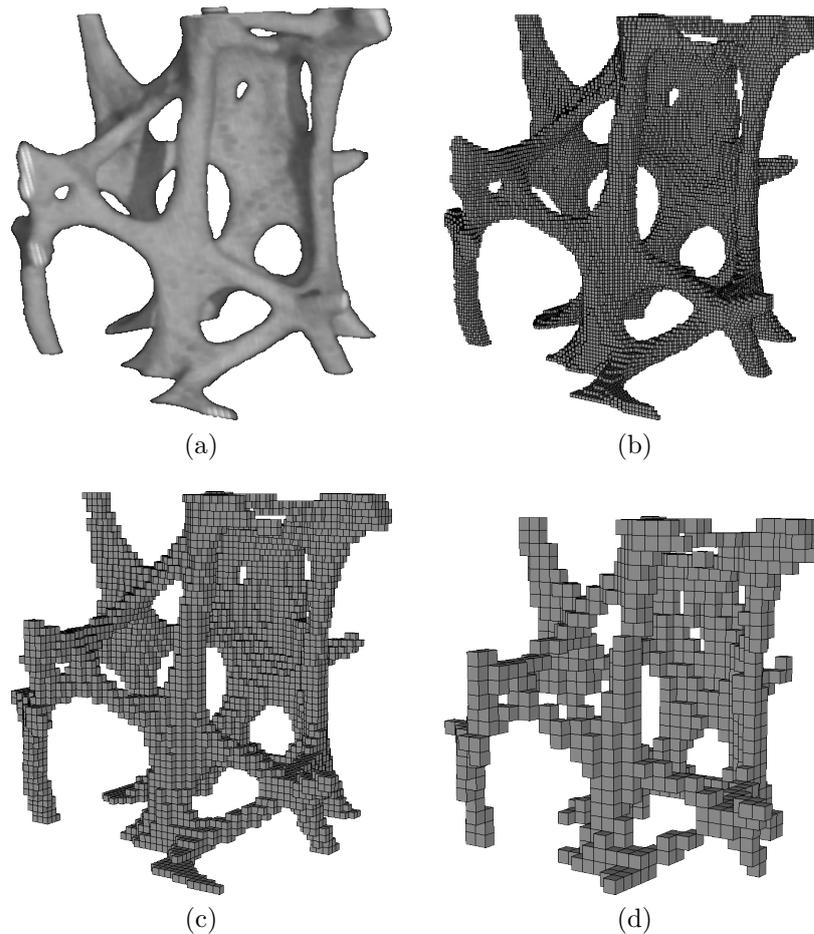


FIGURE 6.4: (a) Image d'une portion d'os trabéculaire reconstruite à partir des données du scanner et avec algorithme de lissage et modèles en éléments finis correspondants construits avec des éléments hexaédriques de taille (b) $20 \mu m$; (c) $40 \mu m$; (d) $80 \mu m$.

2

Choix de la taille des modèles de simulation et ressources informatiques

L'utilisation de tomographie à haute résolution conduit à des modèles numériques comportant de nombreux degrés de liberté et nécessite des moyens de calculs conséquents. A titre d'illustration, si l'on considère qu'un volume de tomographie est constitué d'environ 800 coupes comprenant chacune $520 * 520$ pixels de $20 \mu m$, ceci représente $520 * 520 * 800$ soit 216 320 000 voxels. Si l'on considère que le volume trabéculaire représente 10 % du volume de l'image, on obtient plus de 21 millions d'éléments à modéliser. Sachant que, selon le type d'élément et les conditions de calcul, on peut avoir jusqu'à 27 points d'intégration pour lesquels il faut calculer 3 rotations et 3 translations, on comprend aisément que pour des modèles complets, les moyens de calculs doivent être considérables. Bien qu'ayant accès aux supercalculateurs du Centre Informatique National de l'Enseignement Supérieur (CINES), le nombre de simulations nécessaire à cette étude a rendu la réduction de la taille de ces modèles indispensable pour obtenir des temps de calculs et de capacité de stockage plus réalistes. Au début de l'étude, les simulations ont été réalisées sur un supercalculateur à architecture parallèle IBM (IBM/P1600 Power 4+, puissance de crête de 1.85 Tflops, 64 cœurs) permettant la simulation d'un échantillon cubique de $5.6 * 5.6 * 5.6 mm^3$ avec une taille de voxels de $20 \mu m$ en 2 heures environ. Cette taille

de modèle est suffisante pour pouvoir considérer l'échantillon trabéculaire comme un matériau continu selon les critères définis par Linde et Sorensen [245] (environ cinq espacements inter-trabéculaires). La simulation des modèles numériques créés avec les éléments quadratiques à 20 nœuds nécessite, quant à elle, des ressources informatiques nettement supérieures. L'amélioration des algorithmes de parallélisation utilisés par le logiciel de simulation Abaqus 6.9 a permis d'augmenter nos capacités de calculs en utilisant un supercalculateur à architecture parallèle plus puissant (cluster SGI Altix ICE 82000, puissance de crête de 267 Tflops, 23040 cœurs).

Choix du type d'éléments

Les éléments tridimensionnels pour la modélisation de solides continus sont définis par une interpolation linéaire ou quadratique. En pratique, les éléments quadratiques sont suffisants pour la majorité des applications.

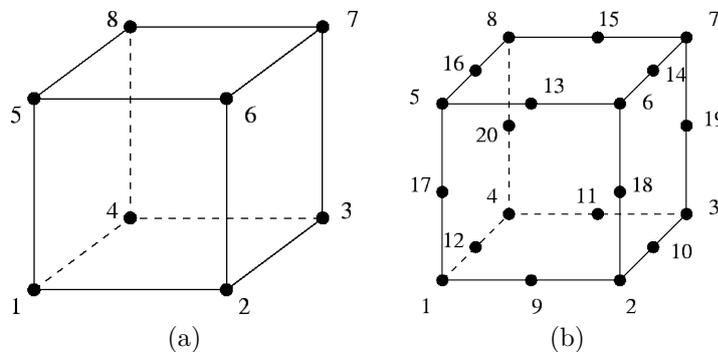


FIGURE 6.5: Représentation schématique des éléments hexaédriques (a) linéaires à 8 nœuds et (b) quadratiques à 20 nœuds.

L'avantage des éléments à intégration réduite est que les calculs sont effectués aux positions donnant des valeurs optimales des contraintes et des déformations (les points de Barlow). Une diminution du nombre de points d'intégration permet également de réduire les temps de calculs et le volume des données. En contrepartie, l'intégration réduite peut conduire à des modes de déformation où les sollicitations sont nulles au point d'intégration. Ces modes à énergie nulle, dits de *sablier* ou de *hourglass*, s'ils se propagent dans le maillage, peuvent conduire à des déformations excessives de la structure. Ce problème est particulièrement important avec les éléments hexaédriques du premier ordre (éléments linéaires C3D8R dans Abaqus). Pour limiter ce problème, nous avons utilisé le modèle de Flanagan et Belytschko pour contrôler l'effet de sablier. Ce modèle consiste à ajouter artificiellement une faible raideur aux éléments associés aux modes de déformations à énergie nulle [3].

Loi de comportement appliquée au tissu osseux

Dans cette étude, le tissu osseux a été supposé isotrope parfait. Nous ne nous sommes intéressés qu'à son comportement dans le domaine élastique. Dans ce domaine, le comportement du tissu osseux a été considéré linéaire. Le coefficient de Poisson a été supposé constant et égal à 0,3 [463, 344]. Dans un premier temps, nous avons considéré le tissu osseux comme étant un matériau homogène. Le module de Young du tissu osseux a été fixé arbitrairement à 8 GPa, celui-ci devant être réévalué

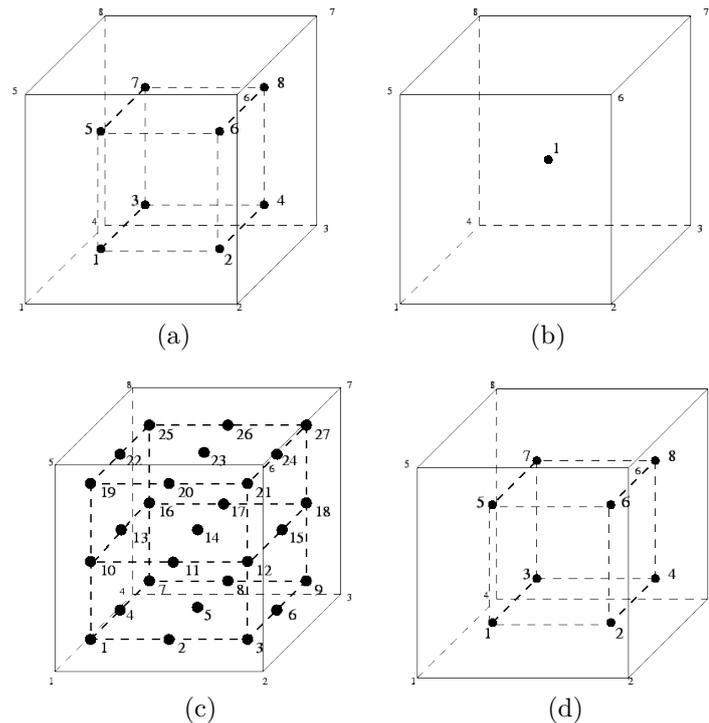


FIGURE 6.6: Représentation schématique des points d'intégration des éléments hexaédriques (a) à 8 nœuds, (b) à 8 nœuds avec intégration réduite, (c) à 20 nœuds et (d) à 20 nœuds avec intégration réduite.

par identification. Dans un second temps, nous avons pris en compte les variations de la minéralisation du tissu osseux. En effet, nous avons vu au chapitre 4 que les propriétés élastiques du tissu osseux sont essentiellement dépendantes de son degré de minéralisation. Nous avons ainsi déterminé une loi reliant le module de Young du tissu osseux à son DMB :

$$E_{tissu} = 18,4 \cdot DMB - 1,2 \quad (6.5)$$

Le chapitre 5 a permis de montrer qu'il était possible d'obtenir une évaluation correcte de l'hétérogénéité de la minéralisation par tomographie dans l'os trabéculaire. Malgré une résolution d'acquisition moins bonne que celle utilisée pour valider cette mesure ($20 \mu m$ au lieu de $8 \mu m$) et malgré l'absence de fantômes de calibration, nous avons modulé les propriétés élastiques du tissu osseux en fonction des niveaux de gris des images de tomographie pour évaluer l'influence de ces variations aussi bien sur le comportement global de la structure trabéculaire que sur le comportement local au niveau des travées. Le DMB a été mesuré par microradiographie sur des coupes provenant d'échantillons adjacents. L'estimation du degré de minéralisation en 3D est fondée sur les valeurs minimales et maximales du DMB . Après segmentation des images de tomographie, nous avons postulé que la relation entre le niveau de gris des images de tomographie et le DMB est linéaire, le niveau de gris le plus bas du volume correspondant à la valeur minimale du DMB et le niveau de gris le plus élevé à la valeur maximale du DMB mesurés sur la microradiographie correspondante. Pour refléter au mieux les variations franches entre les différents paquets lamellaires, la relation entre le DMB et le module élastique a été définie comme une fonction continue par morceaux. La gamme de DMB a été séparée en

6 plages égales, à chacune de ces plages correspondant un module de Young moyen.

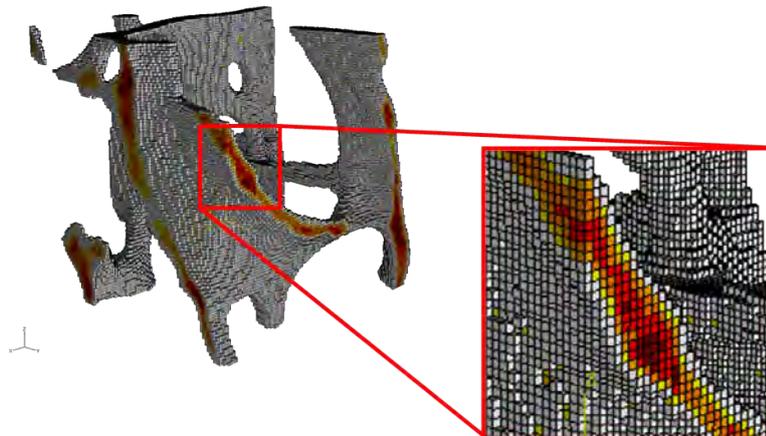


FIGURE 6.7: Exemple de modèle FEA dont l'hétérogénéité de la minéralisation est représentée par 6 modules élastiques différents. Les éléments les plus rigides sont présents, de préférence, au centre des travées, comme il a été observé en microradiographie.

Conditions aux limites du modèle numérique

Les conditions aux limites du modèle FEA ont été définies de manière à se rapprocher le plus possible des conditions expérimentales. Ainsi, lors de l'essai mécanique, les nœuds des éléments des faces inférieure et supérieure du modèle ont été bloqués, en translation et en rotation, pour simuler l'inclusion des extrémités de l'échantillon dans les capuchons d'aluminium. Un déplacement correspondant à 2 % de déformation a été appliqué aux nœuds de la face supérieure pour simuler la phase de compression de l'essai.

Détermination du module de Young du tissu osseux par méthode inverse

Le module de Young du tissu osseux trabéculaire a été identifié par méthode inverse. Cette méthode reste relativement simple dans le cas de matériaux homogènes élastiques parfaits, comme c'est le cas dans cette étude. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, la méthode inverse consiste à déterminer le module élastique du tissu osseux, en reproduisant un essai mécanique réel par simulation numérique et en réajustant les paramètres du modèle numérique pour coïncider avec les résultats expérimentaux. Cette méthode est particulièrement intéressante dans le cas de modélisation dans le domaine élastique pour un matériau homogène isotrope. En effet, dans ce type de configuration, le comportement du matériau est linéaire et seul le module de Young est à déterminer. Ainsi, après avoir déterminé expérimentalement le module élastique apparent de l'échantillon, E_{app}^{exp} , une seule simulation de cet essai est nécessaire. En définissant, de façon arbitraire, un module élastique numérique du tissu osseux, E_{tissu}^{num} , la simulation permet de déterminer un module de Young numérique apparent, E_{app}^{num} . Le modèle étant linéaire, le module élastique du tissu osseux, E_{tissu}^{exp} peut être calculé par la formule suivante :

$$E_{tissu}^{exp} = \frac{E_{app}^{exp}}{E_{app}^{num}} \cdot E_{tissu}^{num} \quad (6.6)$$

Le module numérique apparent de l'échantillon a été calculé suivant les deux méthodes décrites précédemment (§ 6.1.3).

Analyse des champs de contraintes

La répartition des contraintes calculées par simulation numérique dans la structure trabéculaire a été évaluée graphiquement avec le *viewer* d'Abaqus. Cette méthode graphique a été utilisée sur quelques échantillons représentatifs (pour le BV/TV) pour étudier qualitativement la répartition des contraintes au niveau des zones de concentration ($\sigma_{VonMises} > 80 \% \sigma_{max}$). Les zones de concentration de contraintes ont été sélectionnées uniquement dans la partie centrale des échantillons ($> 1 \text{ mm}$ des bords). Dans ces zones, les paramètres suivants ont été analysés : contraintes équivalentes de Von Mises ($\sigma_{VonMises}$), σ_{33} (contraintes de traction/compression) et σ_{13} , σ_{23} (contraintes de cisaillement). Les distributions des contraintes ont été analysées avec Matlab R2010a (The MathWorks Inc., Natick MA, USA) sous forme d'histogrammes. Pour chacun des modèles, les valeurs des variables ont été calculées au centroïde des éléments. Les fréquences d'apparition des contraintes et des déformations ont été comparées à celles de notre modèle de référence (éléments hexaédriques à 8 nœuds de $20 \mu\text{m}$ de côté). Pour être fidèle à l'essai mécanique, les modèles numériques simulent une compression jusqu'à un déplacement imposé. Pour faciliter la comparaison des modèles, les contraintes ont été converties de manière à recréer le champ de contraintes d'un essai piloté en effort. La loi de comportement du tissu osseux étant élastique linéaire, le champ de contraintes, obtenu pour un essai de compression jusqu'à l'effort F , s'obtient en multipliant les valeurs du champ de contraintes obtenues lors de la simulation pilotée en déplacement par le ratio F/R , R étant la force de réaction à la surface de l'échantillon, obtenu lors de la simulation considérée.

a

6.1.5 Analyse statistique

La majorité des variables ne suivant pas une distribution normale, tous les tests statistiques ont été réalisés dans leur version non-paramétriques. Les différences ont été évaluées par les tests de Friedman et de Wilcoxon, les corrélations par le test de Spearman (r' correspondant au coefficient de corrélation de Spearman). Dans la suite de l'étude, les corrélations fortes, modérées et faibles sont définies respectivement pour des valeurs de $r' > 0,7$, $0,7 \geq r' > 0,3$ et $r' \leq 0,3$. Pour une variable (le SMI), l'analyse a été menée par tertiles, pour déterminer des seuils de significativité. Cette étude comprenant 39 échantillons, l'utilisation de tertiles conduit à trois groupes de 13 individus.

6.2 Résultats

Sauf mention contraire, l'analyse a été effectuée sur 39 échantillons.

6.2.1 Paramètres architecturaux

Les paramètres architecturaux ont été mesurés sur les échantillons entiers ainsi que sur les ROI sélectionnées pour les simulations numériques (cubes de 5,6 mm de côté). Les mesures sur les ROI ont été effectuées à chacune des trois résolutions pour étudier l'effet du sous-échantillonnage sur la micro-architecture. Les résultats des paramètres architecturaux sont présentés table 6.1.

Comparaison entre échantillon entier et ROI

Le volume trabéculaire moyen des échantillons entiers est $BV/TV = 7,48 \pm 2,36 \%$. Il n'y a pas de différence significative entre le BV/TV calculé sur les échantillons entiers et ceux calculés sur les ROI à 20 μm ($p < 0,0001$).

Bien que le volume trabéculaire ne varie pas significativement entre le modèle entier et la ROI, on observe des modifications au niveau de la microarchitecture. Ainsi, il existe une différence significative entre l'épaisseur des travées, $Tb.Th$, le nombre de travées, $Tb.N$, la séparation des travées, $Tb.Sp$, et le SMI ($p < 0,001$) lorsque les mesures sont effectuées dans la ROI ou dans l'échantillon entier. Malgré tout, ces paramètres sont fortement corrélés entre les deux zones de mesure ($r' = 0,93$, $r' = 0,84$, $r' = 0,91$ et $r' = 0,93$ pour $Tb.Th$, $Tb.N$, $Tb.Sp$ et SMI respectivement, $p < 0,0001$) (Fig. 6.8).

Influence de la résolution

Pour les ROI aux résolutions 20, 40 et 80 μm , le BV/TV est respectivement de $7,69 \pm 2,81$, $7,74 \pm 2,85$ et $8,09 \pm 3,06 \%$. Le sous-échantillonnage des ROI n'entraîne pas de différence significative du BV/TV par rapport aux échantillons entiers (test non-paramétrique de Friedman, $p = 0,69$). Les valeurs du BV/TV des ROI à chacune des résolutions sont fortement corrélées aux valeurs calculées pour les échantillons entiers ($r' = 0,948$, $r' = 0,943$ et $r' = 0,948$ à 20, 40 et 80 μm respectivement, $p < 0,0001$).

On observe de fortes variations des variables d'architecture en fonction de la résolution dans les ROI. Le nombre de travées ($Tb.N$) diminue significativement ($p < 0,0001$) (Fig. 6.9b) alors que l'épaisseur des travées ($Tb.Th$) et la séparation des travées ($Tb.Sp$) augmentent avec la résolution ($p < 0,0001$) (Fig. 6.9a et 6.9c). Pour le SMI , on n'observe pas de différence significative entre les valeurs calculées à 20 et 40 μm ($p = 0,21$) mais les différences sont significatives entre 20 et 80 μm et entre 40 et 80 μm ($p < 0,001$). Une analyse en fonction du BV/TV par tertiles montre qu'il n'y a pas de différence significative du SMI pour les deux premier tertiles ($BV/TV \leq 8,58 \%$). Une différence apparaît dans le troisième tertile ($BV/TV > 8,58 \%$) (Fig. 6.9d).

Les variations de $Tb.N$ et $Tb.Sp$ sont dépendantes du BV/TV . On observe une corrélation positive entre $Tb.N$ et le BV/TV et des corrélations négatives entre $Tb.Sp$, SMI et BV/TV (Fig. 6.9b, 6.9c et 6.9d). En revanche, on n'observe pas de variation significative de l'épaisseur des travées avec le BV/TV (Fig. 6.9a).

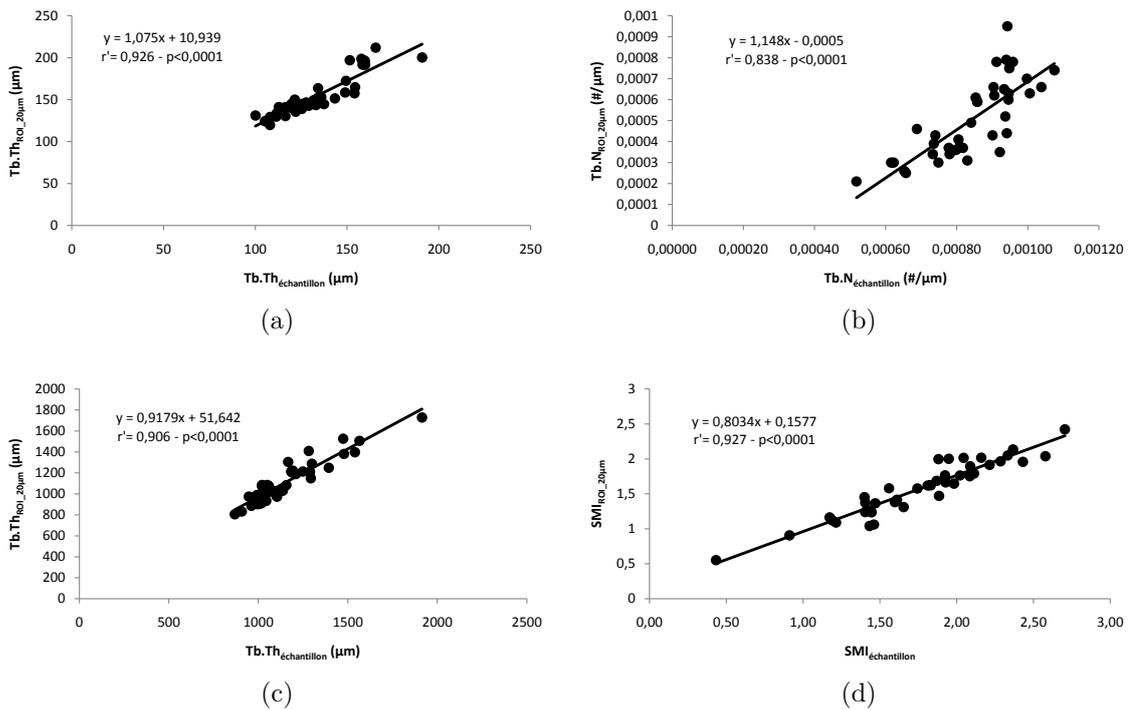


FIGURE 6.8: Relations entre les variables d'architecture calculées sur les ROI sélectionnées pour la modélisation par éléments finis à 20 μm et sur l'échantillon entier : (a) *Tb.Th*, (b) *Tb.N*, (c) *Tb.Sp* et (d) *SMI*.

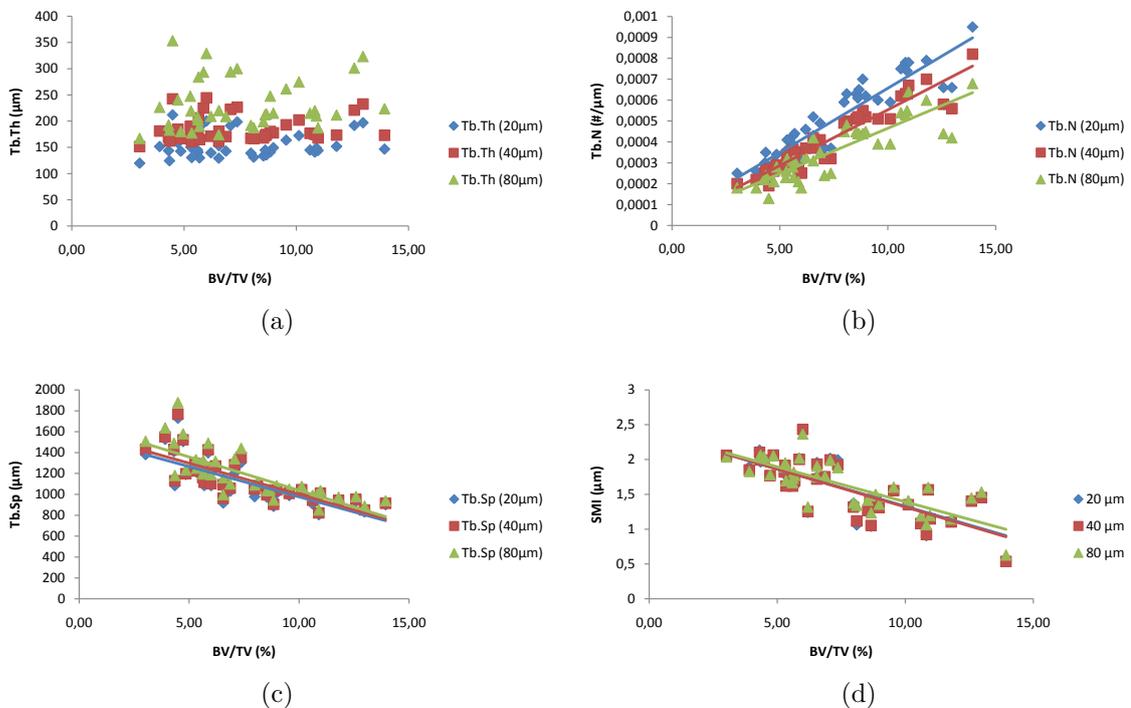


FIGURE 6.9: Évolution des variables d'architecture en fonction du *BV/TV* calculé sur les ROI sélectionnées pour la modélisation en éléments finis à chacune des résolutions : (a) *Tb.Th*, (b) *Tb.N*, (c) *Tb.Sp* et (d) *SMI*.

Variables	Zone de mesure	Moy.	Écart type	Mini.	Maxi.
BV/TV (%)	échantillon entier	7,48	2,36	2,84	13,62
	ROI (20 μm)	7,69	2,81	3,01	13,98
	ROI (40 μm)	7,74	2,85	3,00	14,15
	ROI (80 μm)	8,09	3,06	3,03	15,17
$Tb.Th$ (μm)	échantillon entier	132,9	20,0	100,1	190,9
	ROI (20 μm)	153,8	23,8	119,7	212,0
	ROI (40 μm)	184,5	24,4	151,4	244,5
	ROI (80 μm)	230,8	47,6	167,2	353,5
$Tb.N$ (#/mm)	échantillon entier	0,84	0,13	0,52	1,08
	ROI (20 μm)	0,51	0,19	0,21	0,95
	ROI (40 μm)	0,42	0,16	0,19	0,82
	ROI (80 μm)	0,36	0,14	0,13	0,68
$Tb.Sp$ (μm)	échantillon entier	1 162,0	213,3	868,4	1 914,4
	ROI (20 μm)	1 118,3	208,9	806,1	1 728,4
	ROI (40 μm)	1 146,1	212,3	822,6	1 767,7
	ROI (80 μm)	1 194,9	227,6	850,6	1 879,2
SMI	échantillon entier	1,78	0,47	0,43	2,70
	ROI (20 μm)	1,59	0,40	0,55	2,42
	ROI (40 μm)	1,59	0,40	0,54	2,43
	ROI (80 μm)	1,64	0,35	0,63	2,37
DA	échantillon entier	1,67	0,16	1,40	2,16
	ROI (20 μm)	2,50	0,45	1,74	3,85
	ROI (40 μm)	2,64	0,50	1,79	4,23
	ROI (80 μm)	2,65	0,49	1,80	4,04

TABLE 6.1: Variables d'architectures 3D mesurées sur les échantillons entiers et sur les ROI sélectionnées pour la modélisation en éléments finis

6.2.2 Propriétés élastiques apparentes

Modèle homogène

Les valeurs du module élastique apparent, données par la première méthode de calcul (E_{app}^1), s'échelonnent de 10,1 à 136,0 MPa , avec une moyenne de $71,5 \pm 30,9$ MPa . Comme le montre la figure 6.10, le module apparent est significativement corrélé avec la densité trabéculaire osseuse (BV/TV) ($r' = 0,76$ et $p < 0,0001$) (Fig. 6.10).

La seconde méthode de calcul a été réalisée sur 20 échantillons. La valeur moyenne du module apparent, donné par cette méthode est $E_{app}^{min} = 191 \pm 73$ MPa .

Influence de l'hétérogénéité de la minéralisation

L'influence de l'hétérogénéité de la minéralisation n'a été évaluée qu'avec les modèles construits à partir d'éléments linéaires de 20 μm de côté. En effet, seuls les modèles à cette résolution permettent d'obtenir une évaluation de l'hétérogénéité de la minéralisation de manière satisfaisante. Pour les 18 échantillons analysés, le

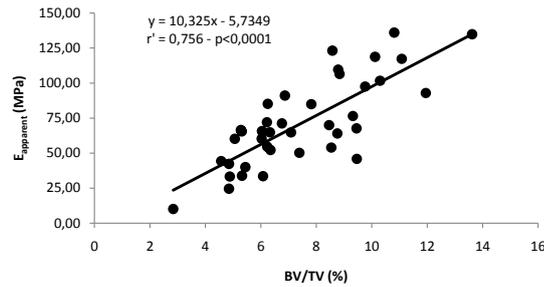


FIGURE 6.10: Évolution du module de Young apparent expérimental en fonction du volume trabéculaire osseux.

DMB a été déterminé de manière spécifique à partir de mesures de microradiographies quantitatives effectuées sur des échantillons adjacents. Pour ces échantillons, le *DMB* varie en moyenne de 0,74 à 1,43 $g.cm^{-3}$. Le module élastique du tissu osseux varie en moyenne de 13,50 à 18,6 GPa . Le coefficient de variation du module élastique dans chacun des échantillons est en moyenne de $17 \pm 4 \%$ et il varie de 11 à 29 % suivant les échantillons.

La différence relative moyenne entre le module élastique apparent calculé à partir des modèles homogènes et le module apparent calculé à partir des modèles hétérogènes intégrant des variations de minéralisation est de $3,31 \pm 2,24 \%$. Cette différence s'échelonne de $-0,04 \%$ à $9,32 \%$. Ces deux valeurs sont fortement corrélées ($r' = 0,99$ et $p < 0,0001$) mais le module apparent issu du modèle homogène est significativement supérieur au module issu du modèle hétérogène ($p < 0,0001$) (Fig. 6.11).

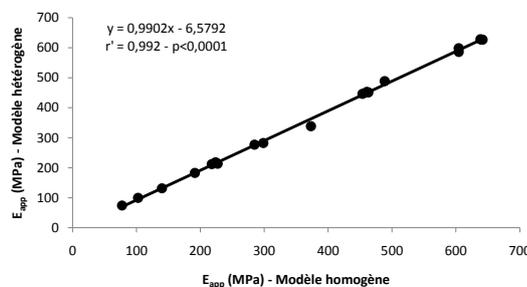


FIGURE 6.11: Comparaison entre les modules de Young apparents numériques calculés à partir d'un modèle hétérogène et d'un modèle homogène.

6.2.3 Module de Young du tissu osseux calculé par méthode inverse

Les résultats du module de Young du tissu osseux en fonction des paramètres du modèle numérique sont présentés table 6.2.

Influence de la méthode de calcul du module apparent

On note une forte corrélation entre la méthode de calcul du module élastique du tissu osseux prenant en compte la fraction volumique de l'os (présentée au paragraphe 6.1.3) et la méthode de référence ($r' = 0,95$, $p < 0,0001$) (Fig. 6.12). Les

modules élastiques du tissu osseux calculés avec les deux méthodes sont significativement différents (test non-paramétrique de Friedman, $p < 0,0001$). La seconde méthode donne des valeurs significativement plus basses que la méthode de référence (Différence moyenne de $-0,38 \text{ GPa}$, $p < 0,0001$).

Du fait de ces fortes corrélations et des très faibles différences, seuls les résultats donnés par la méthode de référence ont été pris en compte dans la suite de l'étude.

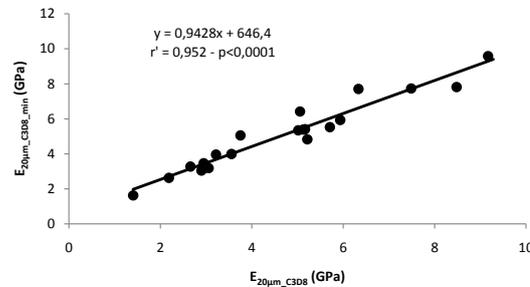


FIGURE 6.12: Comparaison des modules de Young numériques du tissu osseux calculés avec la méthode présentée au paragraphe 6.1.3 et ceux calculés avec la méthode de référence.

Influence des éléments quadratiques

Les valeurs des modules de Young du tissu osseux, calculées à partir de modèles créés avec des éléments hexaédriques à 20 nœuds (éléments quadratiques, C3D20), sont fortement corrélées avec les valeurs obtenues à partir des éléments à 8 nœuds (éléments linéaires, C3D8) ($r = 1,00$, $r = 0,99$ et $r = 0,78$ pour des tailles d'éléments de 20, 40 et 80 μm respectivement, $p < 0,01$) (Fig. 6.13). Les valeurs du module élastique sont significativement différentes et les valeurs obtenues avec des éléments 20 nœuds sont en moyenne $3,0 \pm 0,6 \%$, $5,1 \pm 0,9 \%$ et $7,1 \pm 2,4 \%$ plus élevées qu'avec des éléments à 8 nœuds, respectivement à 20, 40 et 80 μm .

Étant donné les faibles différences entre les valeurs du module de Young calculées avec des éléments à 8 et à 20 nœuds, dans la suite de l'étude, le modèle construit avec des éléments à 8 nœuds de 20 μm a été utilisé comme modèle de référence.

Influence de la taille des éléments

Les résultats du module de Young numérique du tissu osseux sont présentés dans la table 6.2. Les valeurs des modules de Young numériques du tissu osseux, calculées avec des éléments hexaédriques linéaires (C3D8) de 40 μm et de 80 μm de côté, sont très fortement corrélées aux valeurs de référence calculées avec des éléments de 20 μm de côté ($r' = 0,99$ et $r' = 0,92$ respectivement, $p < 0,0001$) (Fig. 6.14). Cependant, on observe une différence significative entre les différentes valeurs (test non-paramétrique de Friedman, $p < 0,001$). Les différences moyennes sont de 0,19 et 1,18 GPa pour des éléments de 40 et 80 μm comparés aux éléments de référence (20 μm). Les erreurs relatives moyennes correspondantes sont de $-3,7 \pm 4,9 \%$ et $-23,2 \pm 25,1 \%$ et varient respectivement entre $-19,7$ et $12,2 \%$ et $-124,3$ et $5,9 \%$ pour des éléments de 40 et 80 μm (Fig. 6.14c).

On observe une dispersion des valeurs du module élastique du tissu osseux calculées avec des éléments de 80 μm de côté pour des échantillons de fraction volumique osseuse (BV/TV) inférieure à 9 % et s'accroissant en dessous de 7 % (Fig. 6.14c).

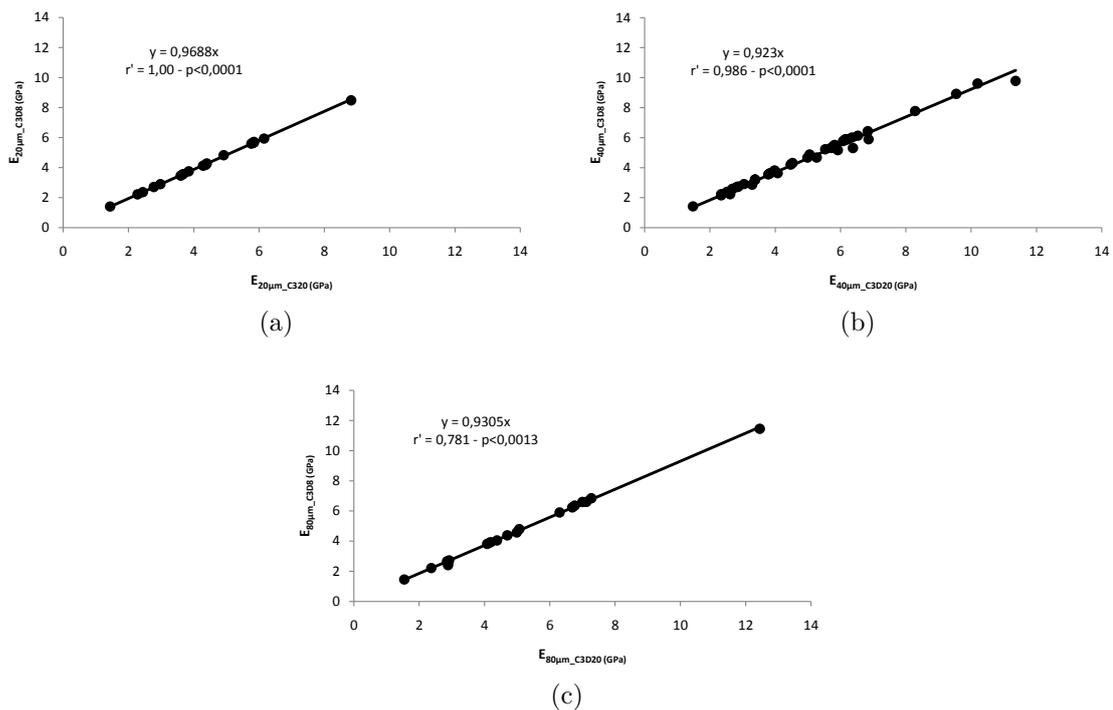


FIGURE 6.13: Comparaison des modules de Young numériques du tissu osseux calculé à partir des modèles avec éléments linéaires (8 nœuds) et quadratiques (20 nœuds) à chacune des résolutions : (a) 20 μm , (b) 40 μm et (c) 80 μm .

Influence de la méthode d'intégration des éléments

Il existe une forte corrélation entre les modules élastiques calculés avec des éléments linéaires réduits (C3D8R) de 20, 40 et 80 μm par rapport au modèle de référence (éléments non réduits, C3D8, de 20 μm) ($r = 0,99$, $r = 0,97$ et $r = 0,74$ respectivement, $p < 0,001$) (Fig. 6.15). Cependant, les valeurs du module élastique sont significativement différentes (test non-paramétrique de Friedmann, $p < 0,0001$) et les valeurs obtenues à 20, 40 et 80 μm sont en moyenne $6,1 \pm 2,2\%$, $26,2 \pm 15,7\%$ et $240 \pm 208\%$ plus élevée que celles obtenues avec le modèle de référence. Les erreurs relatives varient respectivement entre $-12,6$ et $0,5\%$, -86 et 3% et entre -1150 et -30% avec des éléments réduits de 20, 40 et 80 μm . Parmi les modèles réalisés avec des éléments réduits, le modèle dont le volume trabéculaire osseux est le plus faible ($BV/TV = 2,84\%$) conduit à un résultat fortement différent du modèle non-réduit ($E_{80\mu m_C3D8R} = 55,2 \text{ GPa}$ et $E_{20\mu m_C3D8} = 4,43 \text{ GPa}$, soit une erreur relative de -1150%). Sans prendre en compte cette valeur, les erreurs relatives moyennes sont à 80 μm de $216 \pm 148\%$ et varient entre -579 et -30% . Le coefficient de corrélation entre le module de Young calculé à partir des modèles réduits à 80 μm et le modèle de référence est alors significativement plus élevé ($r' = 0,82$, $p < 0,0001$).

Lien entre module élastique tissulaire et microarchitecture

Les variations du module de Young du tissu osseux, E , dépendent des paramètres micro-architecturaux. Ainsi, on observe une corrélation modérée négative entre E et $Tb.N$ (Fig. 6.16b) et une corrélation modérée positive entre E et $Tb.Sp$ (Fig. 6.16c) ($r' = -0,69$ et $r' = 0,73$ respectivement, $p < 0,0001$). En revanche, on n'observe

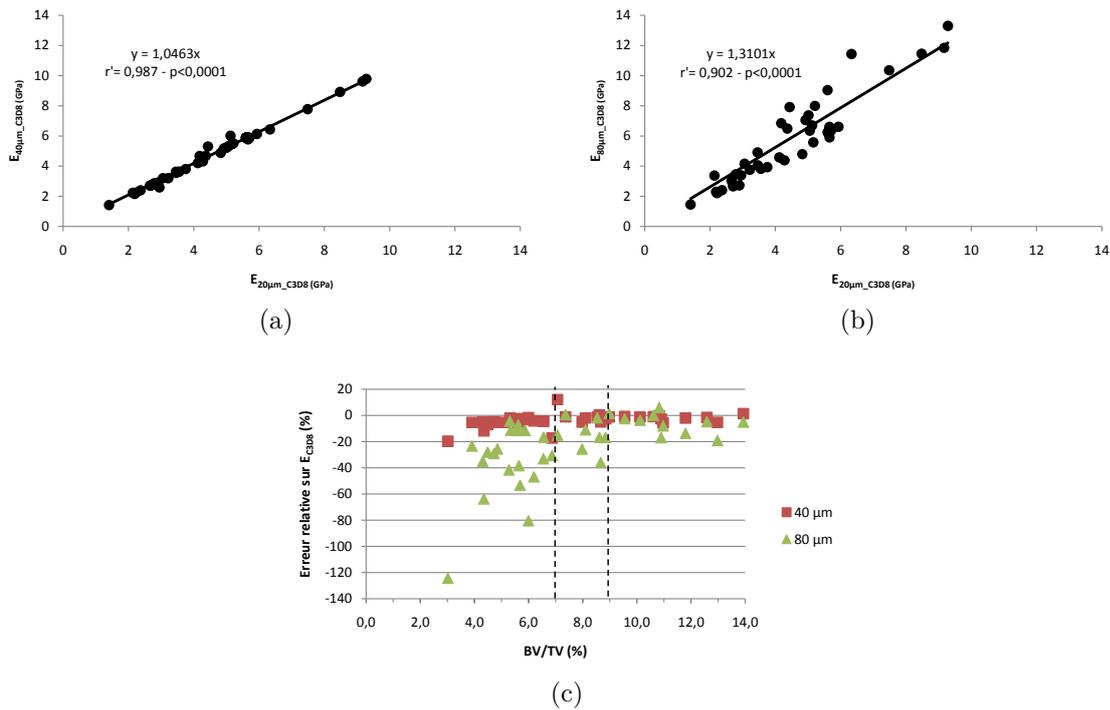


FIGURE 6.14: Comparaison de module de Young numérique du tissu osseux calculé avec le modèle FEA à 20 μm et ceux à (a) 40 μm et (b) 80 μm . (c) Erreur relative correspondante en fonction du BV/TV . Les valeurs divergent lorsque le BV/TV est inférieur à 9 %.

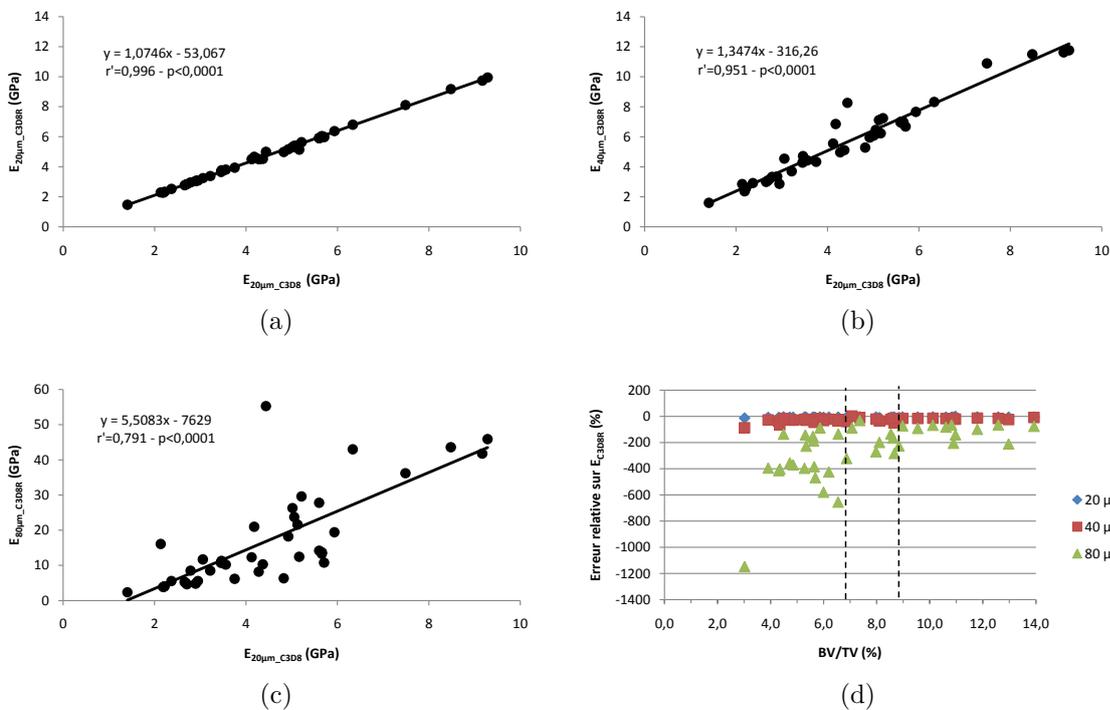


FIGURE 6.15: Comparaison des modules de Young numériques du tissu osseux de référence à ceux calculés à partir des modèles avec éléments réduits à chaque taille d'éléments : (a) 20 μm , (b) 40 μm et (c) 80 μm . (d) Erreur relative correspondante en fonction du BV/TV . Les valeurs divergent lorsque le BV/TV est inférieur à 9 %.

Résolution	Type d'élément	Moy.	Écart type	Mini.	Maxi.
20 μm	C3D8	4,52	1,89	1,41	9,28
	C3D8R	4,81	2,94	1,47	9,94
	C3D20*	4,40	1,79	1,44	8,82
40 μm	C3D8	4,72	2,03	1,42	9,78
	C3D8R	5,78	2,63	1,60	11,76
	C3D20	5,09	2,24	1,48	11,36
80 μm	C3D8	5,71	2,87	1,46	11,84
	C3D8R	17,98	19,08	2,36	109,76
	C3D20*	5,20	2,55	1,54	12,43

TABLE 6.2: Module de Young du tissu osseux mesuré par méthode inverse en FEA sur des modèles comportant des éléments hexaédriques à 8 (C3D8) ou 20 nœuds (C3D20) réduits (R) ou non de 20, 40 ou 80 μm de côté. *Les modèles avec des éléments C3D20 à 20 et 80 μm ont été réalisés sur 18 des 39 échantillons du fait des limitations en ressources informatiques.

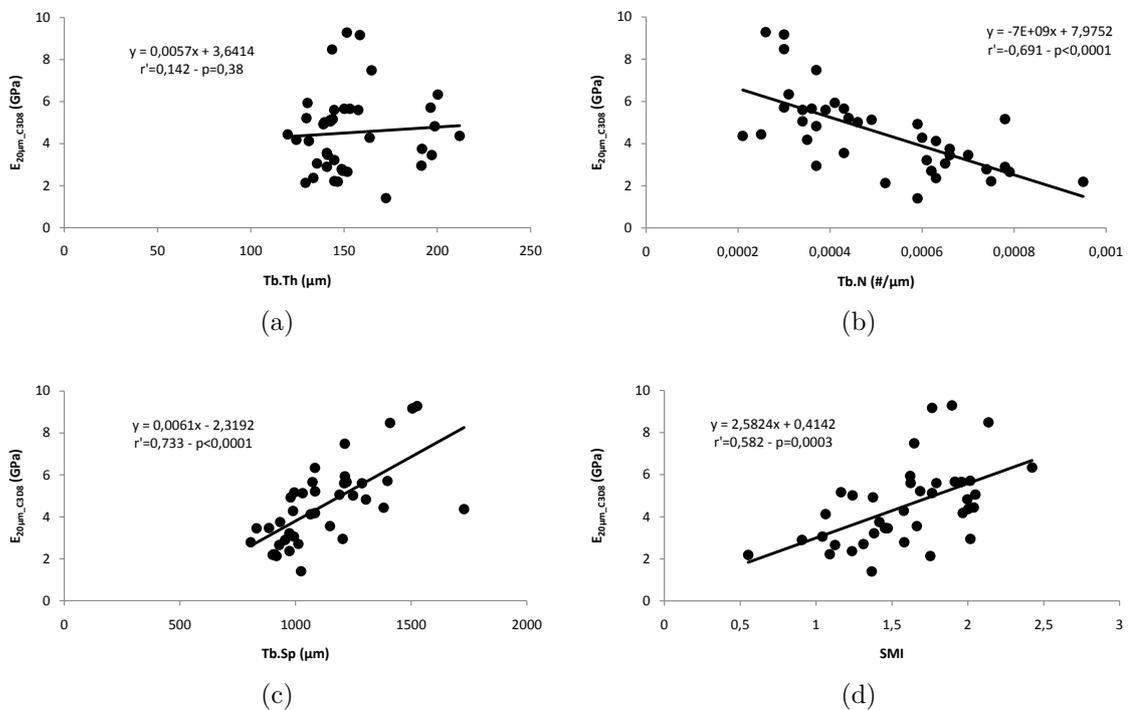


FIGURE 6.16: Évolution du module de Young du tissu osseux, E , en fonction des paramètres de la microarchitecture calculés sur les ROI sélectionnées pour la modélisation en éléments finis à 20 μm : (a) $Tb.Th$, (b) $Tb.N$, (c) $Tb.Sp$ et (d) SMI .

pas de variation significative de E avec l'épaisseur des travées $Tb.Th$ (Fig. 6.16a) ($p = 0,38$). Il existe également une corrélation modérée entre le module de Young du tissu osseux et le SMI (Fig. 6.16d) ($r' = 0,58$, $p = 0,0003$). On observe également une corrélation négative entre le module de Young tissulaire (E_{tissu}^{num}) et le BV/TV ($r' = -0,68$, $p < 0,0001$) (Fig. 6.17).

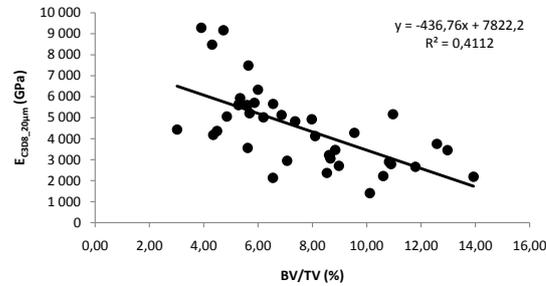


FIGURE 6.17: Évolution du module de Young du tissu osseux, E , calculé par méthode inverse sur le modèle de référence en fonction de la densité osseuse, BV/TV

6.2.4 Évaluation des champs de contraintes dans le tissu osseux trabéculaire

Les champs de contraintes ont été étudiés sur 18 échantillons. Les résultats sont présentés pour trois échantillons représentatifs de l'ensemble des échantillons : un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) dont les travées sont épaisses et principalement formées de plaques, un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,55 \%$) et un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$) ayant des travées en forme de poutres.

Choix du modèle de référence

Comme illustré figure 6.19, les différences entre les distributions des contraintes obtenues avec des éléments linéaires ou quadratiques de $20 \mu m$ sont très faibles. Quel que soit le volume trabéculaire osseux, le modèle linéaire a tendance à surestimer les contraintes par rapport au modèle quadratique (augmentation des contraintes moyennes, $\sigma_1 < x < \sigma_2$, au détriment des contraintes basses, $x < \sigma_1$). En revanche, on observe très peu de différences dans la plage des contraintes élevées ($x > \sigma_2$). Cette surestimation reste très modérée puisque les erreurs relatives sont inférieures à $0,5 \%$ pour les contraintes basses, inférieures à $0,2 \%$ dans les contraintes moyennes et quasiment nulles pour les contraintes les plus élevées. Si l'on s'intéresse à la répartition des contraintes dans les zones les plus sollicitées (zones de concentration de contraintes susceptibles de rompre), on observe très peu de différences (Fig. 6.18, 6.20 et 6.21). La répartition des contraintes est quasiment identique, même dans le cas des travées les plus fines.

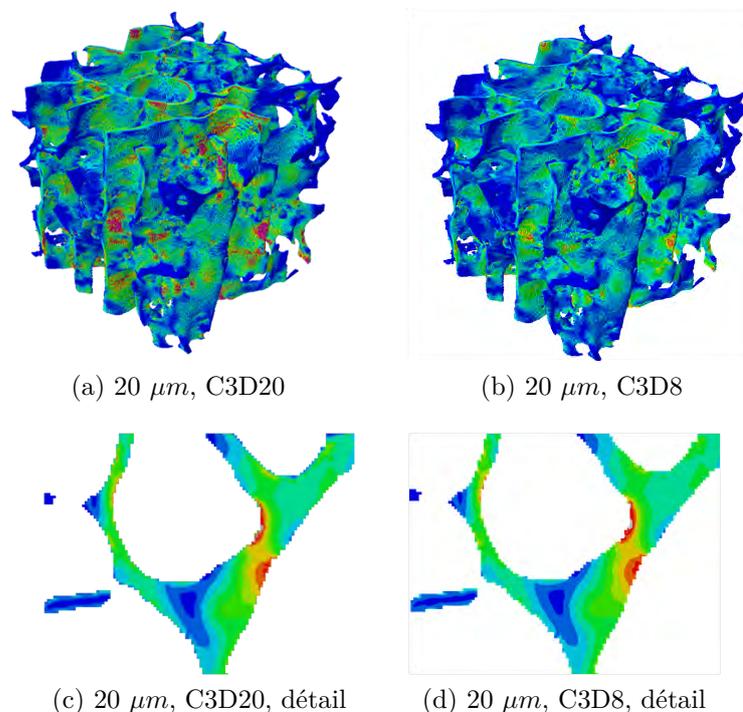


FIGURE 6.18: Répartition des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) obtenues avec des éléments quadratiques ($C3D20$) et des éléments linéaires ($C3D8$) et détail dans une travée osseuse.

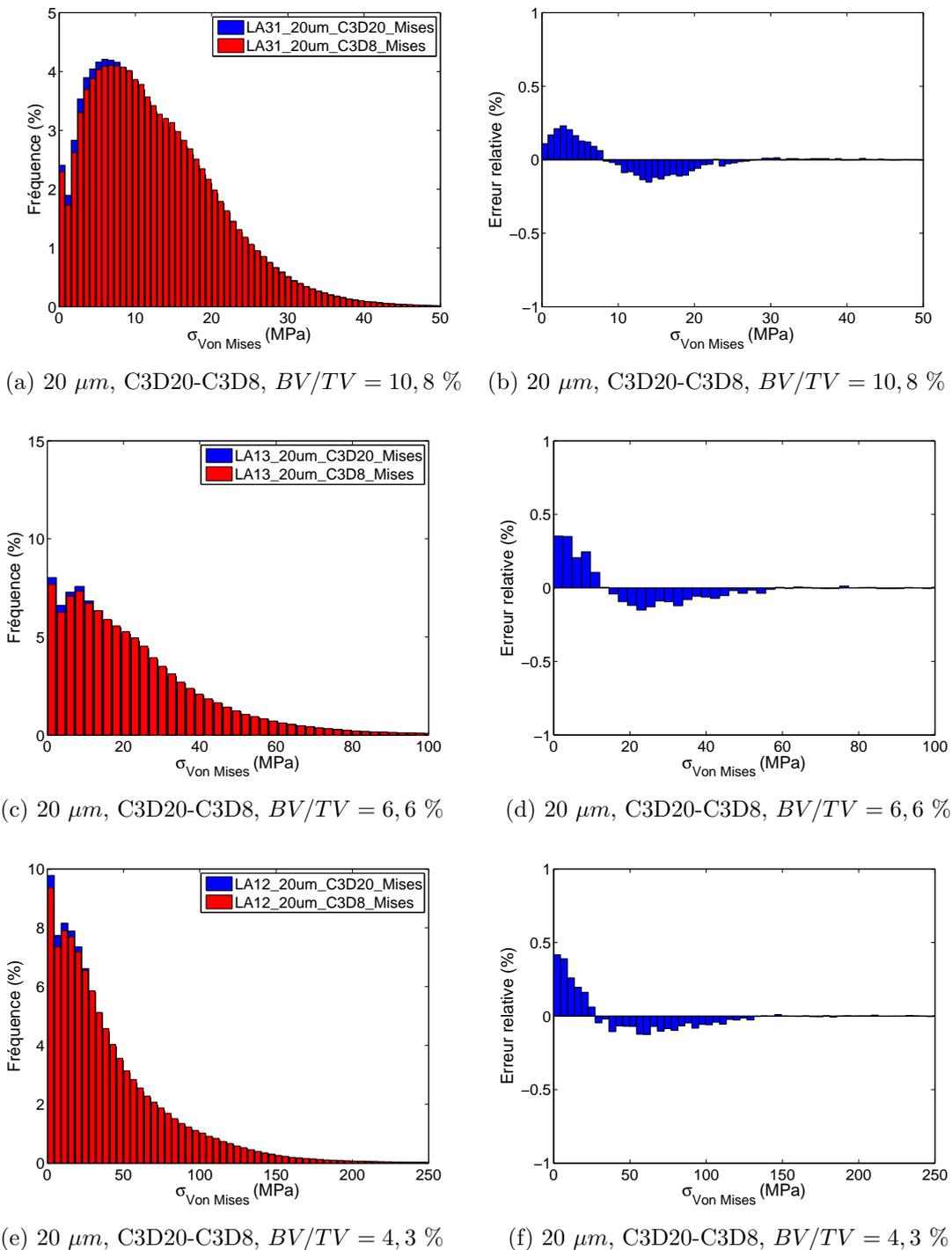


FIGURE 6.19: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 20 μm avec des éléments quadratiques (C3D20) (en bleu) par rapport aux modèles linéaires (C3D8) (en rouge) et différences relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

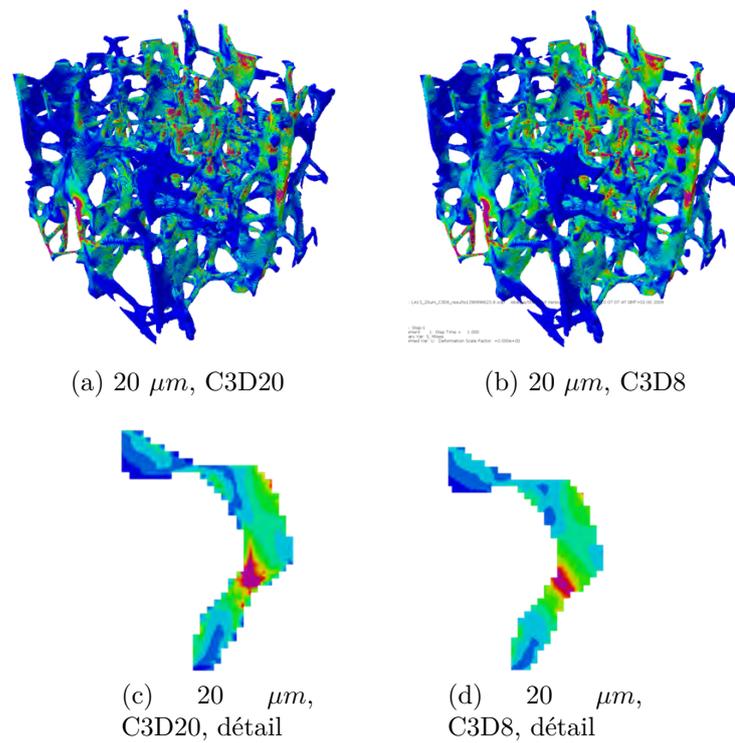


FIGURE 6.20: Répartition des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) obtenues avec des éléments quadratiques ($C3D20$) et des éléments linéaires ($C3D8$) et détail dans une travée osseuse.

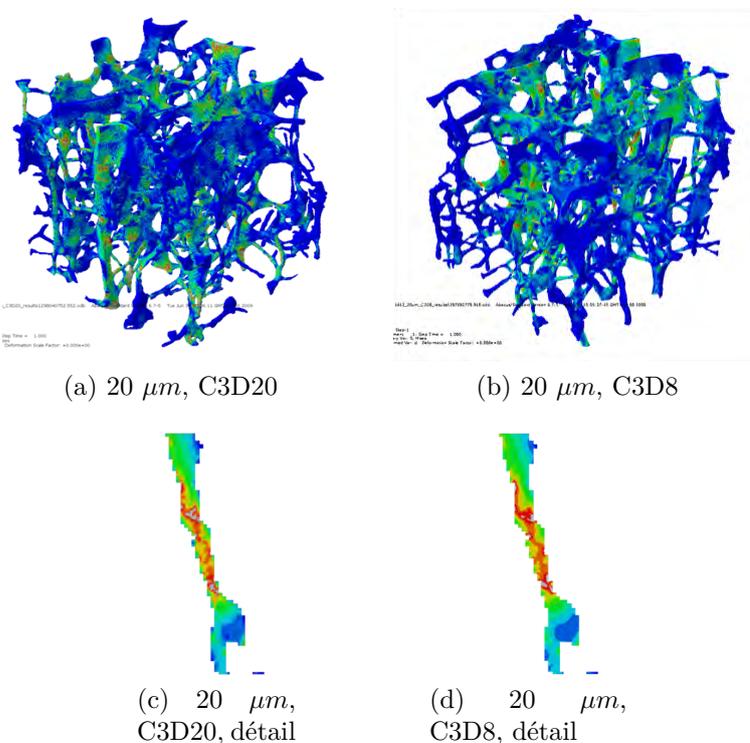


FIGURE 6.21: Répartition des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$) obtenues avec des éléments quadratiques ($C3D20$) et des éléments linéaires ($C3D8$) et détail dans une travée osseuse.

8

Face à ces différences minimales entre les modèles linéaires et quadratiques réalisés avec des éléments de $20 \mu m$, nous avons décidé, pour des questions pratiques (diminution des temps de calculs et du volume des données), de considérer les modèles construits avec des **éléments linéaires de $20 \mu m$ non réduits**, comme **modèles de référence**. Dans la suite de l'étude, les différents modèles leur seront comparés.

Influence de la taille des éléments linéaires

La distribution des contraintes dépend fortement de la microarchitecture trabéculaire et notamment du volume trabéculaire osseux (BV/TV). À chargement égal, plus la densité trabéculaire osseuse est faible, plus le niveau de sollicitation de la structure trabéculaire est important. Ainsi, dans le cas des échantillons présentés ici, un volume trabéculaire deux fois plus faible entraîne une augmentation du niveau de sollicitation d'un facteur 4 (moyenne, écart-type et valeur maximale de la contrainte équivalente de Von Mises). Le profil de la distribution des contraintes reste globalement similaire entre les différents échantillons et présente une asymétrie positive. Toutefois, on observe une sous-évaluation des contraintes lorsque le BV/TV et/ou que la taille des éléments diminue.

Les erreurs relatives entre les modèles à $40 \mu m$ et $80 \mu m$ et le modèle de référence

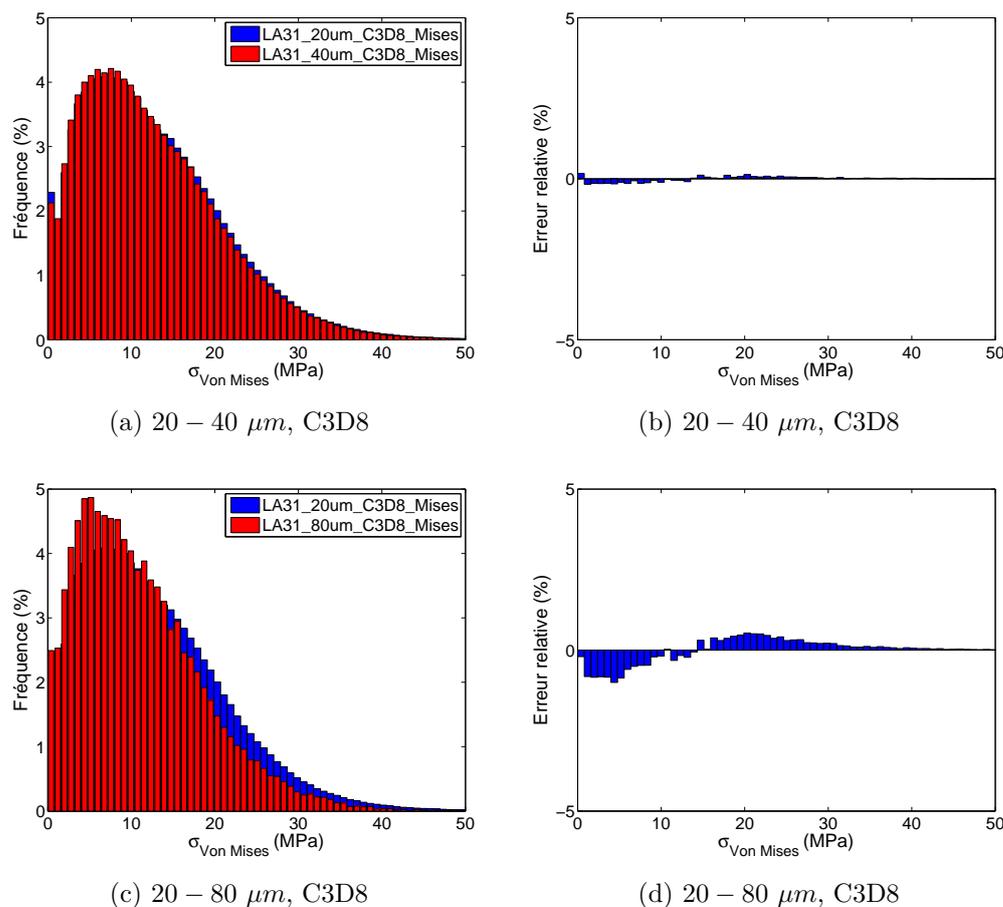


FIGURE 6.22: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) calculées à $20 \mu m$ (en bleu) par rapport aux modèles avec des éléments de taille inférieure (en rouge) et erreurs relatives correspondantes : (a)-(b) $40 \mu m$ et (c)-(d) $80 \mu m$.

à $20\ \mu\text{m}$ présentent le même profil, et ce quelle que soit la densité trabéculaire de l'échantillon. Les modèles réalisés à une plus faible résolution surestiment les contraintes basses ($\sigma_{\text{VonMises}} < \sigma_1$) et sous-estiment les contraintes moyennes ($\sigma_1 < \sigma_{\text{VonMises}} < \sigma_2$). On n'observe quasiment aucune différence concernant les contraintes élevées ($\sigma_1 < \sigma_{\text{VonMises}}$). La valeur de σ_1 est relativement constante quelles que soient la taille des éléments et le volume trabéculaire osseux (BV/TV) ($\sigma_1 = 10 - 20\ \text{MPa}$ dans les conditions de l'étude). En revanche, σ_2 dépend du BV/TV . Plus celui-ci est faible, plus la valeur de σ_2 est élevée ($\sigma_2 \approx 50\ \text{MPa}$ pour un BV/TV de 10,8 %, $\sigma_2 \approx 100\ \text{MPa}$ pour un BV/TV de 6,6 % et $\sigma_2 \approx 125\ \text{MPa}$ pour un BV/TV de 4,3 %) (Fig. 6.22b, 6.22d, 6.23b, 6.23d, 6.24b et 6.24d).

La distribution des contraintes dans les modèles à $40\ \mu\text{m}$ présente peu de différences par rapport au modèle à $20\ \mu\text{m}$, et ce, quel que soit le BV/TV (Fig. 6.23a, 6.23b, 6.24a et 6.24b).

À $80\ \mu\text{m}$, les contraintes les plus élevées sont sous-estimées par rapport au modèle à $20\ \mu\text{m}$ (Fig. 6.23c, 6.23d, 6.24c et 6.24d). L'erreur relative à $80\ \mu\text{m}$ est relativement constante (de l'ordre du pour cent), quel que soit le BV/TV de l'échantillon mais, le niveau de sollicitation est globalement plus élevé lorsque le BV/TV diminue.

L'influence de la taille des éléments a également été évaluée au niveau des zones

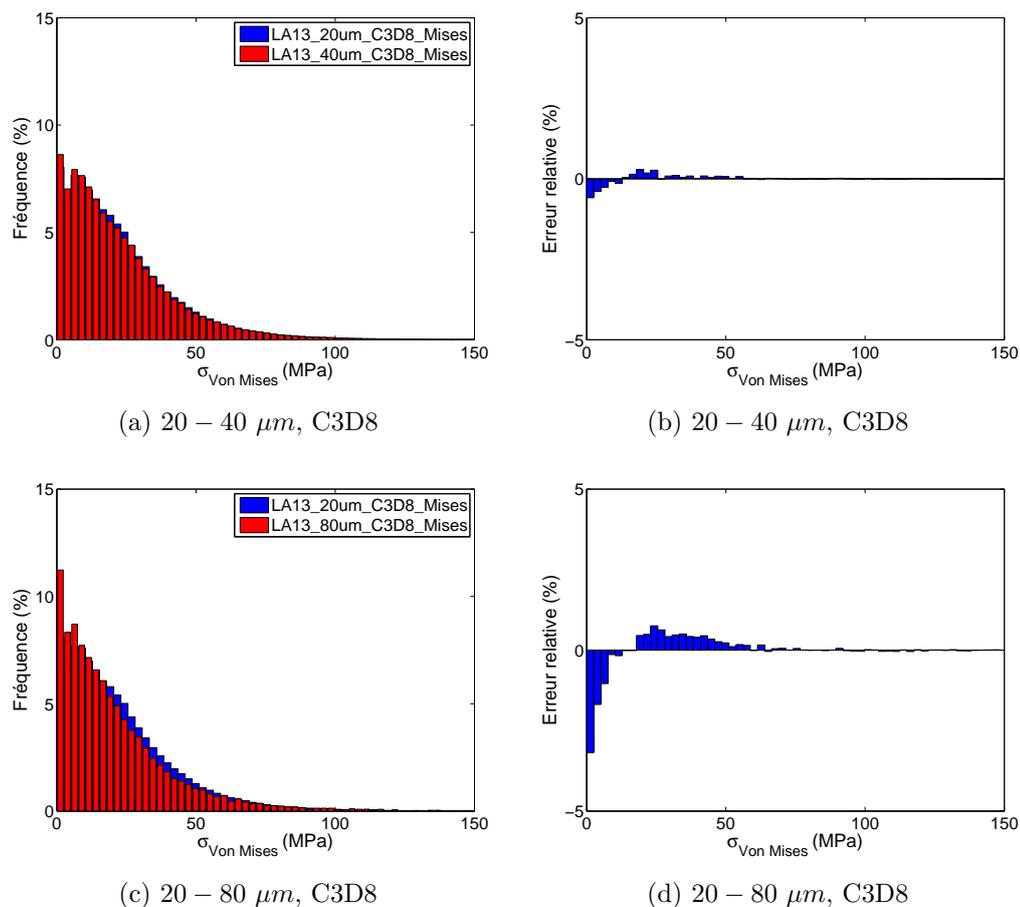


FIGURE 6.23: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,55\ \%$) calculées à $20\ \mu\text{m}$ (en bleu) par rapport aux modèles avec des éléments de taille inférieure (en rouge) et erreurs relatives correspondantes : (a)-(b) $40\ \mu\text{m}$ et (c)-(d) $80\ \mu\text{m}$.

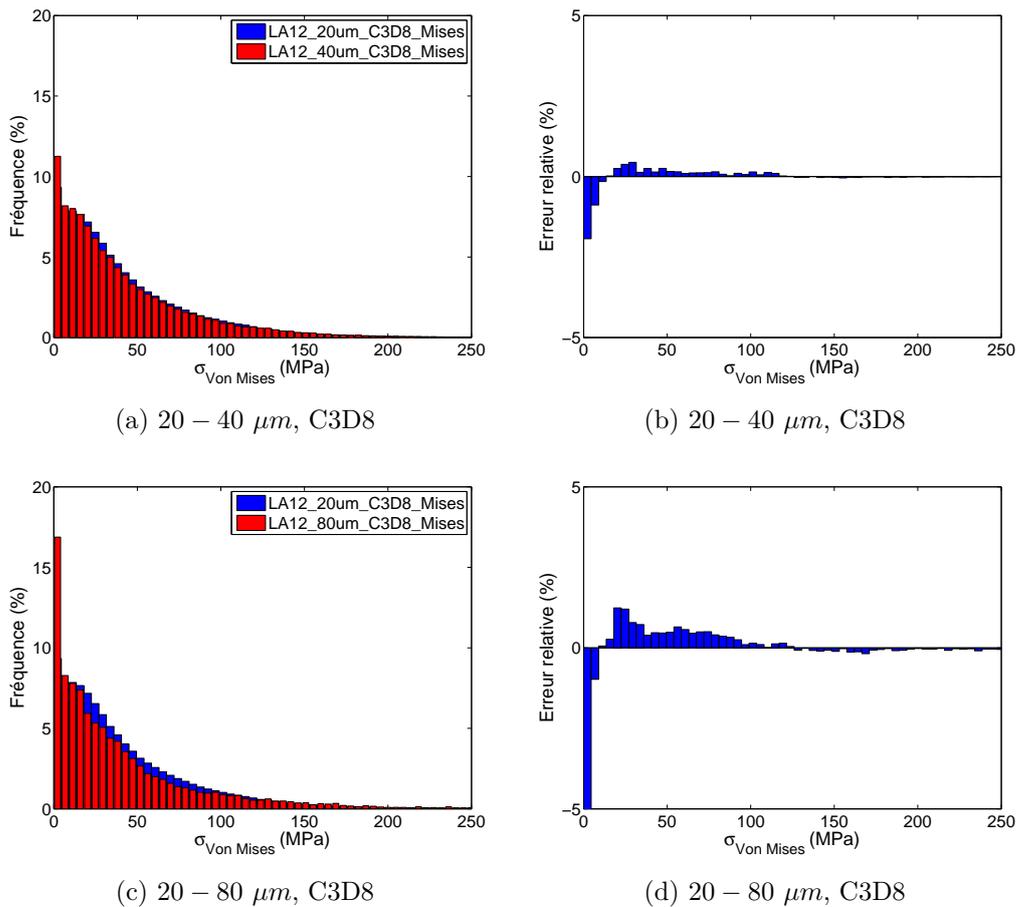


FIGURE 6.24: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3\%$) calculées à $20\ \mu m$ (en bleu) par rapport aux modèles avec des éléments de taille inférieure (en rouge) et erreurs relatives correspondantes à (a)-(b) $40\ \mu m$ et (c) $80\ \mu m$ (en rouge)-(d) $80\ \mu m$.

de concentration de contraintes. Pour les échantillons de volume trabéculaire osseux élevé (Fig. 6.25), l'on observe peu de variations dans la répartition des champs de contraintes (Von Mises, σ_{33} , σ_{13}) et ce, malgré quelques pertes de connectivité trabéculaire. Cette observation reste valable si les travées sont suffisamment épaisses ($\varnothing > 160\ \mu m$ environ). Malgré la perte de résolution, à 40 et $80\ \mu m$ les champs de contraintes restent bien représentés et les zones de concentration sont similaires à celles calculées à $20\ \mu m$, même si le niveau de sollicitation a tendance à être légèrement sous-estimé.

Pour les échantillons de plus faible densité, les variations sont plus importantes. La diminution de la résolution d'acquisition des échantillons entraîne de fortes modifications de la microarchitecture trabéculaire. On observe la disparition des travées les plus fines (travées dont le diamètre est inférieur ou proche de la taille des éléments) et une surestimation de la taille des travées les plus épaisses. Ainsi, les pertes de connectivité trabéculaires sont importantes, ce qui modifie les champs de contrainte dans le tissu osseux (Fig. 6.26, 6.27).

Dans le cas de travées de taille moyenne ($160 > \varnothing > 80\ \mu m$ environ), pour une taille d'élément de $40\ \mu m$, les champs de contraintes restent bien représentés, même si

ceux-ci sont globalement sous-évalués (Fig. 6.26e, 6.26h et 6.26k). En revanche, avec des éléments de $80 \mu m$, les zones de concentration de contraintes sont globalement sous-estimées (Fig. 6.26f, 6.26i et 6.26l). On observe peu de variation des contraintes dans ces zones, et ce, quel que soit le paramètre étudié (contrainte équivalente de Von Mises, σ_{33} , σ_{13} ...).

Pour les travées les plus fines ($\varnothing < 80 \mu m$ environ), la modélisation avec des éléments de $40 \mu m$ conduit à une sous-estimation encore plus prononcée que pour les travées d'épaisseur moyenne (Fig. 6.27e, 6.27h et 6.27k). Même si l'on devine une répartition des contraintes similaires à celle du modèle de référence, les valeurs sont bien moindres. Lorsque les travées les plus fines sont modélisées avec des éléments de $80 \mu m$, si celles-ci n'ont pas disparu à cause du sous-échantillonnage, elle sont artificiellement épaissies. Du fait de cet épaississement, la répartition des contraintes dans ces travées est totalement modifiée. Les concentrations de contraintes ne sont généralement plus visibles et le champ de contraintes est fortement lissé (Fig. 6.27f, 6.27i et 6.27l).

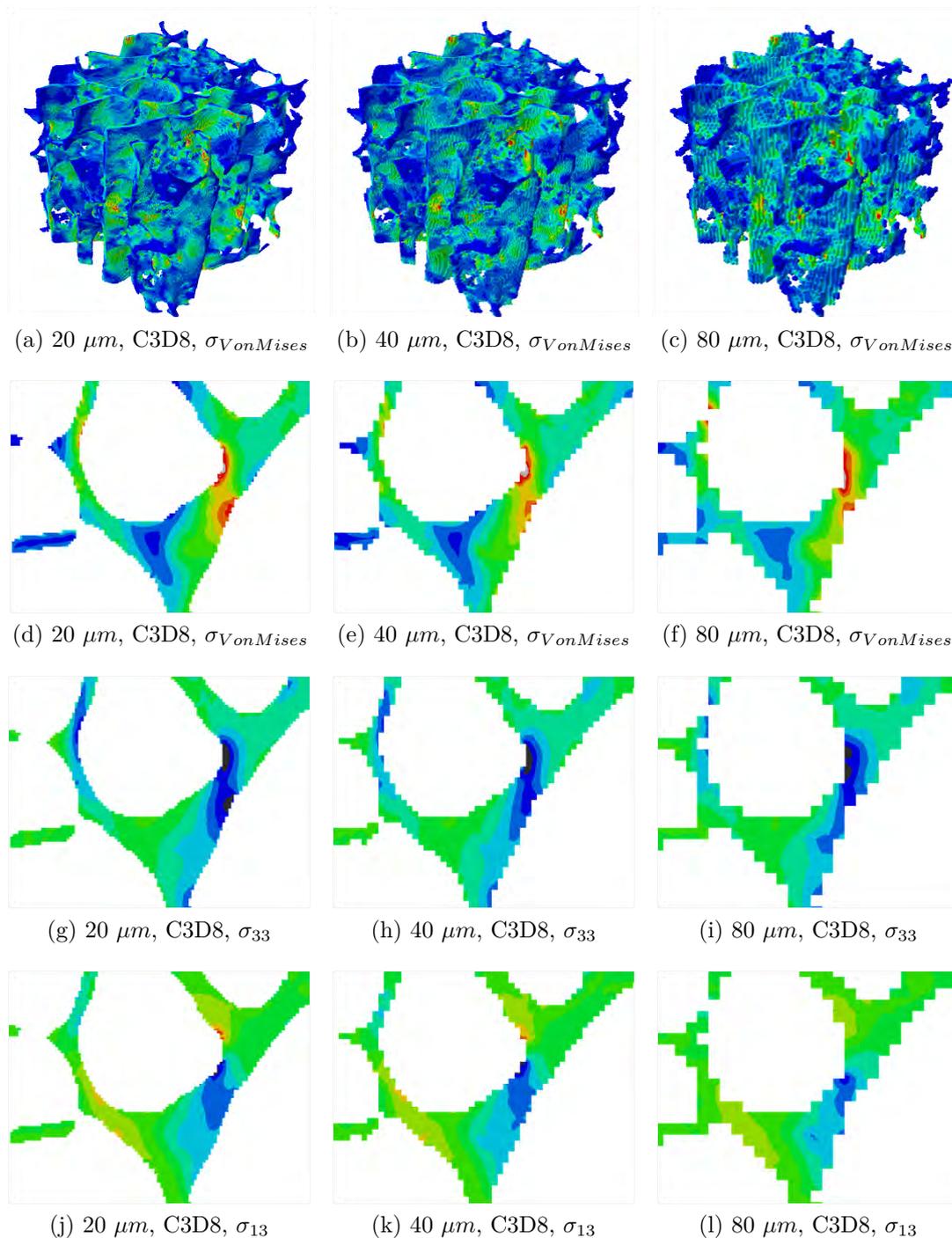


FIGURE 6.25: Répartition tri-dimensionnelle des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) en fonction de la taille des éléments : (a) éléments de 20, (b) 40 et (c) 80 μm . Détail de la répartition des contraintes dans une travée : contraintes équivalentes de Von Mises à (d) 20, (e) 40 et (f) 80 μm . Contraintes dans la direction de sollicitation de l'échantillon σ_{33} (l'axe 3 étant vertical) à (g) 20, (h) 40 et (i) 80 μm . Contraintes de cisaillement σ_{13} (dans le plan) à (j) 20, (k) 40 et (l) 80 μm .

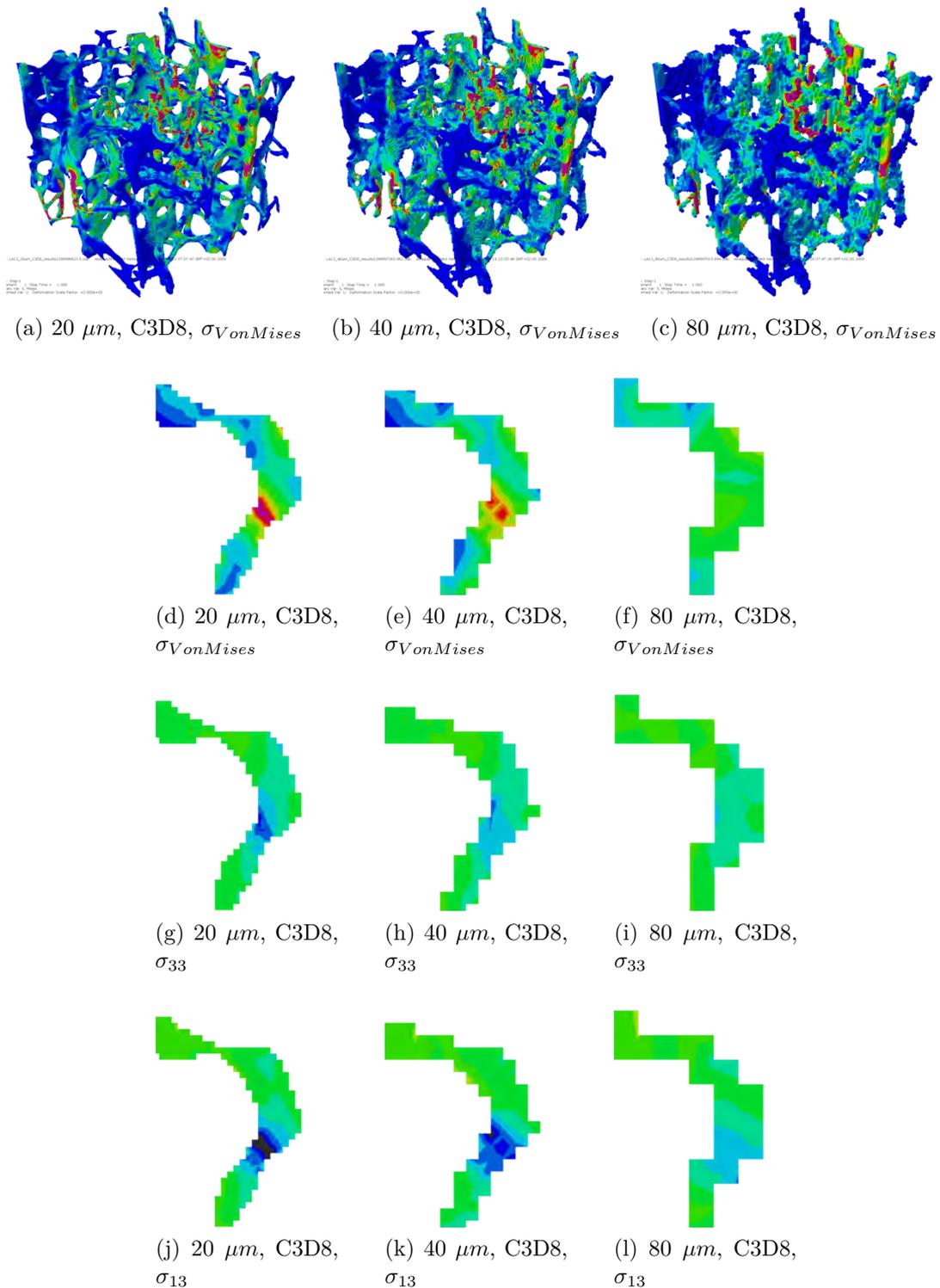


FIGURE 6.26: Répartition tri-dimensionnelle des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,55\%$) en fonction de la taille des éléments : (a) éléments de 20, (b) 40 et (c) 80 μm . Détail de la répartition des contraintes dans une travée : contraintes équivalentes de Von Mises à (d) 20, (e) 40 et (f) 80 μm . Contraintes dans la direction de sollicitation de l'échantillon σ_{33} (l'axe 3 étant vertical) à (g) 20, (h) 40 et (i) 80 μm . Contraintes de cisaillement σ_{13} (dans le plan) à (j) 20, (k) 40 et (l) 80 μm .

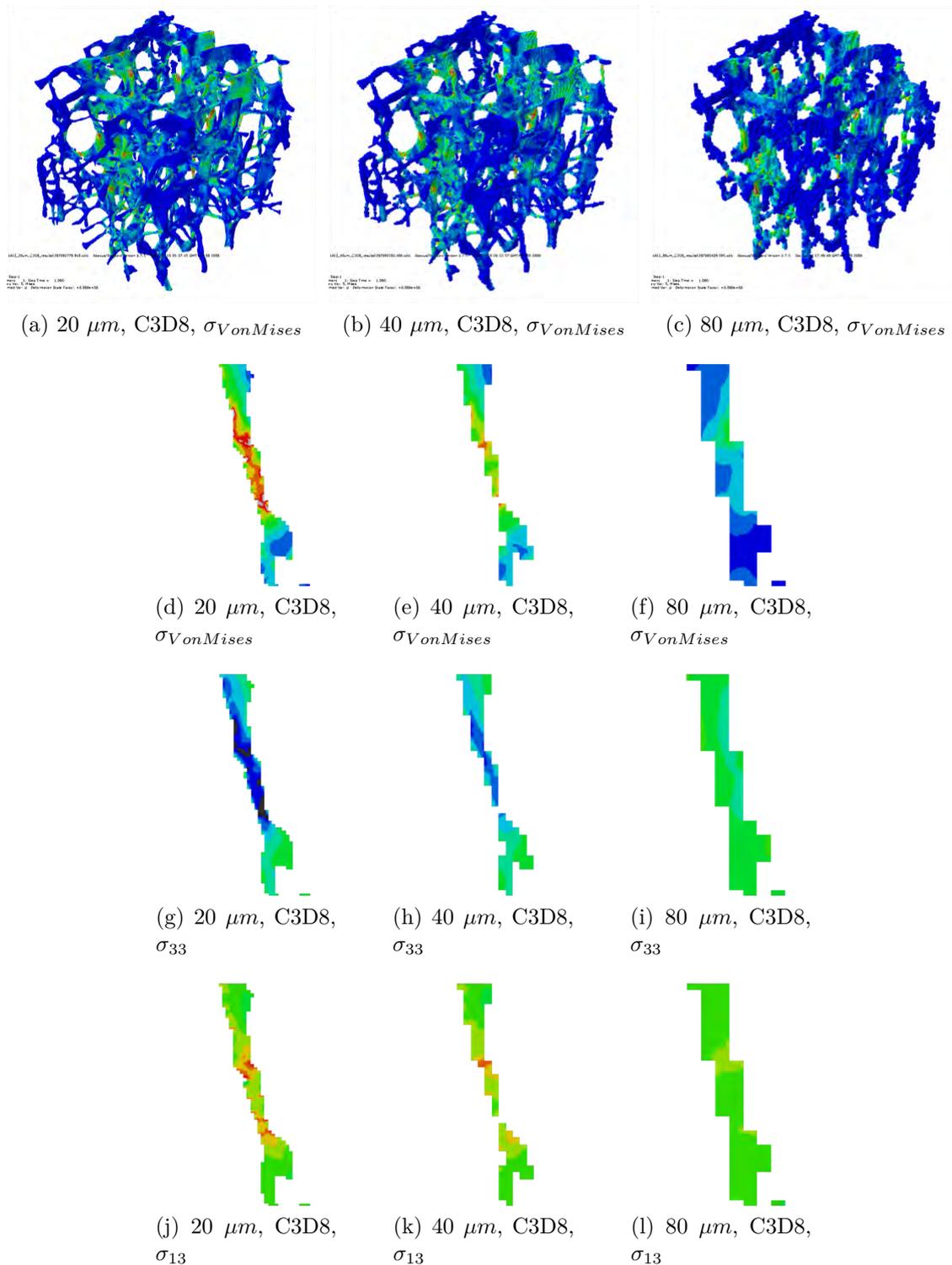


FIGURE 6.27: Répartition tri-dimensionnelle des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3\%$) en fonction de la taille des éléments : (a) éléments de 20, (b) 40 et (c) 80 μm . Détail de la répartition des contraintes dans une travée : contraintes équivalentes de Von Mises à (d) 20, (e) 40 et (f) 80 μm . Contraintes dans la direction de sollicitation de l'échantillon σ_{33} (l'axe 3 étant vertical) à (g) 20, (h) 40 et (i) 80 μm . Contraintes de cisaillement σ_{13} (dans le plan) à (j) 20, (k) 40 et (l) 80 μm .

Influence de la taille des éléments quadratiques

Selon la taille des éléments, l'on observe des modifications des champs de contraintes lors de la modélisation de l'os trabéculaire avec des éléments quadratiques à 20 nœuds (*C3D20*) par rapport au modèle de référence utilisant des éléments linéaires à 8 nœuds (*C3D8*).

Comme nous l'avons vu au paragraphe 6.2.4, il existe peu de différences entre les modèles linéaires et quadratiques à 20 μm . Si l'on compare, tout d'abord, la distribution des contraintes à taille d'éléments égale, l'on observe peu de différences entre les modèles linéaires et quadratiques, et ce, quel que soit le volume trabéculaire osseux des échantillons (Fig. 6.28 et 6.29). Le modèle linéaire surestime légèrement le niveau de contrainte (augmentation de la proportion de contraintes moyennes et diminution des contraintes basses). De ce fait, si l'on compare la distribution des contraintes au modèle de référence, on retrouve une erreur relative du même ordre de grandeur que pour des éléments linéaires de la même taille (Fig. 6.30 et 6.31). À 40 μm , l'erreur relative est modérée puisqu'elle ne dépasse pas 1 %. En revanche, pour une taille d'élément de 80 μm , l'erreur relative est nettement plus importante. Les profils de distribution des contraintes sont fortement sous-estimés avec ce type d'élément (diminution de la proportion d'éléments dans la plage des contraintes moyennes, $\sigma_1 < x < \sigma_2$, en faveur des contraintes basses, $x < \sigma_1$). En ce qui concerne la répartition des contraintes autour des zones de concentration, les tendances sont similaires à celles observées avec des éléments linéaires, l'altération de la microarchitecture (pertes de connectivité, épaissement des travées) due à la diminution de la résolution, étant la principale cause des modifications des champs de contraintes. À 40 μm , lorsque les travées sont épaisses ou moyennement épaisses ($\varnothing > 80 \mu m$ environ), les champs de contraintes sont globalement bien définis et l'on retrouve des niveaux de sollicitation similaires (Fig. 6.32b, 6.32e, 6.33b et 6.33e). Les valeurs sont légèrement meilleures que pour le modèle linéaire qui a tendance à sous-estimer les contraintes. Pour les travées les plus fines ($\varnothing < 80 \mu m$ environ), les conclusions sont les mêmes que pour les éléments linéaires. Les valeurs sont généralement sous-estimées du fait de la modification de la morphologie des travées et les champs de contraintes sont lissés (Fig. 6.34b et 6.34e). Avec des éléments de 80 μm , lorsque les travées sont épaisses ($\varnothing > 160 \mu m$ environ), on retrouve un champ de contraintes relativement proche de celui calculé avec le modèle de référence (Fig. 6.32f). Pour des travées plus fines ($160 > \varnothing > 80 \mu m$ environ), le champ de contraintes est généralement sous-évalué mais la répartition des contraintes est bien mieux préservée qu'avec des éléments linéaires (Fig. 6.33f). Enfin, lorsque les travées sont fines ($\varnothing < 80 \mu m$ environ), si la connectivité est conservée, l'épaisseur des travées est généralement surestimée et les champs de contraintes sont fortement sous-évalués et lissés (Fig. 6.34f). Dans ces travées, on ne retrouve plus les zones de concentration de contraintes présentes dans le modèle de référence.

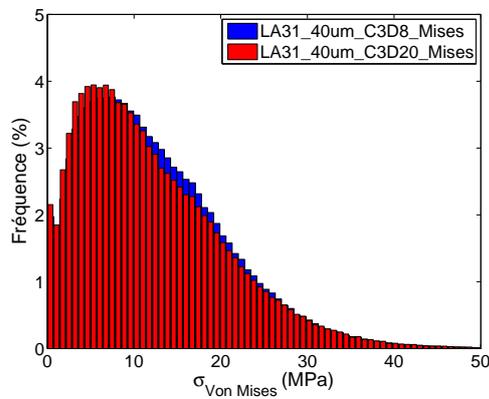
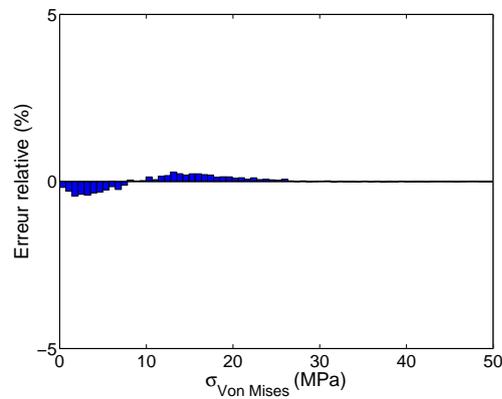
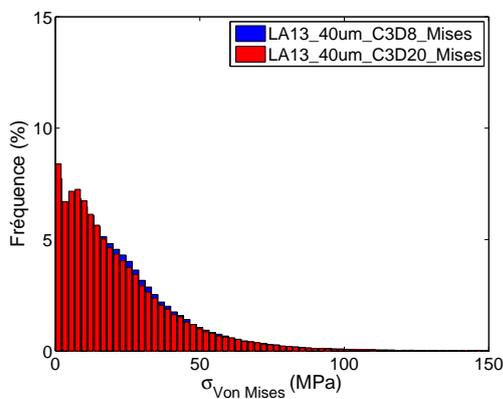
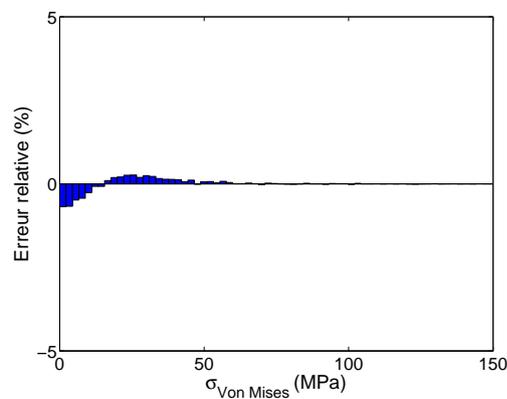
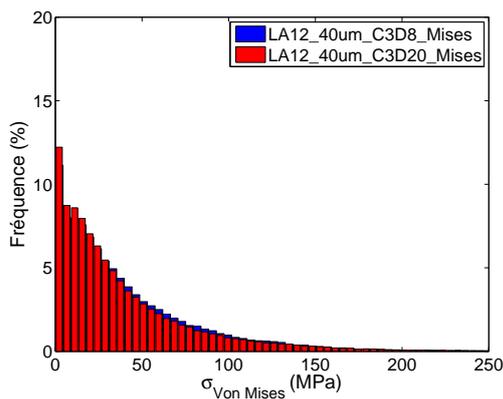
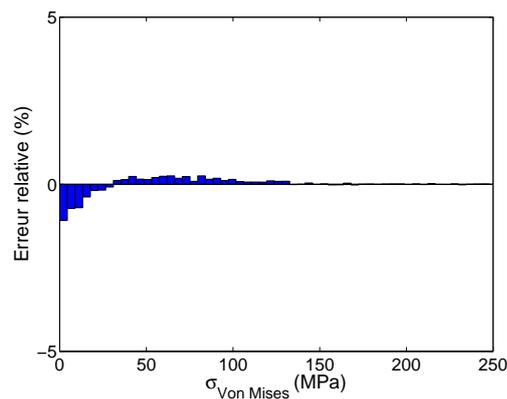
(a) 40 μm , C3D8-C3D20, $BV/TV = 10,8 \%$ (b) 40 μm , C3D8-C3D20, $BV/TV = 10,8 \%$ (c) 40 μm , C3D8-C3D20, $BV/TV = 6,6 \%$ (d) 40 μm , C3D8-C3D20, $BV/TV = 6,6 \%$ (e) 40 μm , C3D8-C3D20, $BV/TV = 4,3 \%$ (f) 40 μm , C3D8-C3D20, $BV/TV = 4,3 \%$

FIGURE 6.28: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 40 μm avec des éléments quadratiques (C3D8) (en bleu) par rapport aux modèles linéaires (C3D20) (en rouge) et différences relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

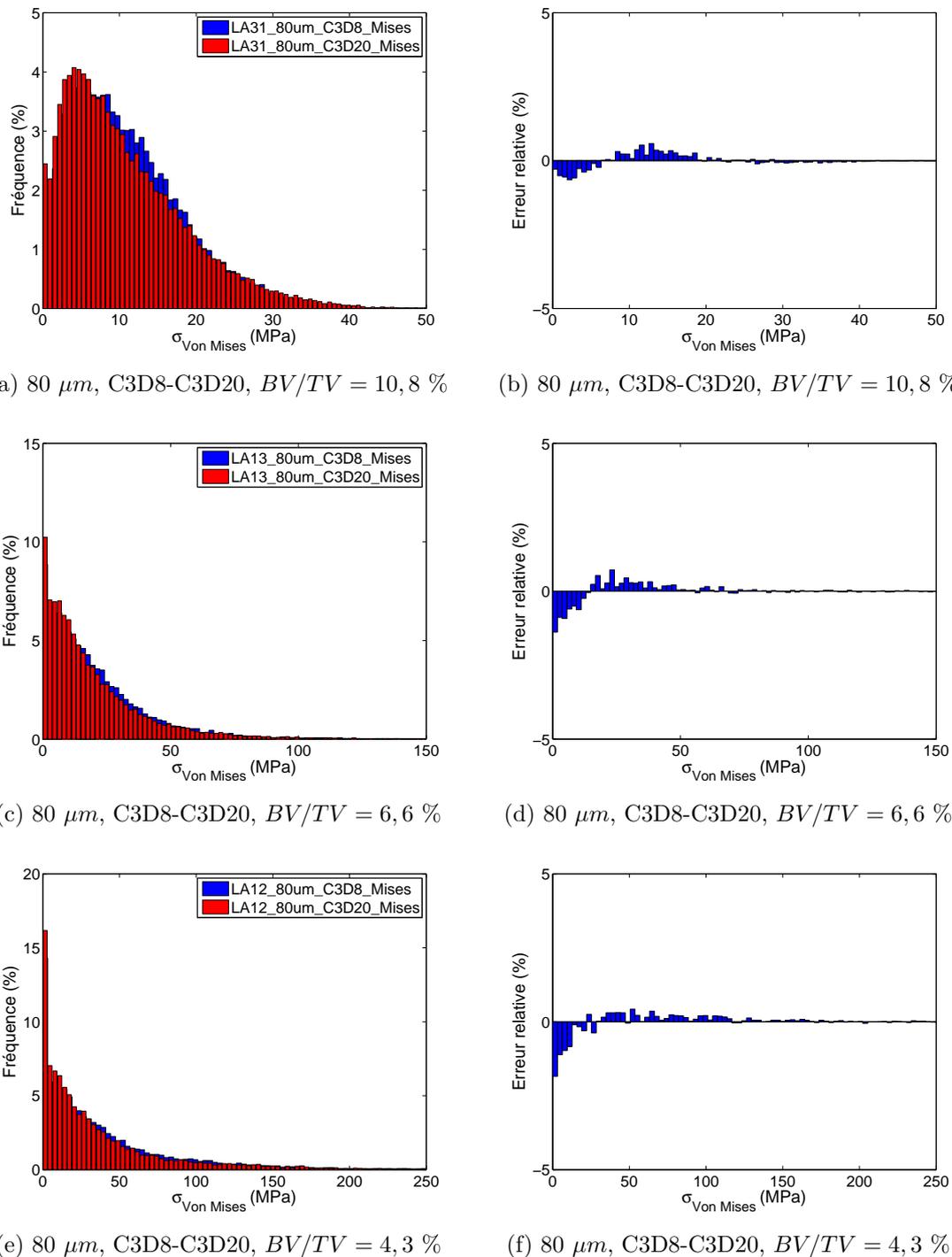


FIGURE 6.29: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 80 μm avec des éléments quadratiques (C3D8) (en bleu) par rapport aux modèles linéaires (C3D20) (en rouge) et différences relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

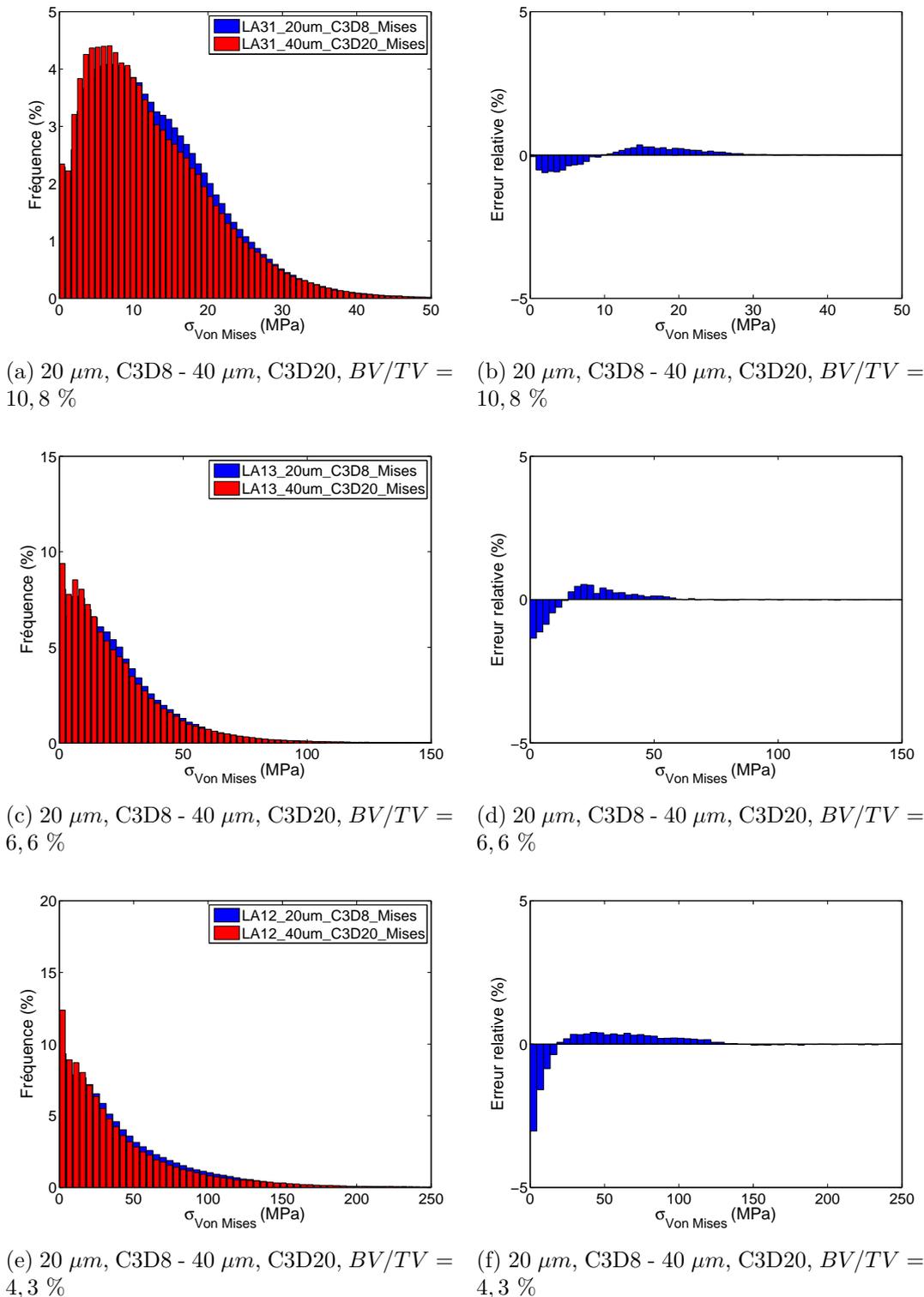
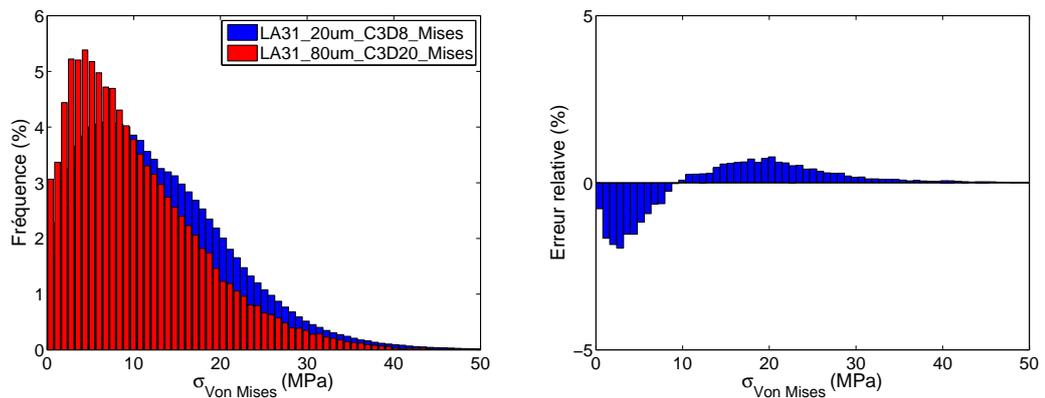
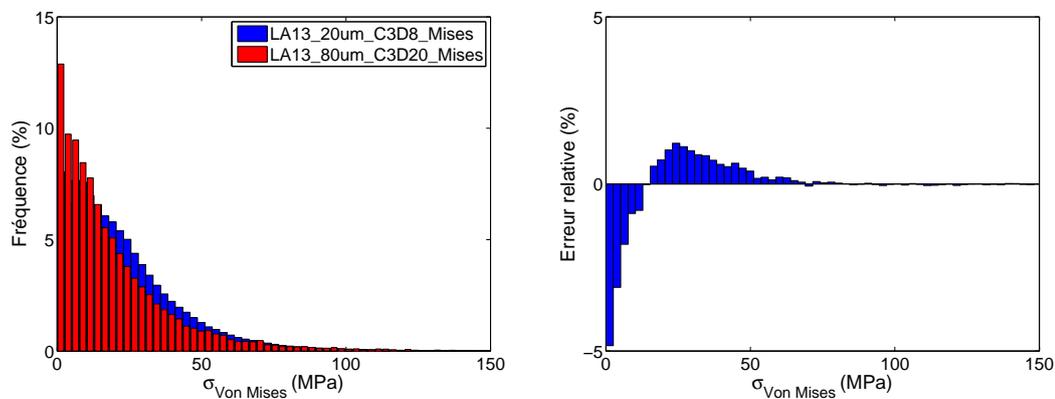


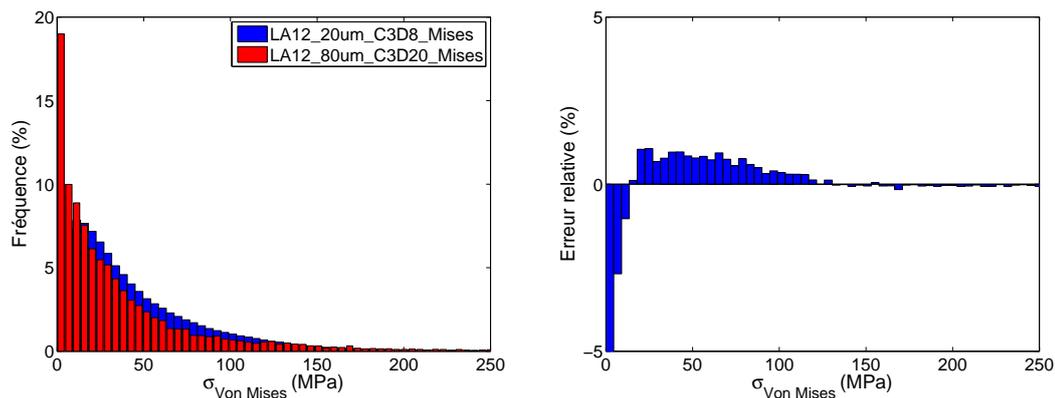
FIGURE 6.30: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 40 μm avec des éléments quadratiques (C3D20) (en rouge) par rapport aux modèles de référence (en rouge) et différences relatives correspondantes pour des échantillons :(a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).



(a) 20 μm , C3D8 - 80 μm , C3D20, $BV/TV = 10,8 \%$ (b) 20 μm , C3D8 - 80 μm , C3D20, $BV/TV = 10,8 \%$



(c) 20 μm , C3D8 - 80 μm , C3D20, $BV/TV = 6,6 \%$ (d) 20 μm , C3D8 - 80 μm , C3D20, $BV/TV = 6,6 \%$



(e) 20 μm , C3D8 - 80 μm , C3D20, $BV/TV = 4,3 \%$ (f) 20 μm , C3D8 - 80 μm , C3D20, $BV/TV = 4,3 \%$

FIGURE 6.31: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 80 μm avec des éléments quadratiques (C3D20) (en rouge) par rapport aux modèles de référence (en bleu) et différences relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

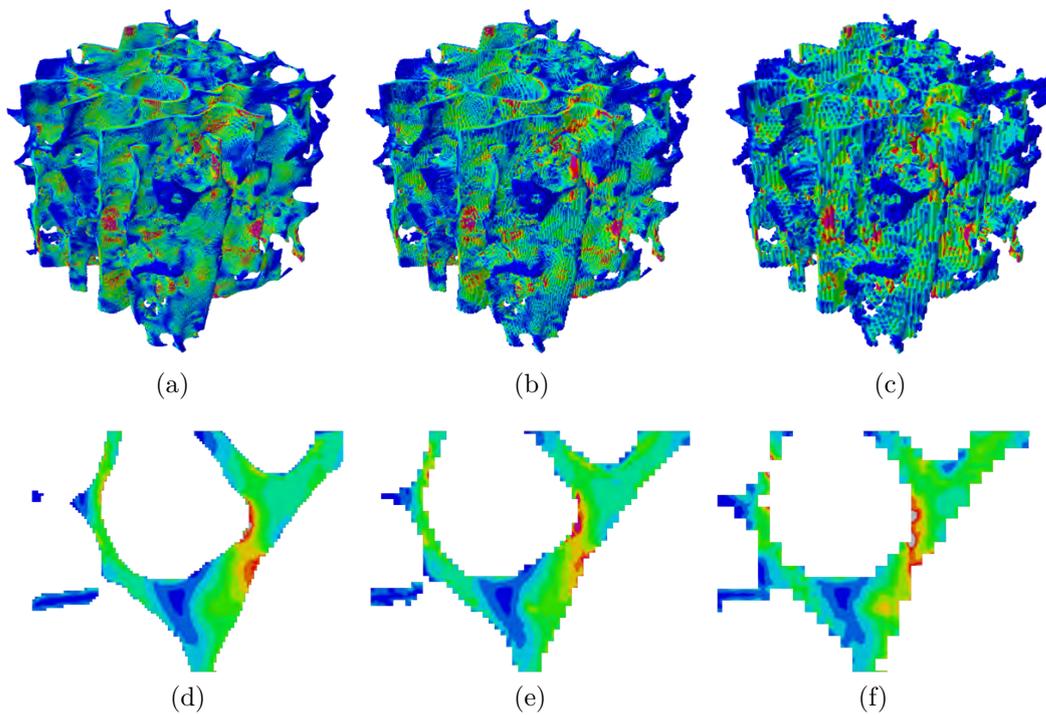


FIGURE 6.32: Exemple de répartitions tri-dimensionnelles des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) obtenues avec des éléments quadratiques ($C3D20$) en fonction la taille des éléments et détail dans une travée osseuse : (a) - (d) 20, (b) - (e) 40 et (c) - (f) 80 μm .

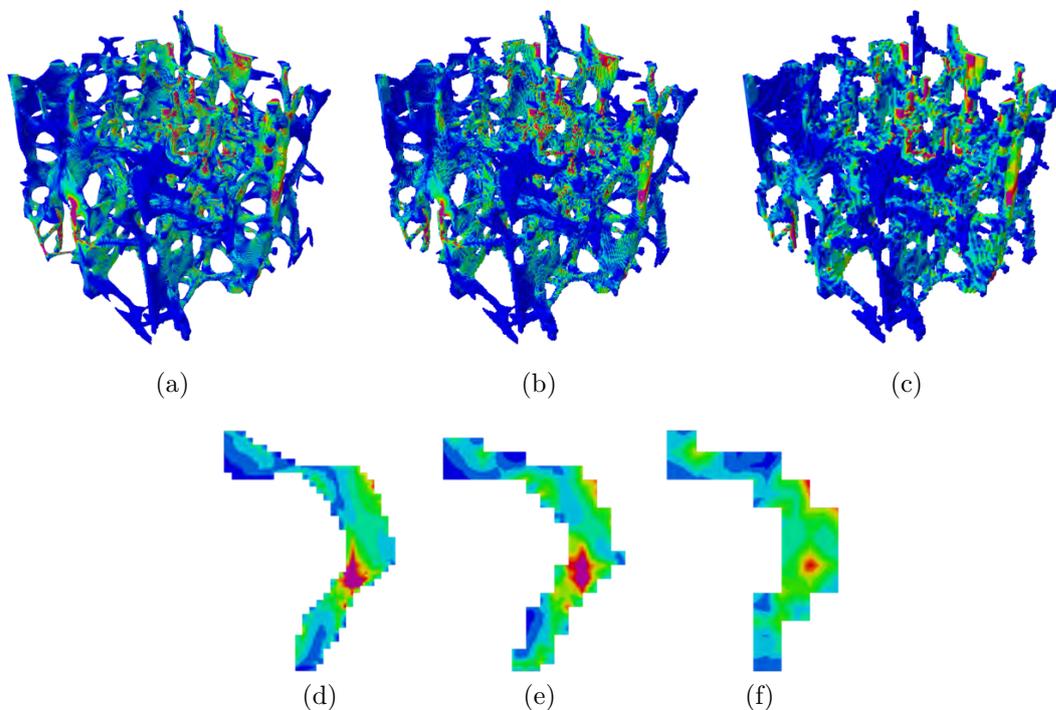


FIGURE 6.33: Exemple de répartitions tri-dimensionnelles des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,55 \%$) obtenues avec des éléments quadratiques ($C3D20$) en fonction la taille des éléments et détail dans une travée osseuse : (a) - (d) 20, (b) - (e) 40 et (c) - (f) 80 μm .

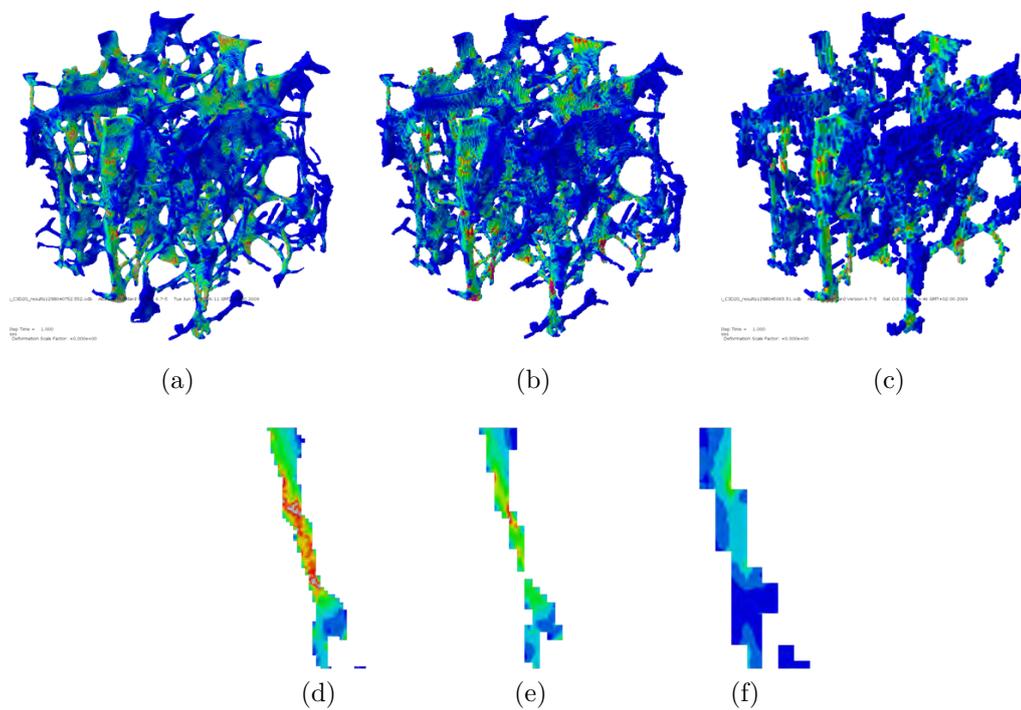
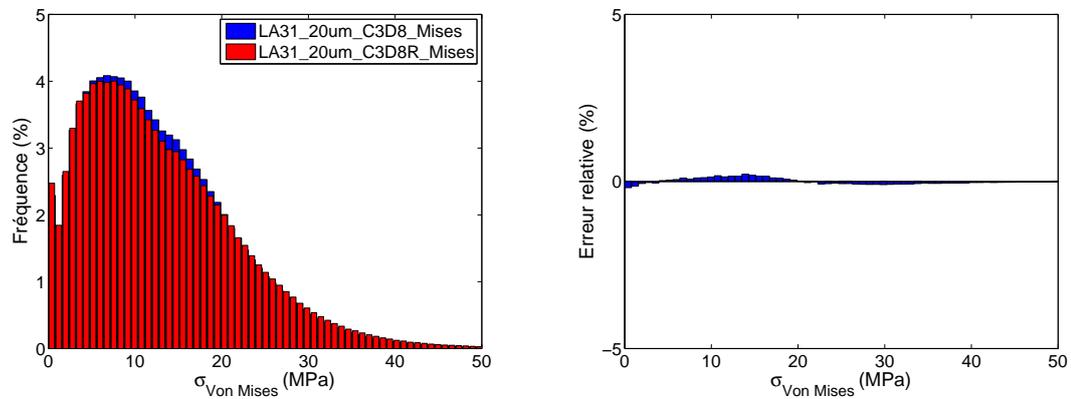


FIGURE 6.34: Exemple de répartitions tri-dimensionnelles des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 4,3\%$) obtenues avec des éléments quadratiques ($C3D20$) en fonction la taille des éléments et détail dans une travée osseuse : (a) - (d) 20, (b) - (e) 40 et (c) - (f) 80 μm .

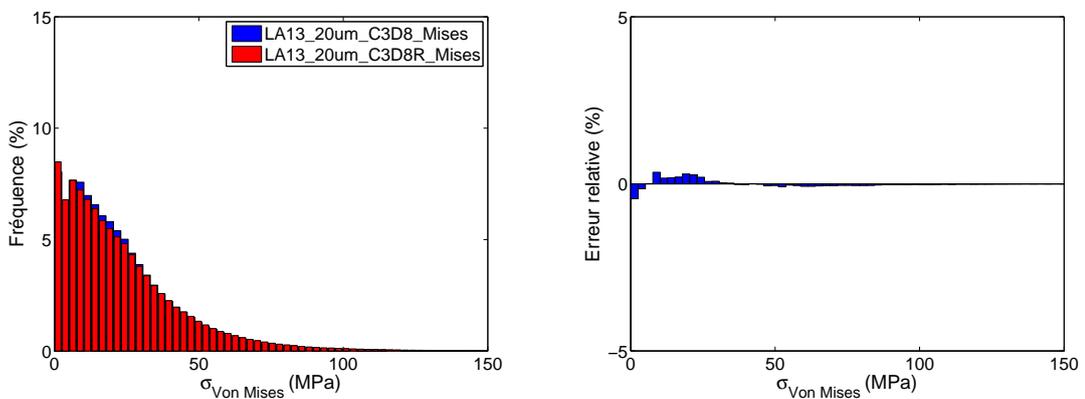
Influence des éléments réduits

Selon la résolution, l'utilisation d'éléments linéaires à intégration réduite (*C3D8R*) entraîne des modifications plus ou moins importantes dans l'évaluation des champs de contraintes appliqués au tissu osseux. Pour une taille d'éléments de $20 \mu m$, quel que soit le volume trabéculaire osseux, l'utilisation d'éléments réduits ne modifie pas de façon majeure la distribution des contraintes (Fig. 6.35). Les contraintes sont légèrement sous-estimées. Avec des éléments de $40 \mu m$, les modifications de la distribution des contraintes sont importantes par rapport aux éléments linéaires de même taille (Fig. 6.36). Les contraintes basses ($\sigma < \sigma_1$) et élevées ($\sigma > \sigma_2$) sont sur-estimées au détriment des contraintes moyennes ($\sigma_1 < \sigma < \sigma_2$). Ce phénomène s'amplifie lorsque le *BV/TV* diminue. À $80 \mu m$, les erreurs relatives suivent le même profil qu'à $40 \mu m$ mais sont en moyenne deux fois supérieures. La surestimation des contraintes basses peut dépasser les 5 % et les contraintes moyennes sont sous-estimées de 1 à 3 %. Si l'on compare les distributions des contraintes au modèle de référence, on constate que l'utilisation d'éléments réduits conduit à une erreur relative du même ordre de grandeur que pour des éléments non-réduits deux fois plus grands. Ainsi, un modèle réduit de $40 \mu m$ donne une erreur relative de l'ordre de celle observée pour des éléments non-réduits de $80 \mu m$ (Fig. 6.38b-6.39b, 6.38d-6.39d et 6.38f-6.39f). Avec des éléments réduits de $80 \mu m$, les champs de contraintes sont fortement sous-évalués par rapport au modèle de référence.

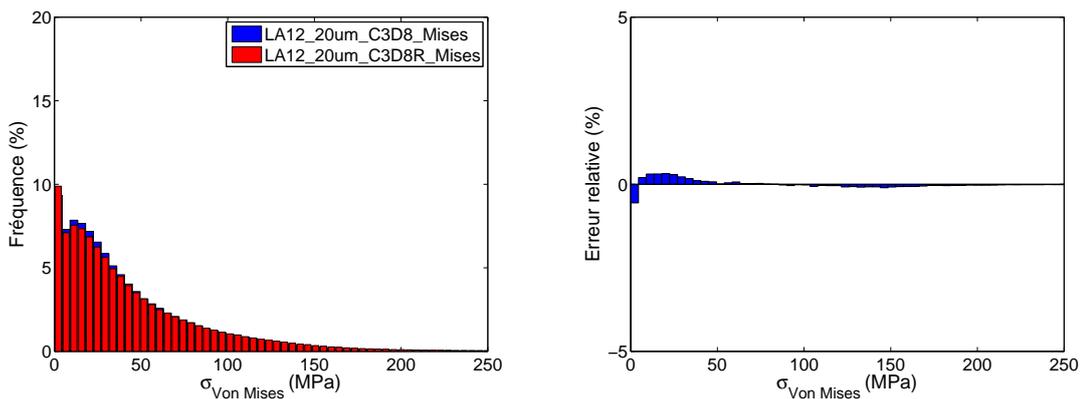
Si l'on s'intéresse à la répartition des contraintes au niveau des zones de concentration de contraintes, on observe des différences même avec une taille d'éléments de $20 \mu m$. En effet, même si la répartition des contraintes est bien respectée, celles-ci sont nettement sous-évaluées lorsque l'épaisseur des travées est inférieure à $160 \mu m$ (Fig. 6.41d et 6.42d). À $40 \mu m$, les contraintes sont sous-évaluées même pour les travées les plus épaisses (Fig. 6.40e). Plus l'épaisseur des travées diminue, moins la répartition des contraintes est fidèle au modèle de référence. Les contraintes sont fortement sous-évaluées et leur répartition est lissées (Fig. 6.41e et 6.42e). Avec des éléments réduits de $80 \mu m$, au niveau de la répartition des contraintes, de nombreuses zones sont sous-estimées (Fig. 6.40c, 6.41c et 6.42c). Les modifications de la microarchitecture (pertes de connectivité, épaississement des travées) modifient fortement les champs de contraintes. Ainsi, dans les modèles à faible *BV/TV* ($< 8 \%$), seules quelques travées semblent être sollicitées (Fig. 6.41c et 6.42c). Pour les travées les plus fines, si elle n'ont pas disparu du fait de la perte de résolution, elles sont généralement épaissies et leur niveau de sollicitation est quasiment homogène (Fig. 6.41f et 6.42f). On ne retrouve plus, dans ces travées, les zones de concentrations de contraintes présentes dans le modèle de référence.



(a) 20 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$ (b) 20 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$



(c) 20 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$ (d) 20 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$



(e) 20 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$ (f) 20 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$

FIGURE 6.35: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 20 μm avec des éléments réduits (C3D8R) (en bleu) par rapport aux modèles linéaires (C3D8) (en rouge) et erreurs relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

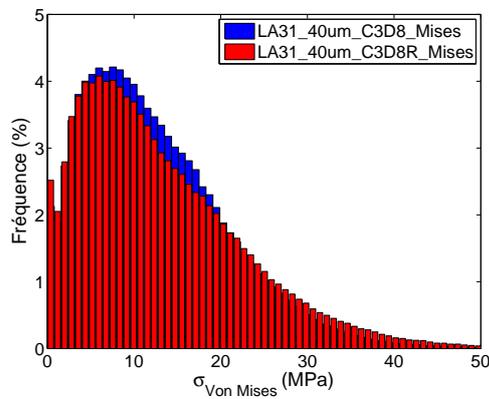
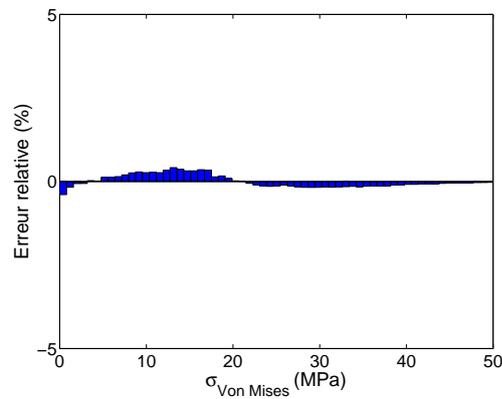
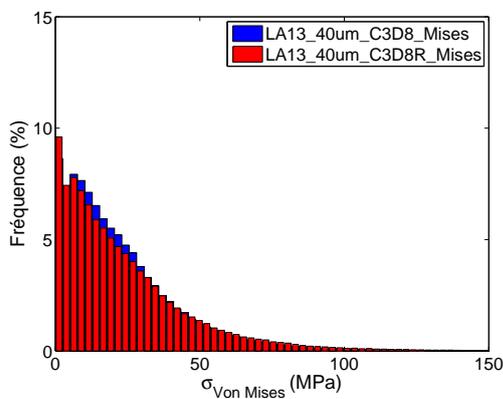
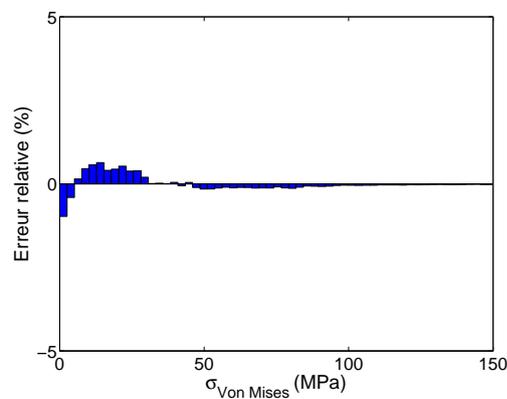
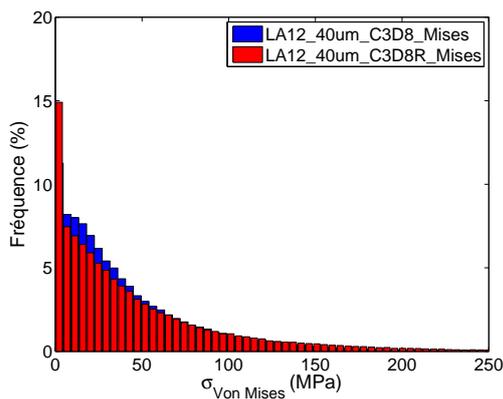
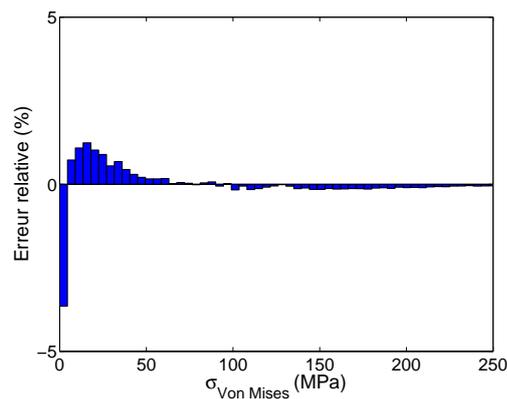
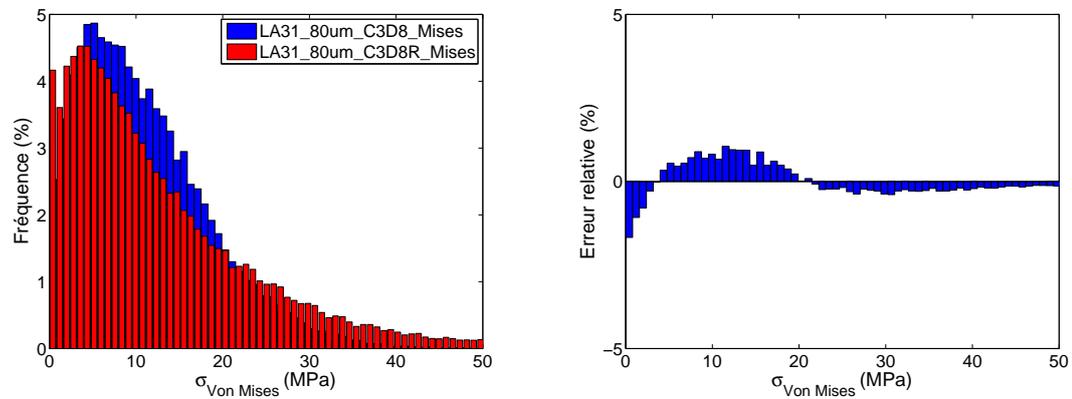
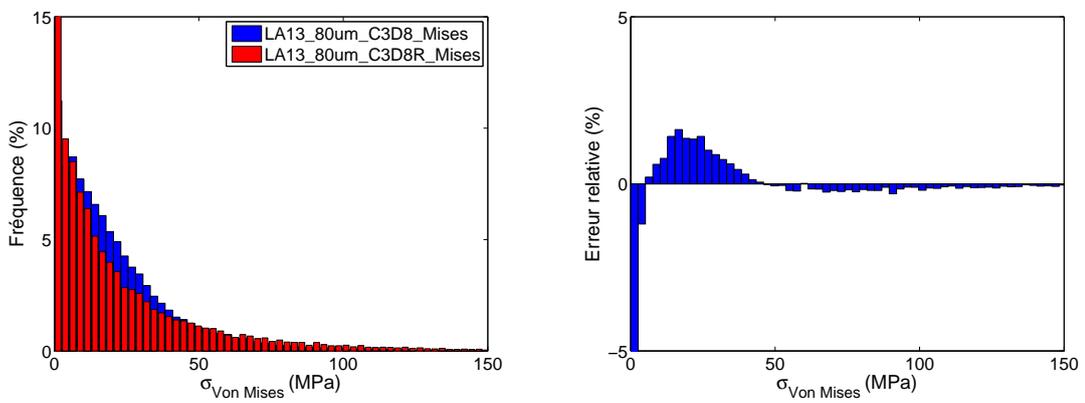
(a) 40 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$ (b) 40 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$ (c) 40 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$ (d) 40 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$ (e) 40 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$ (f) 40 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$

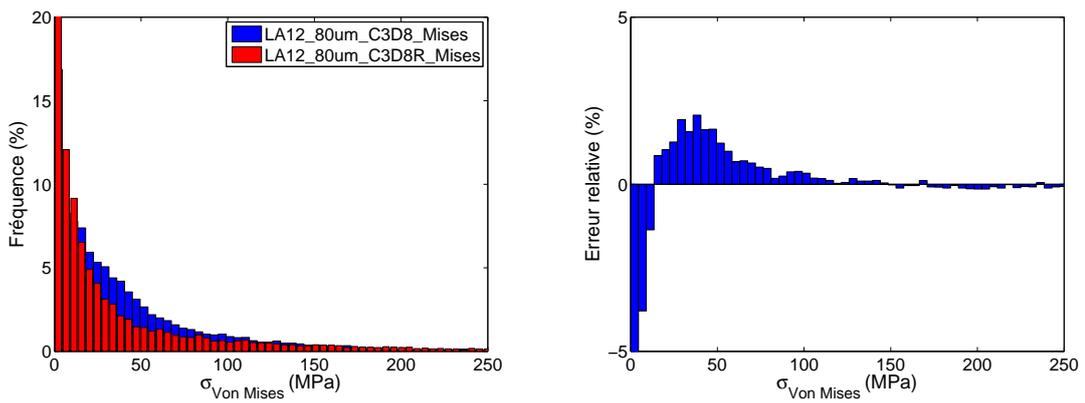
FIGURE 6.36: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 40 μm avec des éléments réduits (C3D8R) (en bleu) par rapport aux modèles linéaires (C3D8) (en rouge) et erreurs relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).



(a) 80 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$ (b) 80 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$



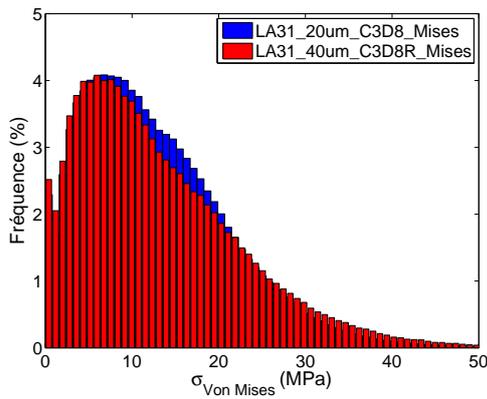
(c) 80 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$ (d) 80 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$



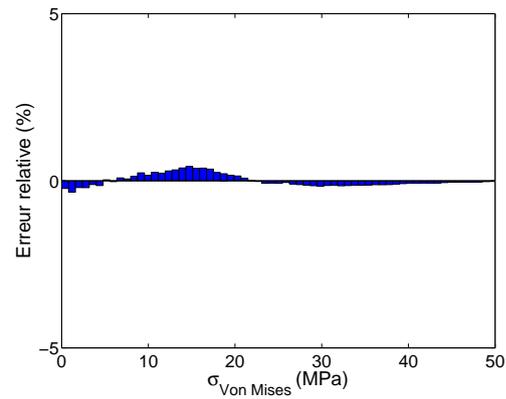
(e) 80 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$ (f) 80 μm , C3D8-C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$

FIGURE 6.37: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à 80 μm avec des éléments réduits (C3D8R) (en bleu) par rapport aux modèles de référence (20 μm , C3D8) (en rouge) et erreurs relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

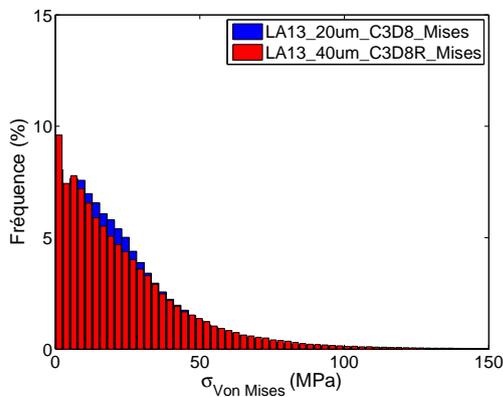




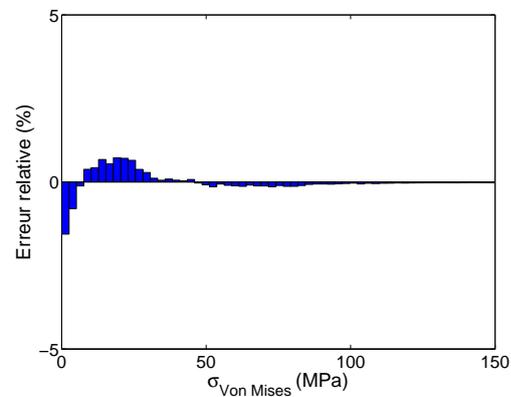
(a) $20 \mu\text{m}$, C3D8- $40 \mu\text{m}$, C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$



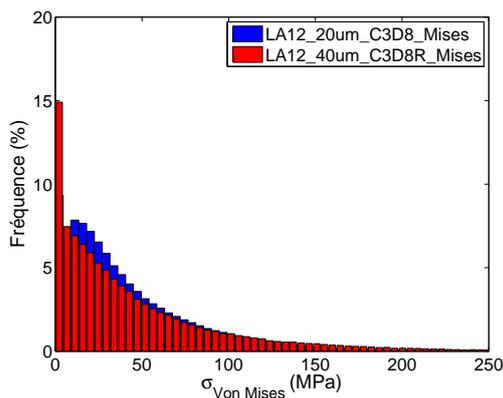
(b) $20 \mu\text{m}$, C3D8- $40 \mu\text{m}$, C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$



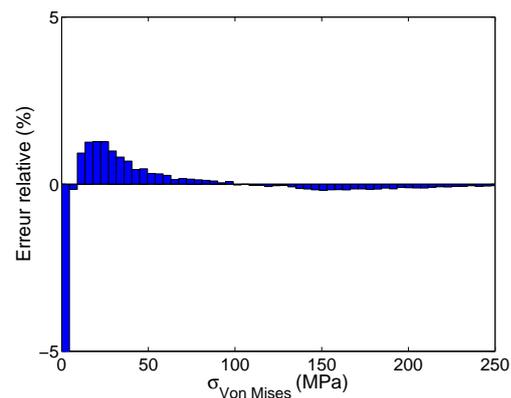
(c) $20 \mu\text{m}$, C3D8- $40 \mu\text{m}$, C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$



(d) $20 \mu\text{m}$, C3D8- $40 \mu\text{m}$, C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$

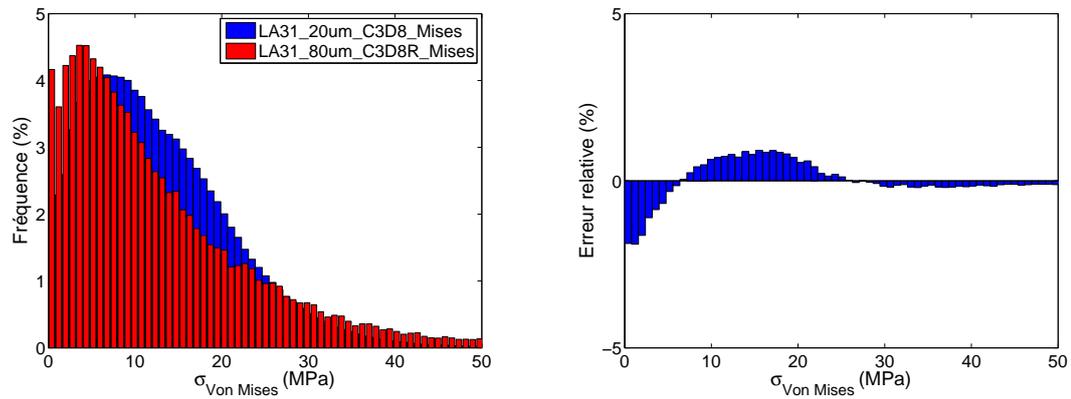


(e) $20 \mu\text{m}$, C3D8- $40 \mu\text{m}$, C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$

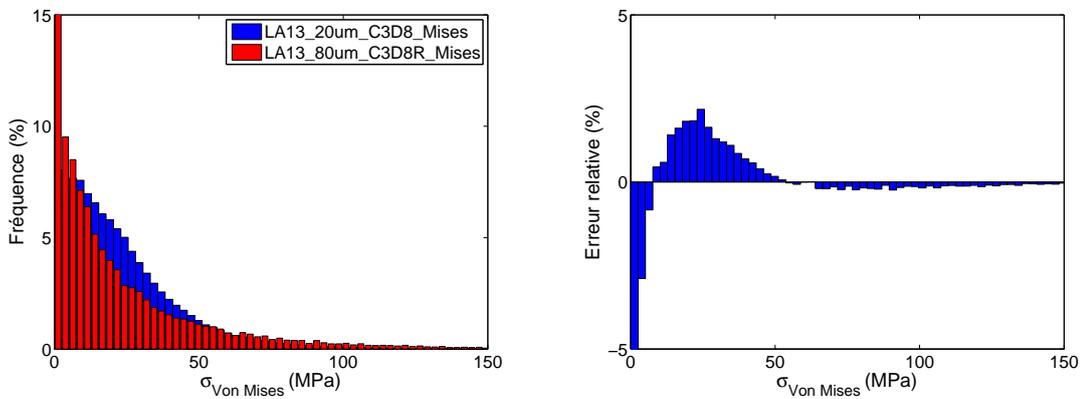


(f) $20 \mu\text{m}$, C3D8- $40 \mu\text{m}$, C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$

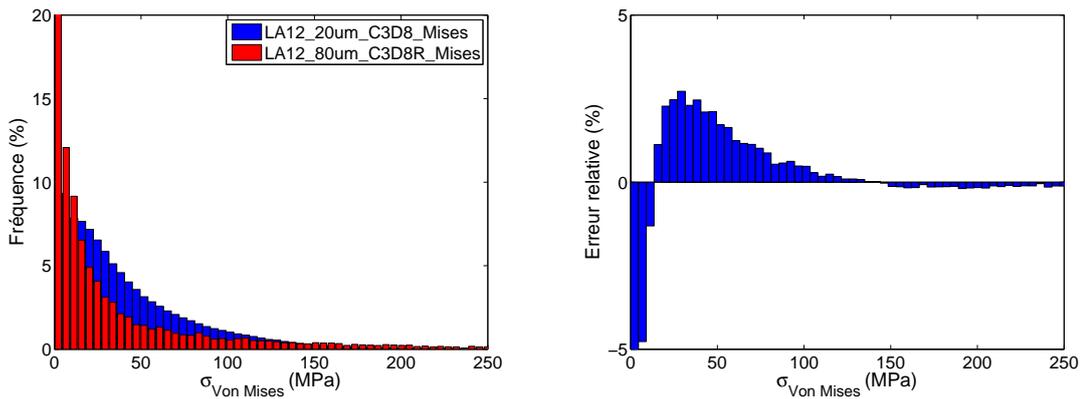
FIGURE 6.38: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à $20 \mu\text{m}$ avec des éléments réduits (C3D8R) (en bleu) par rapport aux modèles de référence ($20 \mu\text{m}$, C3D8) (en rouge) et erreurs relatives correspondantes pour des échantillons :(a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).



(a) $20 \mu m$, C3D8-80 μm , C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$ (b) $20 \mu m$, C3D8-80 μm , C3D8R, $BV/TV = 10,8 \%$



(c) $20 \mu m$, C3D8-80 μm , C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$ (d) $20 \mu m$, C3D8-80 μm , C3D8R, $BV/TV = 6,6 \%$



(e) $20 \mu m$, C3D8-80 μm , C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$ (f) $20 \mu m$, C3D8-80 μm , C3D8R, $BV/TV = 4,3 \%$

FIGURE 6.39: Comparaison des distributions des contraintes équivalentes de Von Mises calculées à $80 \mu m$ avec des éléments réduits (C3D8R) (en bleu) par rapport aux modèles de référence ($20 \mu m$, C3D8) (en rouge) et erreurs relatives correspondantes pour des échantillons : (a)-(b) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (c)-(d) de densité moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$) et (e)-(f) de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$).

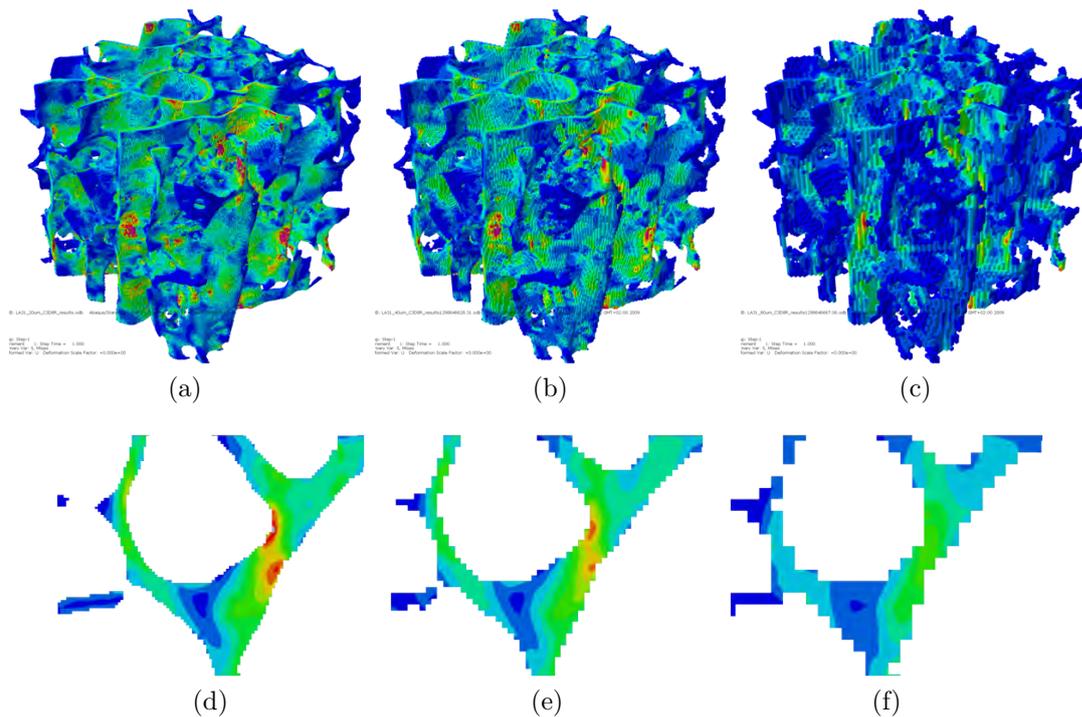


FIGURE 6.40: Exemple de répartitions tri-dimensionnelles des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) obtenues avec des éléments réduits en fonction de la taille des éléments et détail dans une travée osseuse : (a) - (d) 20, (b) - (e) 40 et (c) - (f) 80 μm .

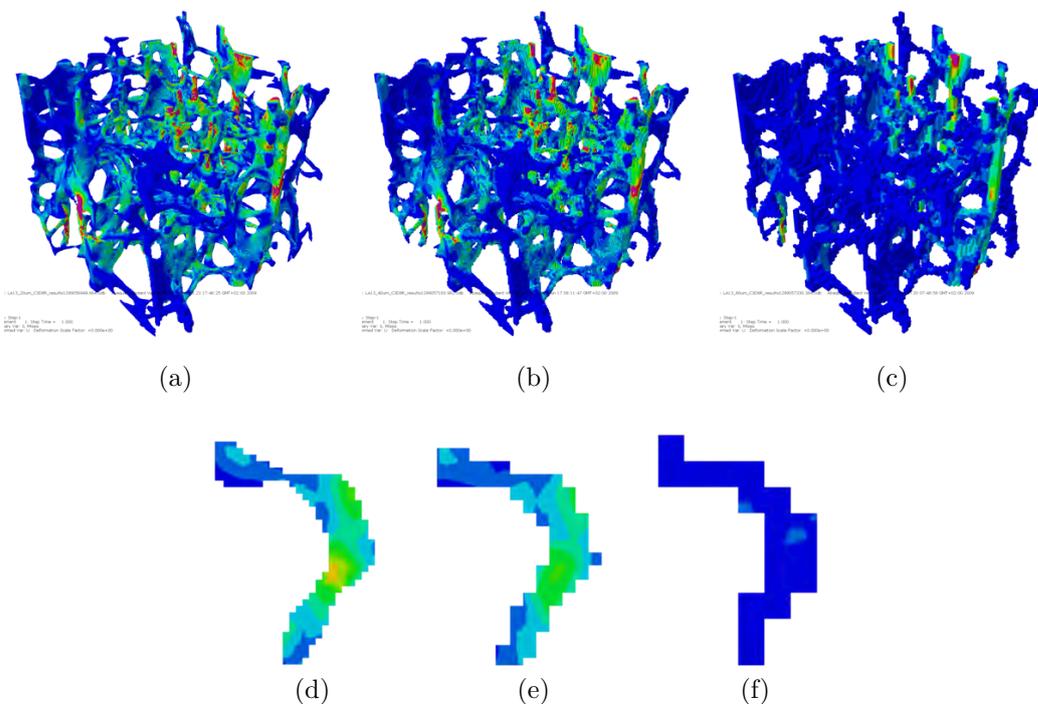


FIGURE 6.41: Exemple de répartitions tri-dimensionnelles des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon densité moyenne ($BV/TV = 6,55 \%$) obtenues avec des éléments réduits en fonction de la taille des éléments et détail dans une travée osseuse : (a) - (d) 20, (b) - (e) 40 et (c) - (f) 80 μm .

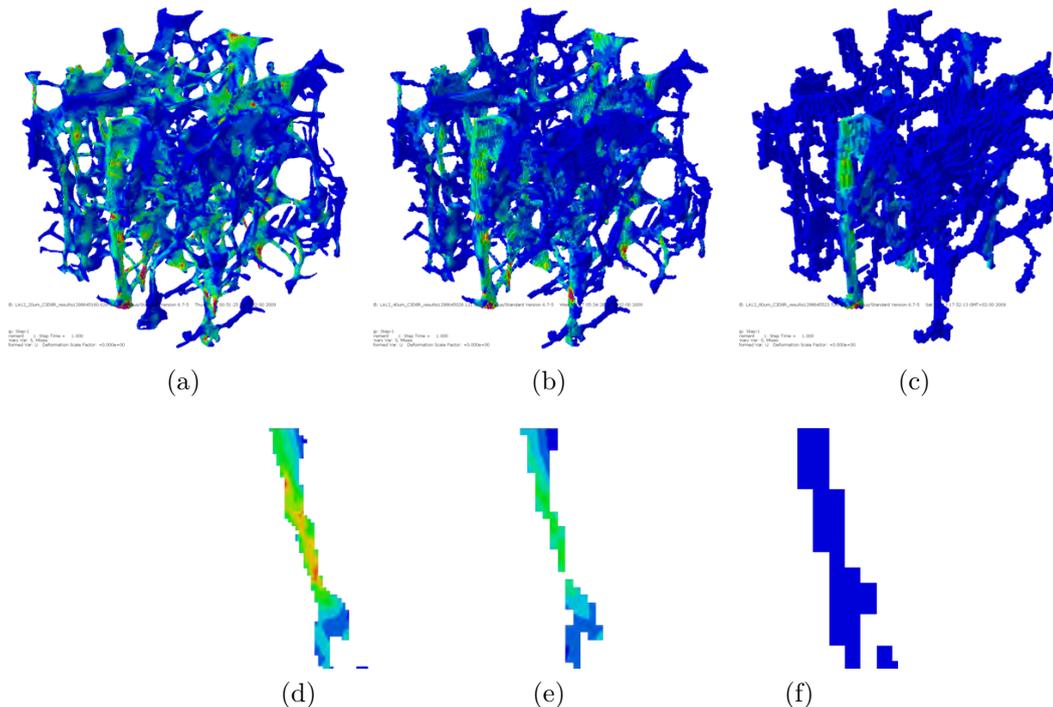


FIGURE 6.42: Exemple de répartitions tri-dimensionnelles des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$) obtenues avec des éléments réduits en fonction de la taille des éléments et détail dans une travée osseuse : (a) - (d) 20, (b) - (e) 40 et (c) - (f) 80 μm .

Rôle de l'hétérogénéité de la minéralisation

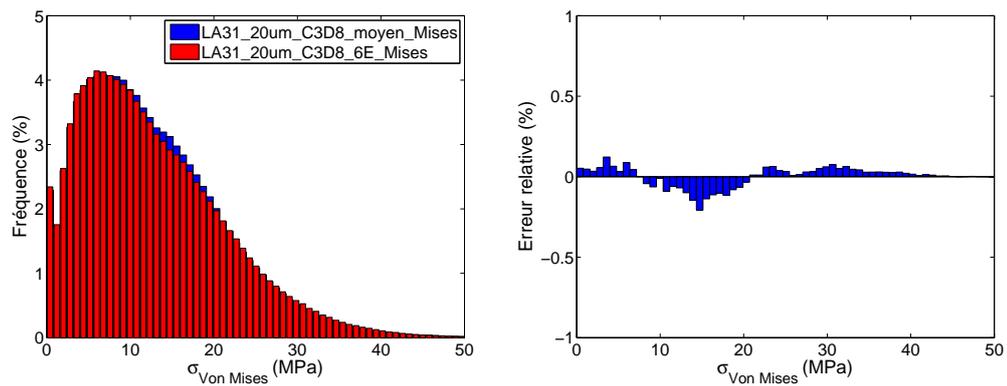
Pour les trois échantillons présentés ci-après, les valeurs du DMB et les modules élastiques correspondants sont présentés dans le tableau 6.3. Les valeurs minimales et maximales du DMB (DMB_{min} et DMB_{max}) ont été mesurées sur des microradiographies effectuées dans des échantillons adjacents à ceux analysés ici.

Les erreurs relatives dans la distribution des contraintes de Von Mises entre les modèles homogènes et les modèles intégrant des propriétés mécaniques hétérogènes sont faibles et ne dépassent pas 0,5 % (Fig. 6.43b, 6.44b et 6.45b). Le profil des erreurs relatives est similaire à ceux observés précédemment. Dans le modèle hétérogène, les contraintes moyennes ($\sigma_1 < x < \sigma_2$) sont sous-estimées en faveur des contraintes les plus basses, ($x < \sigma_1$). On observe également une plus grande proportion des contraintes élevées ($x > \sigma_2$). Cette tendance est plus marquée dans le cas de travées en formes de poutres épaisses (échantillon de densité moyenne) (Fig. 6.44b) ou de plaques (échantillon dense) (Fig. 6.43b) que dans le cas de travées fines en forme de poutres (échantillon de faible densité) (Fig. 6.45b). Les différences majeures se retrouvent dans la répartition des champs de contraintes (Fig. 6.46, 6.47 et 6.48). Bien que la répartition globale des contraintes ne semble pas être affectée par la prise en compte de l'hétérogénéité de la minéralisation, localement, l'on observe de fortes variations. Selon la morphologie des travées et le DMB du tissu osseux, la prise en compte de l'hétérogénéité de la minéralisation conduit soit à une augmentation, soit à une diminution du niveau de sollicitation du tissu osseux dans les zones de concentration de contraintes. Ainsi, lorsque les travées sont plutôt épaisses et que le DMB est supérieur à la moyenne, on observe une augmentation

Volume osseux	Élevée ($BV/TV = 10,8 \%$)	Moyenne ($BV/TV = 6,6 \%$)	Faible ($BV/TV = 4,3 \%$)
$DMB1 = DMB_{min}$	0,80	0,70	0,76
Module n°1	14,3	12,9	13,7
$DMB2$	0,89	0,83	0,86
Module n°2	16,0	15,3	15,6
$DMB3$	0,98	0,96	0,96
Module n°3	17,7	17,7	17,5
$DMB4$	1,07	1,09	1,07
Module n°4	19,3	20,0	19,3
$DMB5$	1,16	1,22	1,17
Module n°5	21,0	22,4	21,2
$DMB6$	1,25	1,35	1,27
Module n°6	22,6	24,8	23,1
$DMB7 = DMB_{max}$	1,34	1,48	1,37
DMB moyen	1,03	1,03	1,01
Module moyen	18,2	18,9	17,4
Coefficient de variation	0,17	0,24	0,20

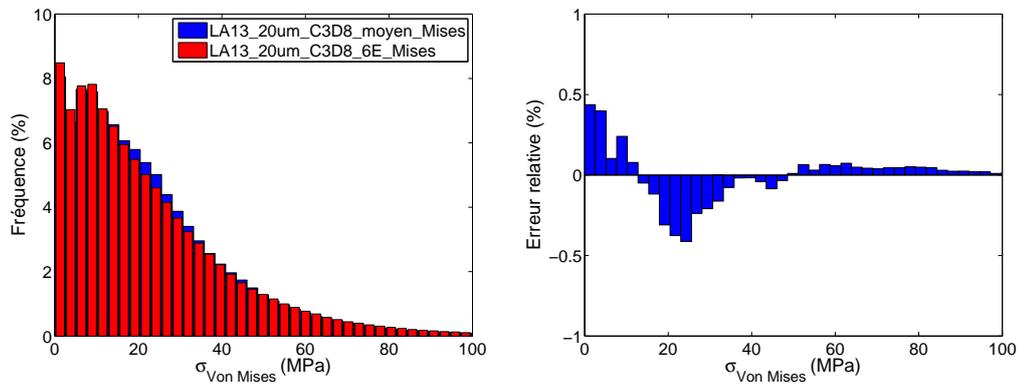
TABLE 6.3: Évolution du DMB (en $g.cm^{-3}$) et du module élastique (en GPa) du tissu osseux pour les trois échantillons analysés. Le module de Young a été calculé à partir de la relation déterminée par nanoindentation au chapitre 4.

du niveau de contrainte dans le tissu osseux par rapport au modèle homogène. Dans le cas contraire (travées fines et/ou DMB localement inférieur au DMB tissulaire moyen) les contraintes sont généralement sous-évaluées.



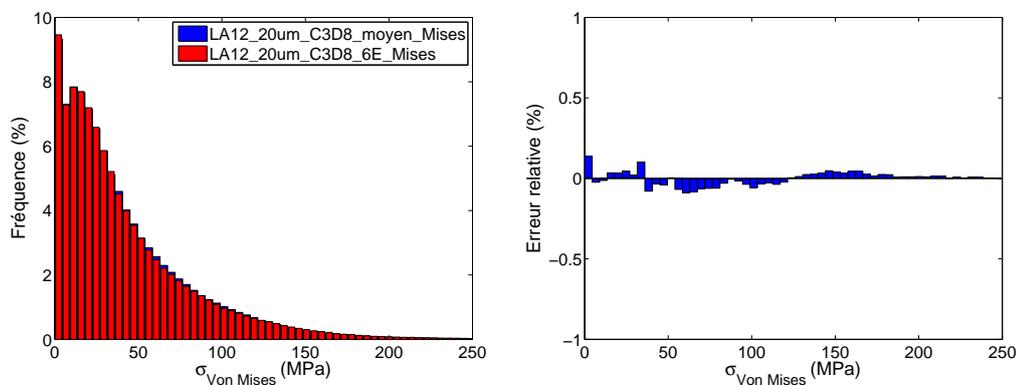
(a) 20 μm , C3D8, homogène - hétérogène (b) 20 μm , C3D8, homogène - hétérogène

FIGURE 6.43: (a) Distributions des contraintes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8 \%$) calculées à 20 μm avec un modèle homogène (en bleu) et un modèle hétérogène (en rouge). (b) Erreurs relatives correspondantes.



(a) 20 μm , C3D8, homogène - hétérogène (b) 20 μm , C3D8, homogène - hétérogène

FIGURE 6.44: (a) Distributions des contraintes de Von Mises dans un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,55 \%$) calculées à 20 μm avec un modèle homogène (en bleu) et un modèle hétérogène (en rouge). (b) Erreurs relatives correspondantes.



(a) 20 μm , C3D8, homogène - hétérogène (b) 20 μm , C3D8, homogène - hétérogène

FIGURE 6.45: (a) Distributions des contraintes de Von Mises dans un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3 \%$) calculées à 20 μm avec un modèle homogène (en bleu) et un modèle hétérogène (en rouge). (b) Erreurs relatives correspondantes.

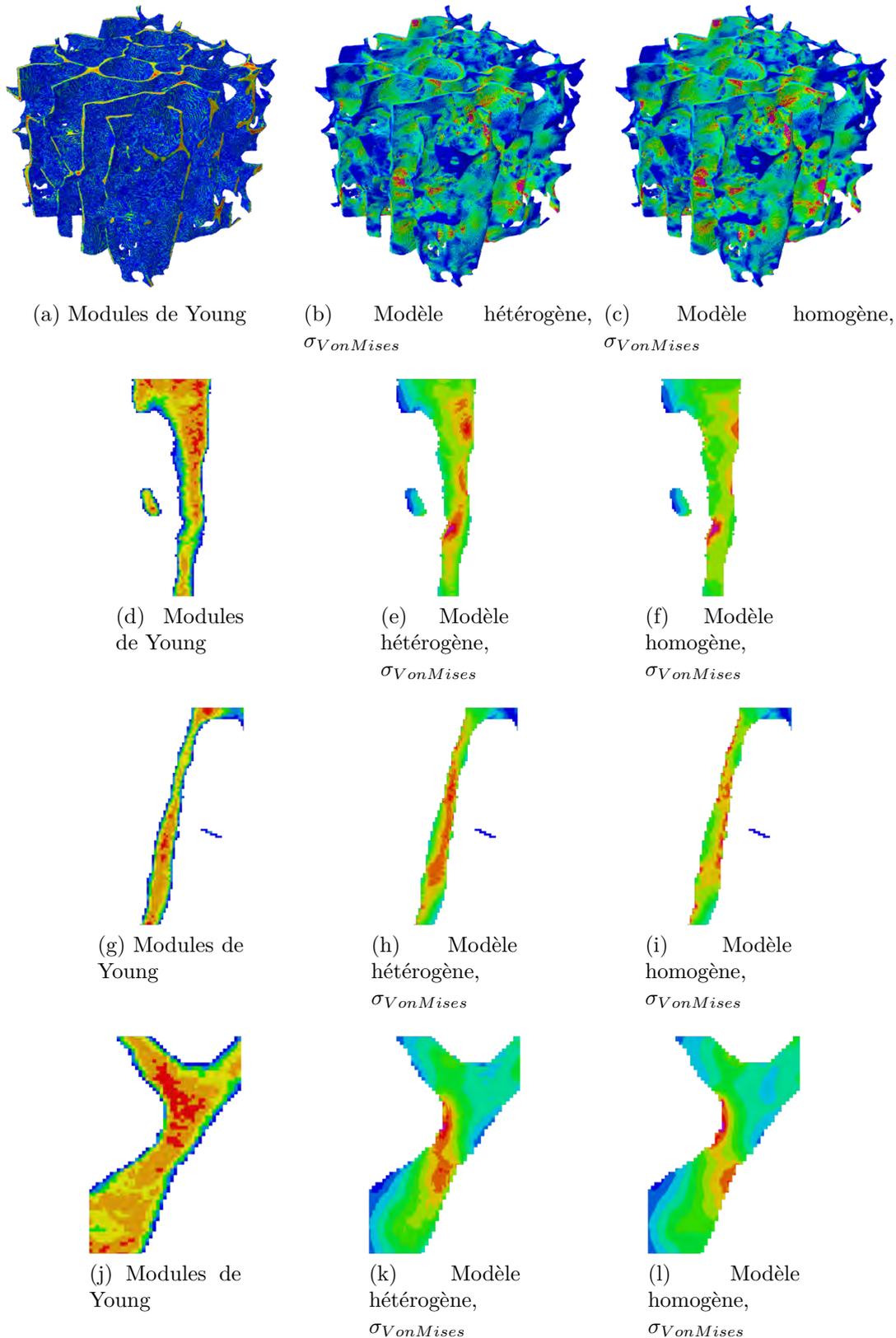


FIGURE 6.46: Influence de l'intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation sur la répartition des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon dense ($BV/TV = 10,8\%$). (a), (d), (g) et (j) : distribution des modules de Young dans le tissu osseux du modèle hétérogène. Le coefficient de variation du module élastique est $COV = 13\%$. (b), (e), (h) et (k) : contraintes de Von Mises dans le modèle hétérogène. (c), (f), (i) et (l) : contrainte de Von Mises dans le modèle homogène correspondant.

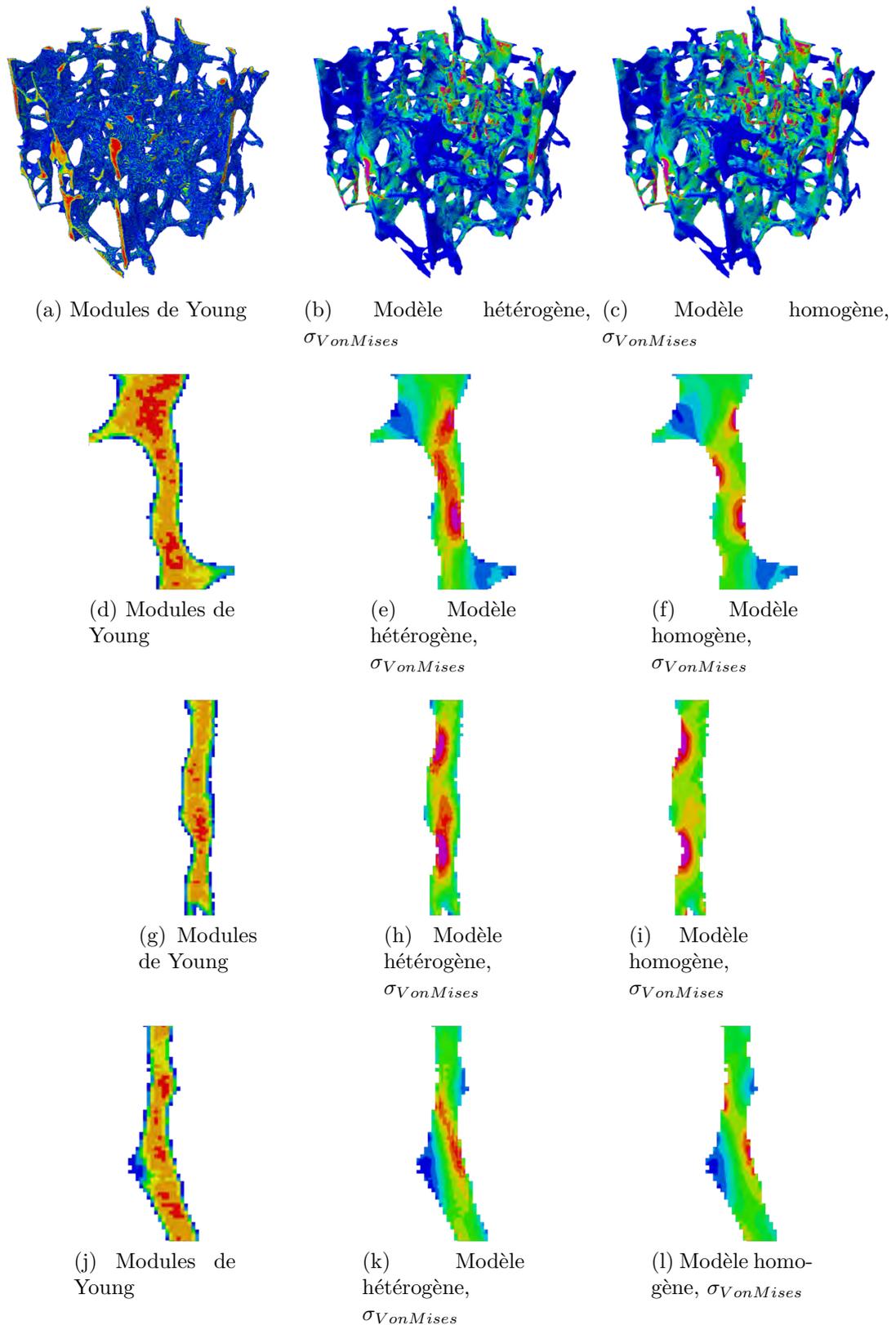


FIGURE 6.47: Influence de l'intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation sur la répartition des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de densité moyenne ($BV/TV = 6,6\%$). (a), (d), (g) et (j) : distribution des modules de Young dans le tissu osseux du modèle hétérogène. Le coefficient de variation du module élastique est $COV = 13\%$. (b), (e), (h) et (k) : contraintes de Von Mises dans le modèle hétérogène. (c), (f), (i) et (l) : contrainte de Von Mises dans le modèle homogène correspondant.

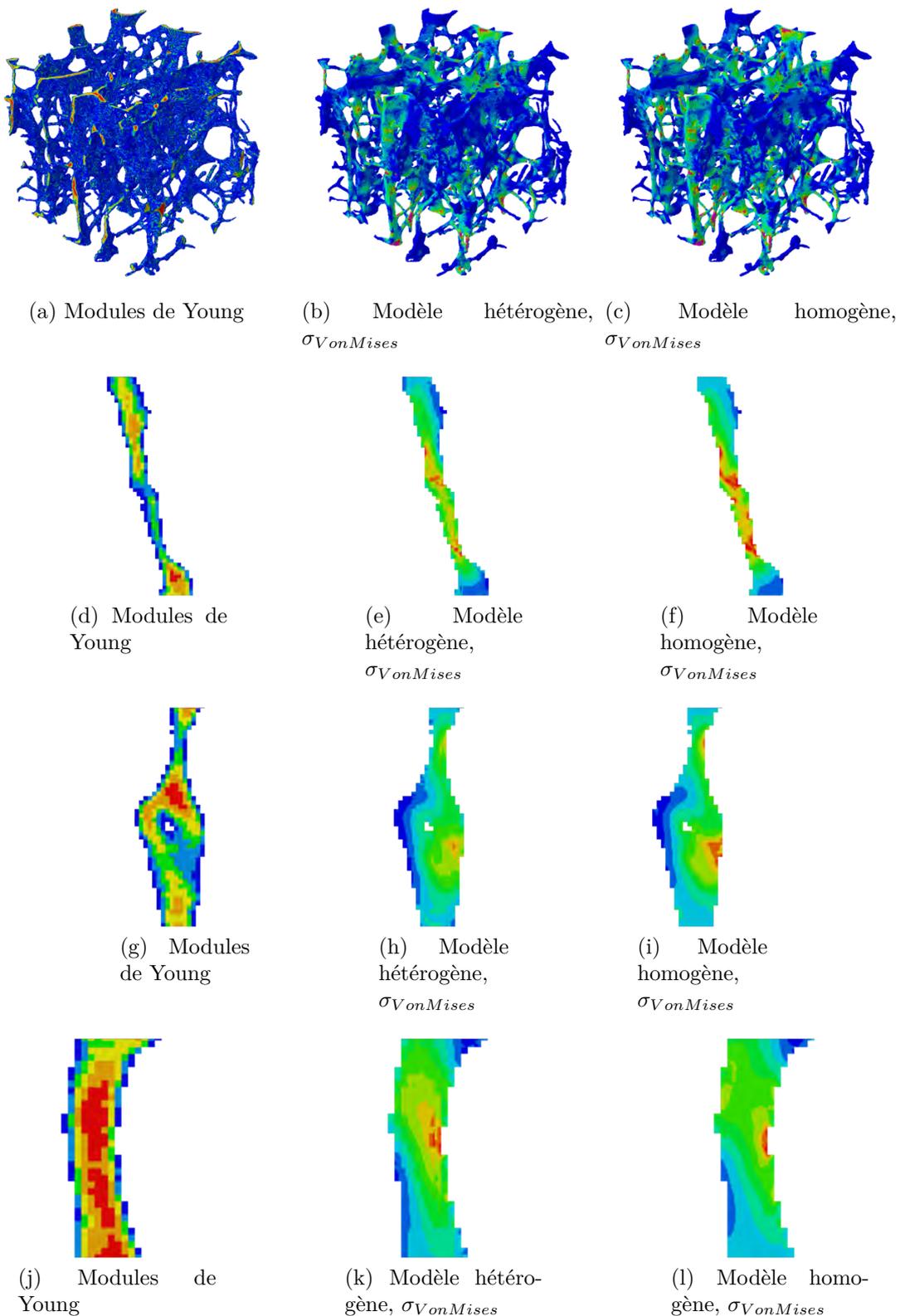


FIGURE 6.48: Influence de l'intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation sur la répartition des contraintes équivalentes de Von Mises dans un échantillon de faible densité ($BV/TV = 4,3\%$). (a), (d), (g) et (j) : distribution des modules de Young dans le tissu osseux du modèle hétérogène. Le coefficient de variation du module élastique est $COV = 13\%$. (b), (e), (h) et (k) : contraintes de Von Mises dans le modèle hétérogène. (c), (f), (i) et (l) : contrainte de Von Mises dans le modèle homogène correspondant.

6.3 Discussion et Analyse

L'objectif de cette étude a été de déterminer l'influence des paramètres de la modélisation FEA lors de la caractérisation du comportement élastique de l'os trabéculaire vertébral de faible densité volumique ($BV/TV < 15\%$).

6.3.1 Acquisition de la microarchitecture et méthode de sous-échantillonnage

La microarchitecture des échantillons a été acquise par tomographie haute résolution avec une taille de voxel de $20\ \mu m$. Le sous-échantillonnage a été réalisé par post-traitement des images à $20\ \mu m$ pour limiter le nombre d'acquisitions et ainsi diminuer les risques de détérioration des échantillons par les rayons X. En effet, l'exposition prolongée d'un échantillon de tissu osseux au rayonnement X peut avoir des effets délétères sur le collagène, ce qui peut entraîner une diminution importante des propriétés mécaniques de l'os [23]. Ceci aurait été pénalisant pour la caractérisation mécanique des échantillons.

Sous-échantillonnage des images

Cette méthode de sous-échantillonnage pourrait représenter une limite à notre étude puisque les images obtenues de cette manière sont généralement de meilleure qualité que celles obtenues par mesure directe (meilleur contraste, contours plus nets). En effet, il a été montré que les images obtenues par scanner périphérique à haute résolution (HR-pQCT) ou d'autres systèmes d'imagerie médicale ne pouvaient pas être recréées en sous-échantillonnant des images à haute résolution. Ainsi, les paramètres architecturaux mesurés après sous-échantillonnage d'images à haute résolution sont généralement différents de ceux mesurés sur des images scannées à basse résolution [212]. Même si les prédictions réalisées à partir de modèles éléments finis construits à partir d'images de scanner périphérique sont généralement bien corrélées aux valeurs calculées à partir de modèles sous-échantillonnés, les valeurs absolues sont généralement différentes [330]. Malgré ces différences, le sous-échantillonnage a été utilisé pour pouvoir obtenir des valeurs comparatives entre les modèles construits aux résolutions cliniques et les modèles réalisés à des résolutions supérieures. Ces comparaisons ont également pour objectif d'étudier l'influence du type d'éléments utilisés pour construire de tels modèles.

Bien que nous ayons analysé uniquement des échantillons osseux ne provenant pas de sites anatomiques périphériques, les fractions volumiques et la microarchitecture de nos échantillons peuvent correspondre à celles observées dans les radius et tibias distaux dans le cas de patients ostéoporotiques [253, 211]. De plus, bien que de telles résolutions ne soient pas encore accessibles sur les sites non-périphériques, les technologies d'imagerie étant en constante évolution, ces résolutions pourraient être atteintes *in vivo* dans un avenir proche.

Seuillage

La méthode de seuillage est également un point crucial lors de l'analyse d'images tomographiques. En effet, de faibles variations du seuil de niveau de gris pour segmenter le tissu osseux peuvent entraîner de fortes variations dans la morphologie de l'os trabéculaire (BV/TV , $Tb.Th$, $Tb.N$, $Tb.Sp$, SMI , perte de connectivité trabéculaire...). Généralement, une diminution de la résolution lors de l'acquisition de la

microarchitecture trabéculaire entraîne une augmentation artificielle du volume trabéculaire osseux (BV/TV) [219, 294, 67, 58]. De plus, une augmentation de la valeur de seuillage conduit à une diminution du module élastique déterminé par analyse éléments finis. Cette diminution est d'autant plus forte que la densité trabéculaire est basse. Ainsi, une variation du seuil de segmentation de l'ordre de 0,5 % pour des échantillons de faible densité ($BV/TV < 15$ %), scannés avec une taille de voxels de $44 \mu m$, conduit à des différences du module élastique d'environ 9 % [162]. Dans cette étude, pour minimiser ces problèmes et pour pouvoir obtenir des valeurs comparatives entre les différentes résolutions, nous avons choisi d'utiliser un seuil fixe quelle que soit la résolution. Ce seuil unique, déterminé à partir des images à $20 \mu m$, nous a permis de limiter les variations du BV/TV et explique pourquoi nous n'obtenons pas de différence significative du BV/TV malgré le sous-échantillonnage. Bien qu'il ait été montré que les images issues de scanner périphérique (HR-pQCT) surestimaient les fractions volumiques par rapport aux mesures effectuées par microtomographie [253] nous avons choisi cette méthode pour supprimer les effets dus à une variation de la fraction volumique en fonction de la résolution. Ainsi, les différences présentées ici sont dues uniquement à la discrétisation de la structure trabéculaire et aux erreurs numériques induites par la densité du maillage.

6.3.2 Architecture

Choix de la taille des échantillons

Pour éviter les temps de calculs extrêmement longs, plusieurs études ont été menées sur une portion cubique des échantillons d'os trabéculaire prélevée au centre de l'échantillon entier [27, 190, 300]. D'un point de vue mécanique, pour pouvoir considérer l'os trabéculaire comme un matériau continu, et calculer le module élastique par méthode inverse, les échantillons doivent avoir une taille minimum de $5 mm$ de côté [55, 244, 313].

Chevalier *et al.* ont montré que dans le cas d'os trabéculaire de calcaneum, de faible densité ($BV/TV < 16$ %), l'erreur induite par la diminution de la région utilisée pour l'analyse variait de 20 à 43 % [75]. Toutefois, ils ont montré que le module de Young apparent, calculé en modélisant l'échantillon entier, était fortement corrélé à celui calculé pour un cube de $5 mm$ de côté sélectionné au centre de l'échantillon. Dans leur étude, ils ont trouvé une corrélation en puissance entre la fraction volumique de tissu osseux (BV/TV) et le module élastique apparent. Ici, la relation est plutôt linéaire mais les valeurs du BV/TV sont plus faibles et la plage de variations de ce paramètre est trois fois plus petite que dans l'étude de Chevalier *et al.* Nous nous trouvons dans le début de la courbe qui peut être considérée, dans ces conditions, comme linéaire. De plus, comme l'os vertébral ne présente pas de grosses variations de microarchitecture, nos échantillons, prélevés dans des vertèbres L2, présentent moins de variations des paramètres d'architecture que ceux de l'os trabéculaire de fémur utilisés par Chevalier *et al.* En effet, on n'observe pas de différence significative entre le BV/TV de la ROI sélectionnée pour la modélisation FEA et le BV/TV de l'échantillon entier, et ce, quelle que soit la résolution. En revanche, on observe une différence entre les paramètres de la microarchitecture ($Tb.Th$, $Tb.N$, $Tb.Sp$ et SMI) mesurés sur les échantillons entiers et ceux sur les ROI à $20 \mu m$. Malgré ces différences, ces paramètres sont très fortement corrélés sur les deux zones de mesures. Ainsi, bien que les fractions volumiques de nos échantillons

soient plus faibles que dans l'étude de Chevalier *et al.*, les erreurs dues à l'utilisation de portions des échantillons entiers devraient être minimisées. Enfin, ces erreurs ne devraient pas influencer les comparaisons et les tendances mises en évidence dans cette étude.

Influence de la résolution

La diminution de la résolution des images d'os trabéculaire conduit à des modifications de la microarchitecture. Dans cette étude, nous avons étudié des échantillons d'os trabéculaire vertébral prélevés chez des sujets ostéoporotiques. La volume trabéculaire osseux de tels échantillons est faible ($BV/TV < 15\%$) et les travées sont relativement fines ($Tb.Th \approx 150 \mu m$ en moyenne à $20 \mu m$). Lorsque la résolution diminue, les travées les plus fines disparaissent au profit des travées les plus épaisses. Ceci a pour conséquence une augmentation de l'épaisseur moyenne des travées ($Tb.Th$) et de l'espacement des travées ($Tb.Sp$) et une diminution du nombre de travées ($Tb.N$). En revanche, la morphologie des travées est très peu modifiée par la diminution de résolution. La forme des travées est caractérisée par le SMI qui donne une information sur la répartition poutres/plaques des travées. Un SMI proche de 0 correspond à des travées en forme de plaques alors, qu'un SMI proche de 3 définit des travées en forme de poutres. Le SMI est fortement lié à la densité trabéculaire osseuse (BV/TV) (cf. annexe B). En effet, les échantillons denses sont préférentiellement formés par des plaques orientées suivant la direction de sollicitation pour assurer la meilleure résistance mécanique. Lorsque la densité trabéculaire diminue, les plaques se transforment en poutres (perforation des plaques dans le cas de l'ostéoporose), l'agencement des travées sous forme de poutre permettant de conserver l'intégrité mécanique de la structure. Ainsi, la quantité d'os est proportionnelle au ratio plaques/poutres. Pour les échantillons les plus denses ($BV/TV > 9\%$) (donc formés majoritairement par des plaques), la diminution de la résolution conduit à la perforation artificielle des plaques qui se transforment en poutres. Ceci entraîne une augmentation du nombre de poutres par rapport au nombre de plaques, ce qui est susceptible de modifier les paramètres architecturaux (augmentation du SMI notamment).

Intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation dans le modèle numérique

Dans la première partie de l'étude, nous avons considéré le module élastique du tissu osseux comme étant homogène et isotrope. En réalité, les propriétés du tissu osseux sont connues pour être hétérogènes et anisotropes [35, 50]. Nous avons donc pris en compte l'un de ces aspects en intégrant des propriétés mécaniques hétérogènes dans le tissu osseux. Comme nous l'avons vu au chapitre 4, les variations des propriétés élastiques sont principalement dues à l'hétérogénéité de la minéralisation [92, 461, 386]. L'hétérogénéité de la minéralisation a été prise en compte en se basant sur l'atténuation des rayons X dans les images de tomographie (cf. chapitre 5) [44, 190]. L'anisotropie est, quant à elle, plus difficile à prendre en compte puisqu'il est délicat de déterminer l'orientation des paquets lamellaires dans les travées osseuses. Toutefois, l'anisotropie du tissu osseux n'est peut-être pas le paramètre le plus important puisque, dans le cas d'un modèle de compression uniaxial, les travées sont principalement sollicitées en traction, en compression ou en flexion. D'après Chevalier *et al.*, ces modes de déformation dépendraient principalement du

module élastique longitudinal. L'hypothèse d'isotropie du tissu osseux semblerait donc raisonnable [75].

L'intégration de la minéralisation dans le modèle numérique a été réalisée en ajustant les propriétés mécaniques tissulaires à l'atténuation locale obtenue par microtomographie. Pour refléter les variations franches du degré de minéralisation entre les différents paquets lamellaires présents dans les travées osseuses, nous avons choisi de représenter la relation, entre le niveau de gris des images de tomographie et le module élastique, par une fonction continue par morceaux (6 modules élastiques différents). Ce faisant, nous nous sommes assuré de ne pas lisser l'hétérogénéité des propriétés mécaniques dans le tissu osseux. L'hétérogénéité présente dans nos échantillons semble cohérente avec les mesures effectuées par tomographie synchrotron par Gross *et al.* [150]. La relation entre le *DMB* et le module de Young a été définie sur une population similaire (Chapitre 4). Même s'il est probable que les propriétés mécaniques tissulaires aient été surévaluées (le module élastique moyen est environ 5 fois supérieur au module calculé par méthode inverse), les coefficients de variation restent dans des valeurs physiologiques, ce qui ne devrait pas affecter les tendances mises en évidence dans cette étude. La relation linéaire entre le module de Young et le *DMB* est supportée par de nombreuses études [92, 173, 348, 461, 386].

6.3.3 Caractérisation mécanique par essai de compression

Même si les valeurs des modules élastiques apparents et ceux du tissu osseux semblent basses, elles restent cohérentes avec les résultats de la littérature et sont dans la plage de valeurs attendues pour des échantillons de faible volume trabéculaire osseux ($BV/TV < 10\%$) [201]. Les faibles résultats obtenus pour le module apparent semblent cohérents au regard de la population étudiée. En effet, les échantillons osseux ont été prélevés sur des sujets âgés pour la plupart atteints d'ostéoporose. Les valeurs du BV/TV sont extrêmement basses comparées aux échantillons étudiés dans la littérature et comme le module de Young apparent est corrélé au BV/TV [185, 335, 391], une faible valeur du BV/TV doit conduire un module élastique apparent bas. De plus, pour les échantillons à faible BV/TV , l'hypothèse d'homogénéité et de continuité du matériau, utilisée lors du calcul de module élastique apparent par méthode inverse, est plus délicate à justifier. Pour ce type d'échantillons, d'autres méthodes de caractérisation mécanique devraient certainement être envisagées.

6.3.4 Détermination du module élastique du tissu osseux par simulation numérique

Bien que faibles, les modules élastiques tissulaires déterminés par méthode inverse pour le modèle de référence ($E = 4,5 \pm 1,9 \text{ GPa}$) sont cohérents avec les résultats de la littérature (1 - 15 GPa) [201, 204, 224, 242, 343, 416, 120, 421, 410]. L'âge de la population et les nombreux cas d'ostéoporose peuvent expliquer la faiblesse des valeurs obtenues pour le module de Young du tissu osseux. Bien que les valeurs mesurées expérimentalement pour le tissu osseux par nanoindentation soient plutôt de l'ordre de 15 - 25 GPa , celles mesurées aux échelles supérieures expérimentalement ou calculées par simulation numérique et méthode inverse sont généralement plus basses (1 - 15 GPa) [185, 224, 193]. De plus, les antécédents médicaux des donneurs n'étant pas connus, il est possible que les propriétés mécaniques des échantillons aient été modifiés par des maladies osseuses ou des traitements non décelables *a*

posteriori. Par rapport au module élastique mesuré par indentation, ces valeurs sont plutôt faibles [461, 386, 344, 177]. Plusieurs facteurs peuvent être responsables de ces différences. Tout d'abord les conditions expérimentales dans lesquels les essais ont été réalisés diffèrent entre les deux types d'essais. En effet, l'étude des propriétés mécaniques tissulaires a été réalisée sur des coupes d'échantillons déshydratés et inclus en résine alors que, pour les essais mécaniques de compression, les échantillons étaient frais et maintenus hydratés pendant toute la durée de l'essai. Il a été montré que la déshydratation des échantillons pouvait induire des différences supérieures à 20 % lors de la détermination du module de Young par nanoindentation [177]. L'inclusion en résine modifie également les propriétés mécaniques du tissu osseux [117].

Influence de la méthode de calcul du module élastique apparent

La première méthode est celle classiquement utilisée lors de la détermination du module de Young du tissu osseux par méthode inverse [416, 406]. Cette méthode est bien adaptée pour des échantillons relativement homogènes. Dans le cas de l'os trabéculaire, le volume trabéculaire osseux de la structure (BV/TV) peut varier fortement à l'intérieur d'un même échantillon. Puisque l'on effectue la simulation sur une portion de l'échantillon testé mécaniquement, il se peut que l'on obtienne de grandes disparités entre le BV/TV de l'échantillon total et celui de la ROI sélectionnée pour la simulation. C'est pour diminuer cet effet que nous avons pris en compte le BV/TV de l'échantillon dans le calcul des modules élastiques apparents. Comme le montre la figure 6.12, les valeurs du module élastique du tissu osseux calculé en prenant en compte les variations de la section apparente des échantillons sont fortement corrélées avec les valeurs de référence. Du fait des faibles différences entre les résultats obtenus avec les différentes méthodes, nous avons utilisé la méthode de calcul classique définie par van Rietbergen *et al.* [416].

a

Influence de la résolution

Malgré les différences significatives entre les modules élastiques du tissu osseux calculés à partir de modèles réalisés avec des éléments de 40 et 80 μm et le modèle de référence, il existe une forte corrélation entre ces valeurs. Cependant, la dispersion des valeurs augmente lorsque le volume trabéculaire osseux diminue. Avec une taille d'éléments de 40 μm , la dispersion est mineure. En revanche, pour une taille d'élément de 80 μm , la dispersion est importante lorsque le volume trabéculaire osseux est bas ($BV/TV < 7\%$). Ces différences sont causées par les modifications morphologiques de la structure trabéculaire. En effet, dans le cas d'échantillons de faible volume trabéculaire osseux, les travées sont généralement fines. Lorsque l'on modélise ces structures avec des éléments de 80 μm , les travées les plus fines disparaissent. Ainsi, lors de la simulation d'un essai de compression, l'effort appliqué à l'échantillon doit être supporté par moins de travées que dans le cas d'un modèle de plus haute résolution. Le module élastique du tissu osseux calculé par méthode inverse est surestimé pour compenser cette perte de matériel osseux.

Influence du type d'élément

À notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser à l'influence du type d'éléments sur la modélisation par éléments finis de l'os trabéculaire. L'in-

fluence de l'utilisation d'éléments à intégration réduite a été étudiée en fonction de la taille des éléments (20, 40 et 80 μm). L'utilisation de ce type d'éléments conduit à des différences non-négligeables dans le calcul des propriétés mécaniques. Le module de Young calculé avec des éléments réduits est équivalent à celui calculé avec des éléments linéaires dont la taille est deux fois supérieure. Ainsi, les valeurs des modules élastiques calculés à 40 μm avec des éléments réduits sont proches de ceux calculés avec des éléments de 80 μm non-réduits. L'utilisation d'éléments réduits de 80 μm conduit à une très forte dispersion des valeurs malgré une corrélation significative. Le module calculé avec ce type d'éléments est en moyenne 5 fois supérieur au module de référence. Bien que l'on observe une bonne corrélation entre les modules élastiques calculés à 80 μm avec le module de référence, la forte dispersion des valeurs rend la prédiction du module élastique aléatoire.

Les éléments quadratiques à 20 nœuds sont préconisés pour la modélisation de structures complexes. Ils permettent de déterminer les contraintes locales avec plus de précision que les éléments linéaires. Plusieurs études ont montré que l'augmentation artificielle de la raideur de la structure trabéculaire due à sa discrétisation est compensée par la résistance en flexion excessive des éléments hexaédriques à 8-nœuds [223, 302], et que les éléments linéaires de la même taille que les voxels de l'image de tomographie conduisent aux résultats les plus précis du module élastique pour un nombre donné d'éléments [223]. Bevill *et al.* soulignent que la modélisation de la structure trabéculaire par des éléments plus petits que les voxels d'acquisition pourraient conduire à une sous-estimation de la raideur des échantillons ainsi modélisés [33]. L'utilisation d'éléments quadratiques, moins rigides en flexion que les éléments linéaires, pourrait également conduire à une sous-estimation de la raideur des échantillons. Cette observation est cohérente avec nos résultats puisque, à module élastique apparent égal, les modules du tissu osseux calculés par méthode inverse avec des modèles quadratiques sont significativement supérieurs aux modules calculés avec des modèles linéaires. Toutefois, les différences sont minimes puisque pour une même taille d'éléments, les différences sont en moyenne respectivement de 3, 1, 5, 7 et 7, 2 % pour des éléments de 20, 40 et 80 μm .

Influence de l'intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation

L'intégration de l'hétérogénéité de la minéralisation osseuse dans le modèle numérique n'apporte que très peu de différences dans le calcul du module élastique apparent. En effet, le module apparent calculé à partir de modèles dans lesquels les propriétés tissulaires sont hétérogènes, est en moyenne $3,3 \pm 2,2$ % plus petit que celui calculé à partir d'un modèle homogène. Ceci est cohérent avec les études de Jaasma *et al.* et de Gross *et al.* qui ont montré une diminution du module de Young apparent variant entre 1 et 4 % lorsque l'hétérogénéité de la minéralisation est prise en compte, avec un coefficient de variation similaire au nôtre ($COV \approx 20$ %) [190, 150]. D'autres études ont montré que lorsque le coefficient de variation est augmenté ($COV = 20 - 50$ %), les différences sont plus importantes (de l'ordre de 15 %) [190, 339]. Les faibles différences retrouvées ici semblent cohérentes puisque la quantité de tissu osseux (BV/TV) et la microarchitecture à elle seules permettent d'expliquer jusqu'à 90 % des propriétés mécaniques apparentes [145, 217, 282, 410]. Les propriétés mécaniques tissulaires entrant dans les 10 % restants¹. La prépondérance de la masse osseuse et de la microarchitecture expliquent ainsi la faible influence de l'hétérogénéité de la minéralisation sur les propriétés mécaniques appa-

rentes de l'os trabéculaire.

6.3.5 Distribution des contraintes

La majorité des études traitant des propriétés mécaniques de l'os trabéculaire s'est intéressée aux propriétés mécaniques apparentes [131, 180, 416, 406, 75, 120, 33]. Seules quelques études se sont intéressées au comportement mécanique de la structure trabéculaire et à l'évaluation des contraintes dans les travées osseuses [297, 417, 164, 340]. Pourtant, la fracture de l'os trabéculaire est plus complexe que celle d'un matériau continu et l'analyse du comportement mécanique au niveau des travées osseuses est importante.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés principalement à la contrainte équivalente de Von Mises. En effet, du fait de la microarchitecture complexe de l'os trabéculaire, on n'observe pas de type de sollicitation privilégiée. Selon la morphologie des travées, celles-ci seront sollicitées en traction, en compression ou en flexion. Ainsi, pour pouvoir prendre en compte tous ces types de sollicitations, la contrainte équivalente de Von Mises semble être le critère le plus approprié.

Importance de l'étude des champs de contraintes

Comme dans le cas des matériaux cellulaires décrits par Gibson et Ashby [140], dans le régime élastique, la structure trabéculaire se déforme de manière homogène. Au-delà de la limite élastique, la déformation devient plus localisée. L'endommagement apparaît alors dans les zones de faibles densités. Dans ces zones, les travées se déforment plastiquement jusqu'à rompre par flambement et(ou) cisaillement alors que, dans le reste de la structure, la déformation reste dans le domaine élastique.

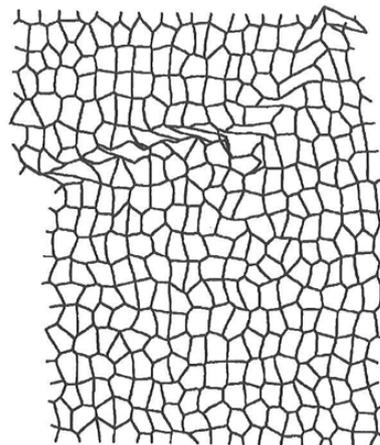


FIGURE 6.49: Déformation d'un modèle d'os trabéculaire vertébral chargé dans sa direction longitudinale d'après Silva et Gibson [385].

Cependant, contrairement aux matériaux cellulaires issus de l'ingénierie, l'organisation de l'architecture trabéculaire est plus aléatoire et les zones d'effondrement de la structure trabéculaire ne sont pas nécessairement des plans perpendiculaires à la direction de chargement. Ces zones ne sont pas forcément planes et peuvent se trouver orientées aléatoirement dans l'échantillon considéré (Fig. 6.49 et 6.50).

1. Il faut garder à l'esprit que ces résultats sont dépendants des erreurs expérimentales, des incertitudes de mesure ainsi que des approximations inhérentes à la modélisation en éléments finis.

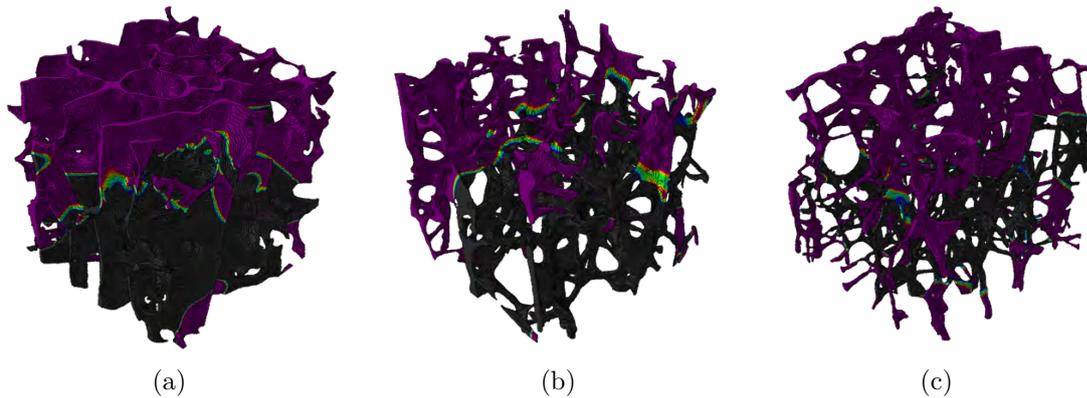


FIGURE 6.50: Zones de cisaillement prédites à partir des modèles linéaires à $20 \mu\text{m}$ pour trois échantillons d'os trabéculaire vertébral de volume trabéculaire osseux différents : échantillon (a) dense ($BV/TV = 10,8 \%$), (b) moyennement dense ($BV/TV = 6,55 \%$) et (c) peu dense ($BV/TV = 4,3 \%$). Ces zones de cisaillement, bien que relativement planes, ne sont pas orientées orthogonalement à la direction de sollicitation de l'échantillon.

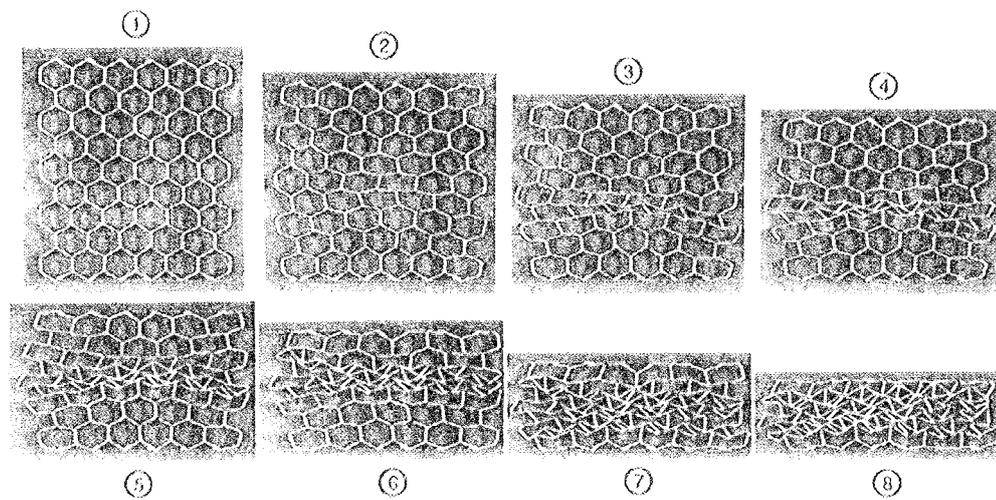
Les zones d'effondrement sont généralement considérées comme étant les sections de plus faible densité mais dépendent également des propriétés tissulaires locales, de la microarchitecture osseuse et de la présence éventuelle de micro-endommagement. Ainsi, la résistance mécanique globale d'un échantillon trabéculaire peut être fortement surestimée si celui-ci est considéré comme un matériau continu. Comme illustré figure 6.51, le comportement plastique et la rupture de la structure trabéculaire dépend du comportement local des travées. Pour obtenir un comportement réaliste de la structure trabéculaire, il est important que les contraintes locales soient déterminées de manière fiable pour pouvoir prédire localement la rupture des travées qui conduira, par cascade, à la rupture globale de l'échantillon [358, 433, 434].

Influence de la microarchitecture

Plus la densité trabéculaire est faible, plus le nombre de travées non-connectées est important. Ces travées non-connectées sont généralement situées à la périphérie de l'échantillon et ne sont pas ou peu sollicitées lors de la simulation de l'essai mécanique. Ceci explique l'augmentation de la proportion d'éléments faiblement sollicités observée dans les distributions des contraintes des échantillons de faible volume trabéculaire osseux par rapport aux échantillons denses.

Influence de la taille des éléments

Comme nous l'avons vu précédemment, la microarchitecture est fortement influencée par la diminution de la résolution des images de tomographie. Ainsi, lorsque la résolution diminue, selon le diamètre des travées, environ la moitié de celles-ci est épaissie alors que le diamètre de l'autre moitié est sous-évalué. Parmi celles-ci, les travées les plus fines perdent leur connectivité. Ces pertes de connectivité entraînent une re-répartition des efforts appliqués à la structure trabéculaire, ce qui conduit à une modification des champs de contraintes. Dans le cas d'échantillons denses ($BV/TV \geq 8 \%$ environ), les travées sont généralement épaisses, et se présentent,



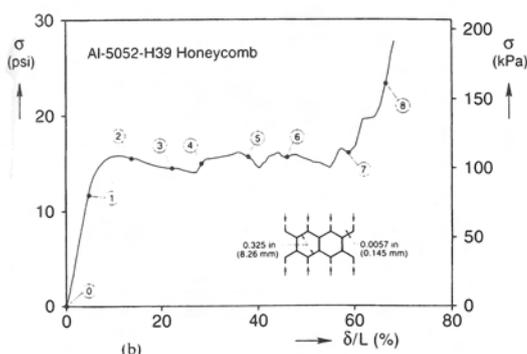
(a)



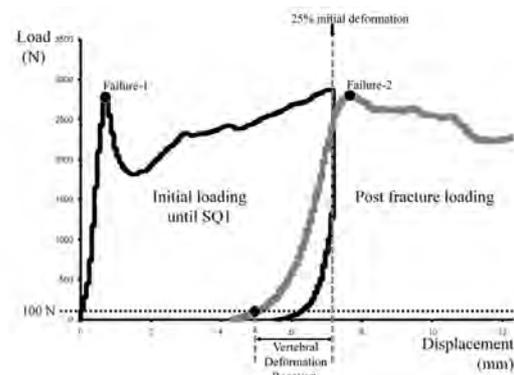
(b)



(c)



(d)



(e)

FIGURE 6.51: Comportement en compression d'une mousse d'aluminium en nid d'abeille et d'une vertèbre humaine. (a) Séquence de déformation de la structure en nid d'abeille [140], (b)-(c) séquence de déformation de l'os trabéculaire d'une vertèbre L3 (âge = 93 ans). (d) Courbe effort-déplacement de l'essai de compression de la mousse d'aluminium et (e) de la vertèbre L3 [434].

la plupart du temps sous forme de plaques. La diminution de la résolution d'acquisition modifie peu la microarchitecture des échantillons et la connectivité des travées est conservée. Ainsi, lorsque les travées sont épaisses, les zones de concentration des contraintes sont relativement bien représentées, et ce, même avec une taille d'éléments de $80 \mu m$ par rapport au modèle de référence à $20 \mu m$. Plus le volume trabéculaire osseux diminue, plus l'épaisseur des travées diminue. Pour un BV/TV inférieur à 8 %, les échantillons ne sont généralement pas composés de travées en forme de plaques. Avec la diminution de la résolution d'acquisition de la microarchitecture, les pertes de connectivité sont plus importantes par rapport aux échantillons denses. Pour les échantillons de fraction volumique moyenne ($8 > BV/TV \geq 6$ % environ), les travées sont généralement suffisamment épaisses pour que des éléments à $40 \mu m$ permettent une bonne évaluation des contraintes appliquées au tissu osseux. En revanche, si la résolution d'acquisition est plus faible (éléments de $80 \mu m$), les pertes de connectivité deviennent trop importantes et les champs de contraintes sont modifiés. Lorsque les travées sont épaissies, les zones de concentration de contraintes peuvent être complètement sous-évaluées, alors que, si celles-ci sont affinées ou que le nombre de travées a diminué localement, les zones de concentration de contraintes peuvent être artificiellement augmentées. Dans le cas d'échantillons de très faible densité ($BV/TV < 6$ %), les pertes de connectivité deviennent plus importantes, et ce, même pour une taille d'éléments de $40 \mu m$. Bien que l'on retrouve une distribution des contraintes similaire, localement les contraintes sont sous-évaluées. À $40 \mu m$, les zones de rupture locale pourraient ne pas être déterminées et le comportement globale de la structure serait probablement complètement modifié. Lorsque l'on diminue encore la résolution d'acquisition (éléments de $80 \mu m$), seules les travées les plus épaisses sont modélisées. Les pertes de connectivité sont nombreuses et les travées restantes sont généralement épaissies. Les contraintes locales sont très différentes de celles déterminées par le modèle à $20 \mu m$ et les efforts sont alors généralement supportés par quelques travées. Les zones de concentration de contraintes sont rarement identifiables sur le modèle à basse résolution.

Influence du type d'éléments

En ce qui concerne les éléments quadratiques (à 20 nœuds), les différences par rapport aux éléments linéaires (à 8 nœuds) sont minimes. Comme on pouvait s'y attendre, les éléments quadratiques étant moins rigides en flexion, les contraintes sont en moyenne inférieures dans le modèle quadratique par rapport au modèle linéaire. Si l'on s'intéresse à la distribution des contraintes, on distingue plus d'éléments faiblement sollicités et moins d'éléments moyennement et fortement sollicités que dans le modèle linéaire. Au niveau de la répartition des contraintes on retrouve des champs de contraintes similaires aux modèles linéaires. Les principales différences se trouvent près des surfaces osseuses où l'on retrouve plus de non-linéarités dues aux surfaces en « marches d'escaliers ». Ces non-linéarités conduisent généralement à des valeurs de contraintes basses mais l'on y retrouve parfois des contraintes excessivement élevées ce qui explique une très légère surestimation des très fortes contraintes. Du fait de la taille des éléments, ces différences sont accentuées dans les modèles à $80 \mu m$. Localement, hormis au niveau des nœuds des éléments présents à la surface osseuse, on observe peu de différence par rapport au modèle linéaire pour des échantillons denses ($BV/TV \geq 8$ %). Pour des échantillons de densité moyenne ($8 > BV/TV \geq 6$ %), les zones de concentration de contraintes sont légèrement

mieux représentées que pour les modèles linéaires. En revanche, pour les modèles les moins denses ($BV/TV < 6\%$), les conclusions sont identiques à celles des modèles linéaires, la microarchitecture étant exagérément modifiée. Ainsi, l'utilisation d'éléments quadratiques n'apportent pas de modification majeure par rapport aux éléments linéaires et l'augmentation importante des temps de calculs ne rend pas leur utilisation avantageuse dans le type de modélisation présenté dans cette étude.

Comme pour la taille des éléments, l'influence des éléments à intégration réduite est dépendante de l'épaisseur des travées et, par conséquent, du volume trabéculaire osseux. Les champs de contraintes déterminés à partir d'un modèle constitué d'éléments réduits sont équivalents à ceux déterminés avec un modèle classique avec une taille d'éléments deux fois plus gros. Ainsi, pour un échantillon dense, ($BV/TV > 8\%$), l'évaluation du champs de contrainte reste convenable si la taille d'élément n'est pas inférieure à $40\ \mu m$, même si déjà, avec une telle taille d'éléments, les zones de concentration de contraintes sont modifiées (sous-évaluation et lissage). Toutefois, dans cette configuration, les répartitions des contraintes restent similaires aux modèles à $20\ \mu m$. À $80\ \mu m$, les champs de contraintes sont complètement lissés. La quasi-totalité des zones de concentration de contraintes disparaissent. À chargement égal, avec ce modèle, on observera moins de zones de fracture par rapport au modèle linéaire classique (éléments non-réduits). Dans le cas d'un échantillon de BV/TV inférieur à 8% , les champs de contraintes sont fortement modifiés. Dès $20\ \mu m$, l'utilisation d'éléments à intégration réduite conduit à une sous-évaluation des zones de concentration de contraintes, même si la répartition des contraintes reste globalement similaire. Avec des éléments de $80\ \mu m$, les champ de contraintes sont très fortement modifiés. Au-delà des modifications architecturales, les sollicitations des travées sont excessivement sous-évaluées. Seules quelques travées parmi les plus épaisses sont contraintes et la majorité de la structure n'est quasiment pas sollicitée mécaniquement. Dans le cas des échantillons les moins denses ($BV/TV < 6\%$), l'évaluation des contraintes à 20 et $40\ \mu m$ est mauvaise et les champs de contraintes sont excessivement lissés. On ne distingue quasiment aucune des zones de concentration de contraintes présentes dans le modèle non-réduit. À $80\ \mu m$, une ou deux travées résistent mécaniquement alors que la quasi totalité de la structure trabéculaire est inerte. Ces résultats sont importants puisque les modèles par éléments finis fondés sur les acquisitions de la microarchitecture par scanners périphériques sont réalisés avec des éléments de $80\ \mu m$ à intégration réduite. Ce type de formulation reste convenable pour le calcul des propriétés mécaniques apparentes puisque on retrouve une corrélation correcte avec les modèles de référence. L'utilisation d'une telle formulation est indispensable puisqu'il est crucial de réduire les temps de calculs et le volume des données pour une utilisation en routine clinique. En revanche, si de tels modèles devaient s'intéresser aux mécanismes de fractures des travées osseuses conduisant à la fracture globale de l'os, l'utilisation d'éléments à intégration réduite ne serait plus envisageable du fait de ses mauvais résultats dans la détermination des contraintes locales au sein des travées osseuses.

Influence de la minéralisation

L'intégration de la minéralisation entraîne des modifications des champs de contraintes dans le tissu osseux trabéculaire. Même si d'un point de vue global, l'hétérogénéité des propriétés mécaniques n'induit que très peu de modifications dans la distribution des contraintes (différences inférieures à $0,5\%$ entre le mo-

dèle hétérogène et le modèle homogène), on observe des modifications locales de la répartition des contraintes. Dans le modèle hétérogène, les zones de concentration de contraintes dans lesquelles le *DMB* est localement élevé, présentent des régions de fortes contraintes généralement plus étendues que dans le modèle homogène. En contrepartie, les zones dans lesquelles le *DMB* est localement abaissé par rapport à la valeur moyenne, les contraintes sont, en général, amoindries par rapport au modèle homogène. Ces observations montrent donc des modifications importantes des champs de contraintes dans le tissu osseux. Ainsi, la prise en compte des variations des propriétés mécaniques élastiques pourraient induire des différences dans l'évaluation du risque de fracture de l'os trabéculaire ainsi que dans l'étude du comportement local de l'os trabéculaire (apparition et propagation des microfissures, modèles de remodelage).

6.3.6 Limites de l'étude

Dans cette étude, nous ne nous sommes intéressé qu'au comportement élastique de l'os trabéculaire. Bien que le comportement de l'os soit plus complexe, il s'agit d'une première approche afin de mieux comprendre le comportement de la structure osseuse dans le domaine élastique avant de s'intéresser au comportement plastique et aux mécanismes de rupture de l'os trabéculaire. Dans le domaine de déformation élastique, le comportement du tissu osseux a été supposé linéaire. Cette hypothèse est justifiée par l'absence de signes de non-linéarités dans le comportement élastique de l'os [313, 353, 202]. La moelle osseuse n'a pas été prise en compte dans le modèle numérique alors qu'elle était présente lors des essais mécaniques de compression. Si les essais mécaniques avait été effectués en fatigue (vitesse de déformation supérieure à 10 s^{-1}), la moelle aurait certainement joué un rôle d'amortisseur mécanique, mais, dans le cas d'essais quasi-statiques, aucune influence significative de celle-ci n'a été démontrée [65].

Enfin, la méthode inverse, utilisée pour déterminer le module élastique du tissu osseux trabéculaire, semble peu adaptée aux échantillons de faible densité. En effet, dans notre population, on observe une augmentation du module élastique tissulaire lorsque le volume trabéculaire osseux diminue. Bien qu'il puisse paraître cohérent que, dans l'os de faible volume trabéculaire osseux, la perte de matériau osseux soit compensée par une augmentation de la rigidité du tissu osseux, il paraît peu probable que le module de Young soit en moyenne trois fois supérieur dans les échantillons les moins denses par rapport aux échantillons denses. Il est probable que les conditions expérimentales, lors de l'essai de compression mécanique, aient pu conduire à des erreurs importantes lors de la détermination du module élastique apparent des échantillons. En effet, le faible *BV/TV* des échantillons a rendu les essais plus complexes que pour des échantillons denses (fragilité des échantillons, importance de l'alignement et des conditions de liaison...). Ceci aurait conduit à une sous estimation du module apparent des échantillons et donc à une surestimation du module élastique du tissu osseux.

De même, cette méthode conduit à des corrélations significatives entre les paramètres architecturaux et le module élastique tissulaire. Des relations aussi fortes sont étonnantes, le module élastique étant supposé indépendant de la microarchitecture. Ceci montre les limites d'un essai mécanique sur les échantillons de faible densité et l'applicabilité de l'hypothèse de matériau continu pour de tels échantillons. Pour ces échantillons de faible volume trabéculaire osseux, il serait intéressant d'analy-

ser leur comportement en faisant des acquisitions de la microarchitecture au cours des essais de compression. Ceci nous permettrait d'étudier la déformation réelle des échantillons et de la comparer avec les résultats de la modélisation par éléments finis.

Malgré tout, ces limitations ne devraient pas affecter les tendances comparatives mises en évidence dans cette étude.

6.4 Conclusions

Les résultats mis en évidence dans cette étude montrent que, selon le niveau d'investigation, le choix des paramètres de modélisation de l'os trabéculaire peut être cruciale lors de la détermination des propriétés mécaniques de l'os trabéculaire. À l'échelle macroscopique, les propriétés mécaniques apparentes sont peu influencées par ces choix. En revanche, si l'on s'intéresse au comportement des travées osseuses, la taille des éléments ainsi que leur formulation devient cruciale. Pour obtenir des valeurs fiables des champs de contraintes, des éléments hexaédriques linéaires à 8 nœuds de $20 \mu m$ semblent idéales, dans le cas d'un modèle homogène. Le même type d'élément de $40 \mu m$ donnent des résultats acceptables, dans le cas d'échantillon dont les travées sont suffisamment épaisses (soit un $BV/TV > 7 \%$ environ). Avec une taille d'éléments de $80 \mu m$, les modèles réalisés par conversion de voxels ne sont pas adaptés à l'étude des contraintes dans les travées osseuses. L'hétérogénéité des propriétés mécaniques est également un paramètre qu'il est important de prendre en compte. En effet, les variations des propriétés élastiques au sein des travées peut modifier de manière importante l'état de contrainte du tissu osseux. Ceci est particulièrement vrai dans les zones de concentration de contraintes, là où les travées sont le plus susceptibles de se rompre. Ainsi, cette hétérogénéité devrait être prise en considération lors de l'étude de l'endommagement de l'os par modélisation par éléments finis. Enfin, une bonne connaissance du comportement mécanique élastique de l'os trabéculaire devrait faciliter la compréhension et la modélisation de l'os dans le domaine de déformation plastique et de la rupture.

Conclusions et perspectives

Something inside me tells me that there is hardly anything more beautiful than discovering the human body anew, again and again.

Andreas H. BITESNICH, 2007.

LES TRAVAUX menés dans le cadre de cette thèse avaient pour objectifs de contribuer à l'amélioration des connaissances du comportement mécanique de l'os, notamment en cas de maladies entraînant une fragilité osseuse, telle que l'ostéoporose. En effet, les méthodes de diagnostic actuelle ne permettant d'établir un diagnostic que sur la moitié des patients, le développement de nouvelles techniques est primordial. L'os est un matériau à la structure composite multi-échelles très complexe. De par cette complexité, son comportement mécanique est difficilement identifiable et reste encore méconnu. Les zones de fractures prépondérantes dans le cas de maladies osseuses, comme l'ostéoporose, surviennent au niveau des os majoritairement composés d'os trabéculaire (poignet, col du fémur et vertèbres). En effet, l'os trabéculaire est principalement touché par ces maladies affectant l'équilibre du remodelage osseux, puisque la fréquence de remodelage y est plus élevée que dans l'os cortical. Dans cette thèse, nous nous sommes donc concentré sur la caractérisation mécanique de l'os trabéculaire.

Un état de l'art sur les connaissances de l'os trabéculaire nous a permis d'appréhender les principales méthodes de caractérisation de la microarchitecture et du comportement mécanique de cet os. Les résultats publiés à ce jour montrent cependant l'importante dispersion des propriétés mécaniques déterminées pour cet os et la difficulté pour obtenir des valeurs fiables et reproductibles. Les conditions expérimentales, les variabilités intra- et inter-individus apparaissent comme d'importants facteurs de cette disparité. De plus, les lois de comportement macroscopiques du tissu osseux ne prennent pas en compte la composante multi-échelles de la structure de l'os. Cette composante fait que les propriétés mécaniques tissulaires présentent une hétérogénéité importante dont l'influence a rarement été étudiée aux échelles supérieures. Enfin, la majorité des études s'est intéressée au comportement global de l'os trabéculaire, celui-ci étant supposé se comporter comme un matériau continu. Peu d'études se sont intéressées au comportement mécanique local de la structure trabéculaire et à l'état de sollicitation au sein des travées. Or, plusieurs études montrent que de fortes sollicitations conduisent à un endommagement local des travées. L'accumulation de cet endommagement est susceptible de conduire à une fragilité locale de la structure trabéculaire pouvant entraîner une fracture à l'échelle macroscopique. Ainsi, nous avons choisi d'étudier le comportement local de l'os trabéculaire en analysant les champs de contraintes appliqués au niveau des travées lors d'une sollicitation macroscopique.

La première partie de nos recherches a été focalisée sur l'évaluation des propriétés mécaniques tissulaires à l'échelle de l'ostéon en fonction des composants et de la nanostructure de l'os. L'objectif principal était de pouvoir quantifier l'hétérogénéité des propriétés mécaniques du tissu osseux. Ainsi, grâce à des tests micromécaniques de nanoindentation, couplés à une analyse par microradiographie quantitative et par FTIRM, des phases minérales et organiques qui composent le tissu osseux, nous avons développé une loi de comportement reliant le comportement mécanique du tissu osseux à son hétérogénéité. **Nous avons pu déterminer que la quantité d'apatite, principale composante minérale du tissu osseux, supporte majoritairement les déformations élastiques (déformations réversibles). À l'inverse, la trame de collagène de type I est responsable de la résistance aux déformations plastiques (déformations irréversibles).** Une telle dissociation est importante puisque elle nous a permis de nous concentrer sur l'étude du comportement mécanique de l'os trabéculaire, dans le domaine élastique, en ne s'intéressant qu'aux propriétés de sa phase minérale.

La seconde partie de cette thèse a été dédiée à l'évaluation de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques élastiques en trois dimensions. Comme nous l'avons vu dans la première partie, le comportement mécanique est dû principalement au contenu minéral. Pour évaluer ce contenu minéral en trois dimensions, la tomographie synchrotron est la technique la plus appropriée. Cependant, l'énergie du rayonnement X utilisé lors d'une acquisition synchrotron est telle qu'elle conduit à une dégradation de la phase organique du tissu osseux. Nous nous sommes donc tourné vers des mesures par microtomographie. L'inconvénient de cette technique est qu'elle utilise un faisceau de rayons X polychromatique qui conduit à des artéfacts lors de la quantification de l'hétérogénéité de la minéralisation. Toutefois, il existe des algorithmes de compensation de ces artéfacts. Nous avons donc étudié la validité de ces algorithmes sur les mesures de l'hétérogénéité de la minéralisation par microtomographie. Pour cela, nous avons comparé les mesures de microtomographie à celles effectuées grâce à la technique de mesure de référence utilisée au laboratoire, la mi-

roradiographie quantitative. Les mesures de microradiographie ont été effectuées sur une coupe de tissu osseux prélevée au centre d'un échantillon préalablement tomographié. Ces mesures radiographiques étant des mesures bi-dimensionnelles, nous avons comparé les résultats des deux modalités d'acquisition par recalage d'image. Nous avons donc développé une méthode de recalage d'images 2D/3D pour pouvoir retrouver l'image de microradiographie dans le volume 3D de tomographie. **La comparaison des images issues des deux techniques d'acquisition nous a permis de montrer qu'il était possible d'obtenir une évaluation correcte de l'hétérogénéité de la minéralisation.** Même si les mesures sont loin d'être parfaites, elles permettent d'obtenir des valeurs d'hétérogénéité réalistes.

La troisième et dernière partie de cette étude a été consacrée à l'évaluation du comportement mécanique élastique de l'os trabéculaire, grâce à des simulations par la méthode des éléments finis. Nous nous sommes intéressés à l'influence des paramètres du modèle sur la détermination des propriétés mécaniques, aussi bien au niveau global qu'à l'échelle de la travée. Parmi les paramètres de modélisation, nous nous sommes concentrés sur la taille des éléments, ce qui nous a permis de valider nos résultats par rapport à la littérature et d'étudier la pertinence des résultats obtenus *in vivo* par rapport à des résolutions plus élevées, mais également sur la formulation des éléments d'approximation utilisés.

En effet, nous sommes parti du constat que, dans les modèles utilisés en routine clinique, les éléments utilisés sont des éléments linéaires avec une intégration réduite. Même si, comme nous l'avons montré, cette formulation n'entraîne que peu de différences sur la détermination des propriétés mécaniques apparentes de l'os trabéculaire, à l'échelle de la microstructure, les conséquences peuvent être beaucoup plus importantes. En effet, notre étude prouve qu'avec ce type d'éléments, les champs de contraintes sont fortement sous-évalués au niveau des zones de concentration de contraintes. Ceci est d'autant plus vrai que les travées sont fines. Ainsi, les différences sont plus importantes dans le cas d'échantillon de faible volume trabéculaire osseux. Or, ce sont les cas dans lesquels le risque de fracture est généralement élevé et dans lesquels le diagnostic devrait être le plus fiable possible. Pour l'instant, ce type de formulation réduite peut paraître suffisant pour évaluer le comportement global de la structure trabéculaire et ce, malgré une forte dispersion des valeurs obtenues. Pourtant, avec l'importante évolution des capacités de calcul informatique et la diminution du coût des systèmes de stockage, une formulation non réduite pourrait permettre d'améliorer la prédiction des risques. De plus, nous pensons que la prédiction du risque fracturaire serait bien meilleure si les modèles utilisés en clinique s'intéressaient davantage à l'endommagement local des travées, ce qui pourrait permettre, en modélisant les phénomènes de cascade fracturaire de l'os trabéculaire, d'améliorer la précision des diagnostics.

Toujours dans l'optique d'améliorer les résultats des modèles numériques, nous avons cherché à savoir si des éléments d'ordre supérieur permettaient d'améliorer l'évaluation des propriétés mécaniques. Ainsi, au lieu des éléments linéaires utilisés dans les modèles classiques d'os trabéculaire, nous avons étudié les résultats donnés par des éléments quadratiques (éléments hexaédriques à 20 nœuds). Aussi bien à l'échelle globale qu'à l'échelle des travées, les différences sont minimales avec ce type d'éléments. Enfin, le modèle linéaire présentant une légère surestimation des contraintes, celui-ci est donc plus discriminant que le modèle quadratique. Ainsi, malgré ces différences, le pouvoir de prédiction du modèle linéaire est aussi bon que celui du modèle quadratique. Face à l'augmentation conséquente des capacités de

calcul nécessaires à la simulation de modèles quadratiques et aux faibles différences engendrées par rapport au modèle linéaire, ce type de formulation ne semble pas, à l'heure actuelle, indispensable pour modéliser le comportement mécanique de l'os trabéculaire.

En dernier lieu, nous avons étudié l'influence de l'intégration de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques élastiques sur le comportement mécanique de l'os trabéculaire. Grâce à la deuxième partie de cette thèse, nous avons pu mettre au point une méthode permettant de créer un modèle tri-dimensionnel intégrant les variations des propriétés mécaniques élastiques. Ces variations dépendent du degré de minéralisation du tissu osseux, le lien entre le degré de minéralisation et les propriétés mécaniques suivant une loi linéaire, comme ceci a été défini dans notre analyse par nanoindentation. Comme cela a été montré par quelques études, les modifications induites par cette hétérogénéité sont faibles du point de vue du comportement global de la structure trabéculaire. En revanche, nous avons montré qu'à l'échelle de la travée, les modifications sont conséquentes. Dans notre étude, le modèle homogène présente une sous-estimation des contraintes dans les zones de concentration de contraintes par rapport au modèle hétérogène. Bien qu'il ne s'agisse que d'une étude comparative, cette étude montre que la prise en compte de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques est primordiale dans l'étude du comportement mécanique local des travées. Comme nous l'avons mentionné précédemment, une meilleure évaluation des niveaux de sollicitations mécaniques des travées pourrait permettre de déterminer l'état de fragilité de la structure trabéculaire et de prévoir les risques de cascade fracturaire. **Ainsi, la prise en compte de l'hétérogénéité tissulaire entre en compte dans cette amélioration et devient indispensable à l'échelle de la travée.**

À travers cette étude, nous avons montré que le choix des paramètres de la modélisation par éléments finis et la prise en compte de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques du tissu osseux sont des facteurs très importants dans la précision des résultats. Même si les conséquences de ces choix ne sont pas cruciales lors de la détermination des propriétés mécaniques apparentes de la structure trabéculaire, elles peuvent conduire à une évaluation erronée des champs de contraintes appliquées aux travées osseuses. Même si, à l'heure actuelle, tout la modélisation de l'os trabéculaire se concentre sur la détermination des propriétés mécaniques apparentes, nous sommes persuadés que, dans un avenir proche, une analyse plus fine du comportement mécanique local des travées sera nécessaire pour prédire de manière fiable le risque de fracture. Il sera alors indispensable de choisir avec soin les paramètres de modélisation et de prendre en compte l'hétérogénéité des propriétés mécaniques tissulaires.

Afin de poursuivre l'amélioration de la modélisation de l'os trabéculaire, cette étude peut être conduite selon trois axes principaux.

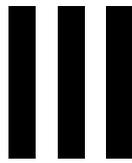
Le premier axe concerne la validation expérimentale des mesures de déformation des travées. En effet, l'estimation des contraintes présentes dans les travées est basée sur la fiabilité des lois de comportement choisies pour modéliser l'os et il n'existe, à l'heure actuelle, aucun résultat expérimental permettant de valider ces modèles. Les méthodes de corrélation d'images, utilisées en science des matériaux, pourraient être appliquées à l'os trabéculaire pour déterminer de manière expérimentale la déformation réelle des travées lorsque celles-ci sont soumises à un chargement extérieur et permettre ainsi une validation des lois de comportement utilisées pour modéli-

ser le tissu osseux. Lors de cette thèse, quelques essais de corrélation d'images ont été menés à la surface d'échantillons d'os trabéculaire et sont apparus prometteurs. Des mesures par corrélation d'images tridimensionnelles pourraient permettre une détermination plus précise des modes de déformations de l'os trabéculaire.

Un deuxième axe serait d'étudier le comportement plastique de l'os trabéculaire ainsi que son lien avec les propriétés de la matrice organique. Dans cette étude, nous nous sommes intéressé uniquement au comportement de l'os trabéculaire dans le domaine élastique. C'est une étape indispensable pour comprendre le comportement de l'os puisqu'il s'agit de sa première phase de déformation. Cependant, la phase suivante de déformation, la phase plastique, est primordiale puisqu'elle correspond aux déformations irréversibles de la structure, conduisant à la rupture des travées. Comme nous l'avons vu lors de notre étude des propriétés mécaniques du tissu osseux, le comportement plastique de l'os est essentiellement lié aux propriétés de sa matrice organique. Il serait donc intéressant d'évaluer l'influence des propriétés de la phase collagénique de l'os sur son comportement dans le domaine plastique.

Le troisième axe de recherche constitue l'objectif à long terme initié par ce travail de thèse. Il s'agit de comprendre la relation existant entre l'apparition des microfissures dans le tissu osseux et les champs de contraintes présents au sein des travées. En effet, une meilleure compréhension des conditions d'endommagement des travées pourrait permettre une meilleure évaluation des risques de fractures à l'échelle de la macrostructure de l'os. Le micro-endommagement est étudié au laboratoire depuis quelques années par histologie et plus récemment par des méthodes de colorations visibles en tomographie. Toutefois, cette étude nécessite un développement méthodologique important ainsi qu'une bonne connaissance du comportement de la structure trabéculaire. Ainsi, cet objectif ne peut être atteint sans l'étude préalable de la loi de comportement de l'os dans le domaine plastique et sans une validation expérimentale du modèle de comportement de l'os.

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence l'importance de la structure multi-échelles de l'os et de l'hétérogénéité de ses propriétés mécaniques dans l'élaboration d'un modèle recréant son comportement mécanique globale. Cette étude est un premier pas vers l'élaboration d'un modèle « bio-fidèle » de l'os trabéculaire humain pour une meilleure évaluation des risques de fractures et un meilleur diagnostic des maladies osseuses telles que l'ostéoporose.



Annexes

Sommaire

- A.1 Principe de la tomographie
- A.2 Limites de la tomographie [210]

A

La tomographie par rayon X

Les experts sont formels et unanimes : en règle générale, l'ordinateur le mieux adapté à vos besoins est commercialisé deux jours après que vous ayez acheté un autre modèle.

Dave BARRY, Chroniques déjantées d'internet.

LA TOMOGRAPHIE est une technique d'imagerie, très utilisée dans le domaine médical, qui permet de reconstruire le volume d'un objet à partir d'une série de mesures déportées à l'extérieur de l'objet. Cette technique est très puissante et permet d'acquérir des informations sur la structure et la composition d'objets de manière relativement non-invasive. Malgré les énormes progrès réalisés ces dernières années, cette méthode possède quelques limites qu'il est important de prendre en compte lors de l'analyse de ces images.

A

La tomographie quantitative assistée par ordinateur, également appelée tomodensitométrie, CT-scan ou simplement scanner, est une méthode d'imagerie médicale qui consiste à calculer une reconstruction 3D des tissus en soumettant un patient au balayage d'un faisceau de rayons X.

A.1 Principe de la tomographie

Lors de l'acquisition des données, la source de rayons X et le détecteur tournent de manière synchronisée autour du sujet de manière à ce que le faisceau de rayons X traversent le corps du patient. Lorsque le faisceau de rayons X traverse l'organisme, celui-ci est atténué par absorption et par diffusion. L'atténuation des rayons dépend de la densité et de la composition atomique du milieu traversé, ainsi que de l'énergie du rayonnement X. L'atténuation d'un faisceau monochromatique par un objet de densité uniforme répond à la loi suivante :

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu L} \quad (\text{A.1})$$

avec :

- I_0 , le flux de rayons X entrant ;
- I , le flux de rayons X sortant ;
- μ , le coefficient d'atténuation linéique du milieu ;
- L , l'épaisseur du milieu traversé.

Dans le cas d'objets complexes composés de matériaux de densités différentes, celui-ci est décomposé en éléments de volumes élémentaires identiques homogènes. Cette approximation permet de calculer la somme des coefficients d'atténuation linéique dans l'épaisseur de l'objet par la formule suivante :

$$\sum \mu_i = \frac{1}{l} \cdot \ln \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (\text{A.2})$$

avec :

- μ_i , le coefficient d'atténuation linéique de l'élément i ;
- L , l'épaisseur de chaque élément volumique.

Pour une orientation donnée, on obtient ainsi une image représentant l'absorption des rayons X par le sujet (équivalent d'une radiographie) ou le niveau de gris de chacun des pixels représente la somme des coefficients d'atténuation linéique des volumes élémentaires. Cette opération est répétée plusieurs fois en faisant varier l'orientation du faisceau autour du sujet. Le processus d'acquisition donne un ensemble de n projections. Plus le nombre de projections est important, plus la reconstruction sera précise. La taille du volume élémentaire dépend essentiellement de la taille des photosenseurs du détecteur et du pas de rotation du système d'émission et de détection.

Un algorithme mathématique est utilisé pour reconstruire une image 3D de la région d'intérêt à partir des données d'atténuation du faisceau de rayons X. La méthode de reconstruction utilisée est celle de la rétroprojection filtrée.

L'utilisation de fantômes d'hydroxyapatite assure la calibration du système d'acquisition ce qui permet d'obtenir l'évaluation de la densité osseuse (*BMD*). Contrairement à la DXA, les valeurs de *BMD* ainsi mesurées sont indépendantes de la taille des os et peuvent être mesurées indépendamment dans les compartiments, corticaux et trabéculaires.

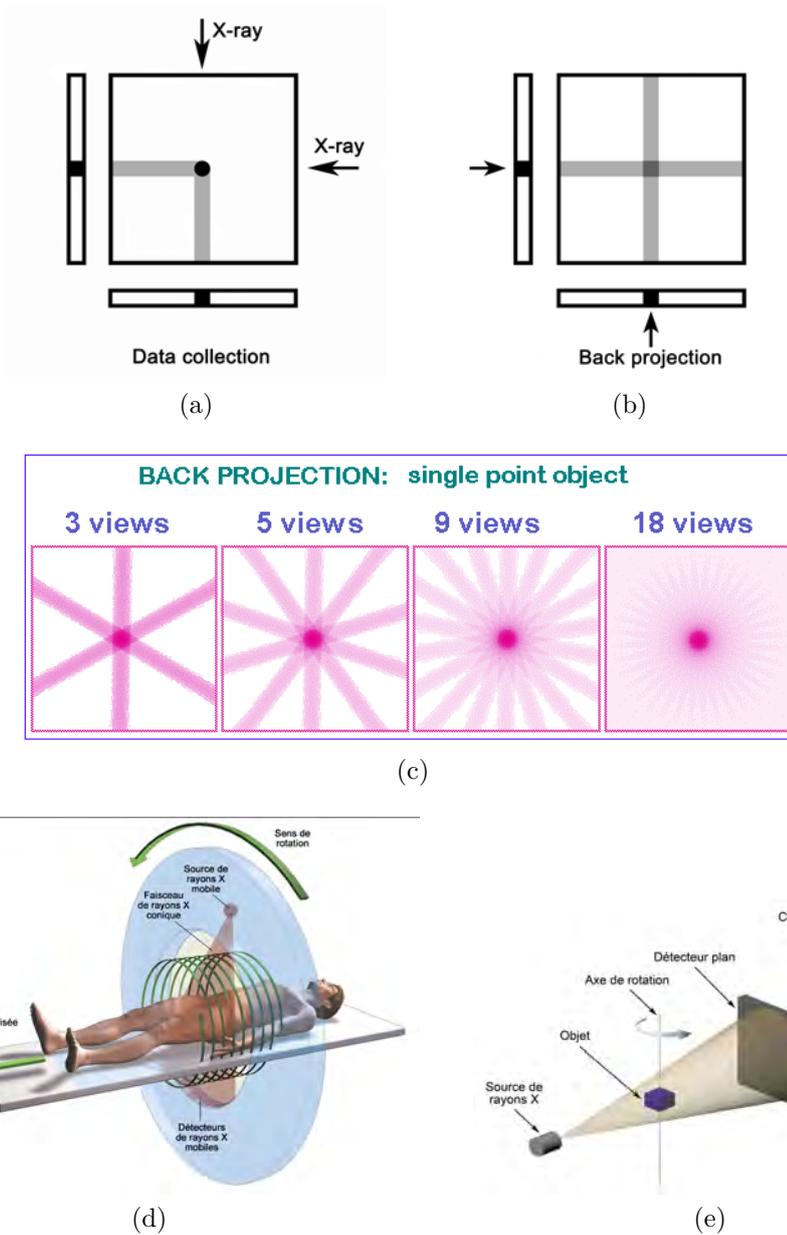


FIGURE A.1: Principe de la tomographie – (a) acquisition des données d’atténuation du faisceau de rayons X ; (b) reconstruction par le méthode de rétroprojection ; (c) évolution de la qualité de la reconstruction en fonction du nombre de projections ; (d) fonctionnement d’un scanner clinique (le système source-détecteur tourne autour du patient) ; (e) fonctionnement d’un microtomographe de laboratoire (l’objet tourne sous le faisceau de rayons X).

A

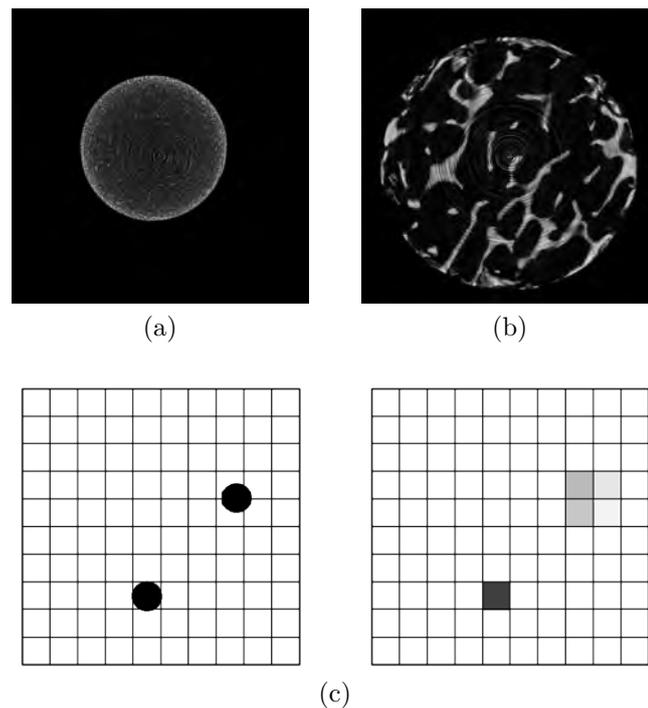


FIGURE A.2: Illustrations des artéfacts présents en tomographie par rayons X – (a) Durcissement de faisceau dans un fantôme cylindrique homogène d'hydroxyapatite. Les contours de l'objet apparaissent plus denses que le centre; (b) Artéfacts en anneaux sur une section d'os trabéculaire de crête iliaque de brebis. Ces anneaux, généralement inhérents aux scanners de laboratoire, ne peuvent être atténués que par post-traitement; (c) Effet de volumes partiels causé par des éléments plus petits que la taille du voxel. Le volume des voxels n'est que partiellement rempli par les motifs réels (image de gauche) ce qui entraîne une sous-estimation du coefficient d'atténuation et des erreurs sur la taille des éléments [269].

A.2 Limites de la tomographie [210]

Malgré ses nombreux avantages, la tomographie comporte quelques limites. Certains artéfacts peuvent conduire à des erreurs de reconstruction qui peuvent conduire à des erreurs lors d'une analyse quantitative. Ces artéfacts peuvent masquer des détails d'intérêt ou modifier la densité d'un matériau suivant sa position dans l'image. Parmi ces artéfacts, on retrouve le durcissement de faisceau, les artéfacts en anneaux et les effets de volumes partiels.

A.2.1 Le durcissement de faisceau

Le durcissement de faisceau ou « beam hardening » est l'artéfact le plus courant en tomographie, Il est dû à l'utilisation de faisceaux de rayons X polychromatiques. Il entraîne une augmentation de la densité d'un objet sur ses contours par rapport à son centre, même si celui-ci est homogène. Les rayons X de basses énergies étant plus facilement atténués que ceux de hautes énergies, un faisceau polychromatique traversant un objet perdra plus facilement les basses énergies de son spectre. Ceci entraîne une augmentation de l'énergie moyenne du faisceau de rayons X lorsque celui-ci traverse l'objet scanné, bien que l'intensité globale du rayonnement ait di-

minué. Ainsi, lorsque le faisceau de rayons X traverse un objet, le coefficient d'atténuation effectif de tout matériau diminue d'autant plus que la distance dans l'échantillon traversée est petite. Dans un échantillon, les trajets les plus courts atténueront proportionnellement plus que les longs trajets. Dans les images de tomographie, le durcissement de faisceau se manifeste généralement par un assombrissement artificiel du centre de l'échantillon. Ce phénomène est facilement identifiable sur les objets de forme approximativement circulaire mais il devient difficile à distinguer entre les variations de densités réelles dans les objets de forme irrégulière tels que l'os trabéculaire. De plus, si l'aire de la section transversale varie suivant la hauteur de l'échantillon scanné, le durcissement de faisceau varie également. Plusieurs solutions existent pour diminuer les effets du durcissement de faisceau. La méthode la plus simple est d'utiliser un faisceau à haute énergie (idéalement monochromatique) pour s'assurer que le durcissement de faisceau est négligeable et peut donc être ignoré. Le problème est que de tels faisceaux sont plus irradiants et ne peuvent donc pas être utilisés *in vivo*. De plus, les faisceaux de hautes énergies sont moins sensibles aux atténuations de contraste et surtout, il sont très rarement disponibles sur les scanners de laboratoire. Une autre solution consiste à filtrer les basses énergies du faisceau incident. Les filtres couramment utilisés sont des plaques métalliques en cuivre, laiton ou aluminium. Le faisceau ainsi filtré est moins énergétique et ceci entraîne une augmentation du bruit dans les images sauf si l'on augmente les temps d'acquisition (ce qui peut cependant entraîner une augmentation du bruit du système d'acquisition des images). La dernière solution consiste à réaliser une calibration en utilisant un matériau possédant des propriétés d'atténuation similaires à celles de l'objet scanné. Mais ceci reste délicat pour les objets de formes irrégulières.

A.2.2 Artéfacts en anneaux

Les artéfacts en anneaux ou « ring artifacts » apparaissent comme des anneaux concentriques autour de l'axe de rotation du système (axe de rotation de l'objet ou du couple source-détecteur suivant le type de scanner utilisé). Ils sont dus à des variations de la sensibilité des détecteurs ce qui conduit à des valeurs anormales de l'atténuation des rayons X. Ces variations de sensibilité des détecteurs peuvent être dues à un changement des conditions de numérisation (changements de température, variation de l'intensité du faisceau de rayons X) qui doivent être contrôlées de manière rigoureuse. Une source plus problématique peut être la variation de sensibilité d'un détecteur en fonction de l'énergie du rayonnement X. La seule solution pour remédier à ce problème est d'utiliser des algorithmes de post-traitement des données d'atténuation des rayons X. Ces artéfacts peuvent poser de sérieux problèmes, notamment au centre de l'objet où la perte d'information est généralement importante. Si les motifs d'intérêts coïncidaient avec ces artéfacts en anneaux, un post-traitement risquerait de les effacer.

A

A.2.3 Effets de volumes partiels

Comme chaque pixel de l'image CT représente l'atténuation d'un volume élémentaire de l'objet, si ce volume est composé de plusieurs substances différentes alors la valeur résultante représente la moyenne des propriétés de ces substances sur le volume élémentaire. Ce phénomène est appelé effet de volumes partiels ou « partial volume effect ». Par ailleurs, les limitations de résolution inhérentes aux

systèmes de tomographie par rayons X induisent un flou, plus ou moins marqué, au niveau des contours. Ainsi, le matériau d'un voxel peut affecter les valeurs des voxels environnants. Ce phénomène peut conduire à une sous- ou une sur-estimation des dimensions de l'objet scanné, surtout si les éléments qui le composent sont de l'ordre de la taille du voxel (Fig. A.3 et A.4). Pour éviter les effets de volumes partiels, il est conseillé d'utiliser une résolution suffisante pour traduire convenablement les motifs de l'objet tomographié.

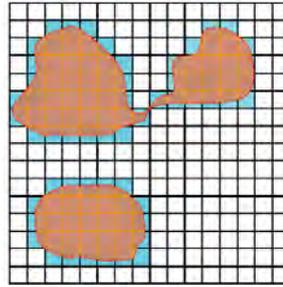


FIGURE A.3: Principe de l'effet de volumes partiels : les pixels bleu représentent le nombre minimum pour représenter l'objet en brun. À basse résolution, les contours sont grossièrement pixélisés et la taille de l'objet est artificiellement augmentée.

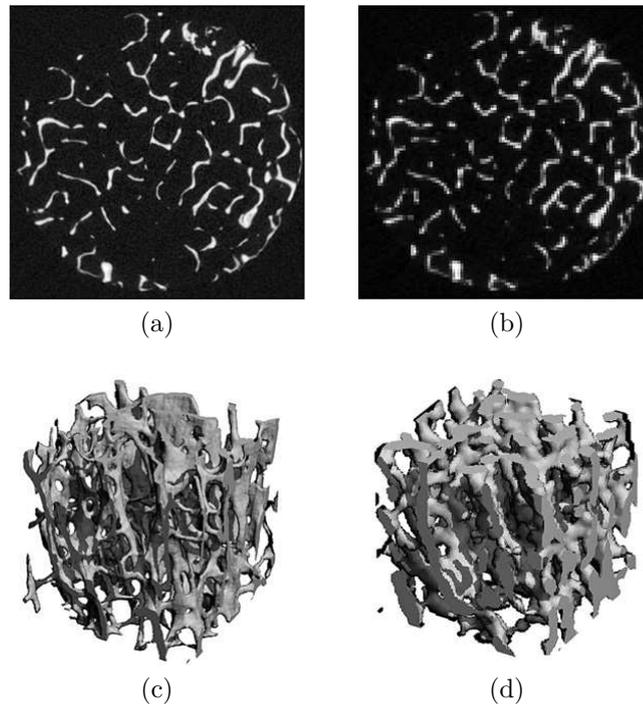


FIGURE A.4: Conséquences de l'effet de volumes partiels sur les images de tomographie d'un échantillon d'os trabéculaire : image en coupe d'une acquisition (a) par microtomographie à $16 \mu m$ et (b) par HR-pQCT à 82μ . Reconstruction 3D du même échantillon (c) par microtomographie et (d) par HR-pQCT. Les effets de volumes partiels conduisent à un épaissement artificiel des travées.

Sommaire

B.1 Caractérisation de l'os par histomorphométrie

B.2 Paramètres 3D

B

Caractérisation structurale et architecturale de l'os trabéculaire

*Petits vers grouillent, grouillent, grouillent
Nettoient les flûtes des morts, curent les os
Font place nette, et l'esprit peut flotter*
NOIR DÉsir, Les persiennes, 1996.

A PRÈS une brève présentation des techniques histologiques appliquées au tissu osseux, nous avons présenté les principaux paramètres permettant de caractériser la morphologie de l'os trabéculaire et de l'os cortical. Ces paramètres sont ceux qui ont été utilisés pour caractériser la structure trabéculaire dans le dernier chapitre de cette thèse (chapitre 6).

B

La structure trabéculaire de l'os spongieux peut prendre différentes formes allant de la structure poutre, plaque, nid d'abeille ou cellulaire ouverte ou fermée. Dans tous les cas, l'épaisseur moyenne des travées ou des plaques est plus ou moins constante (150 à 200 μm) (120). Dans certaines de ces structures, les travées peuvent avoir une direction privilégiée qui influe fortement sur l'anisotropie du matériau.

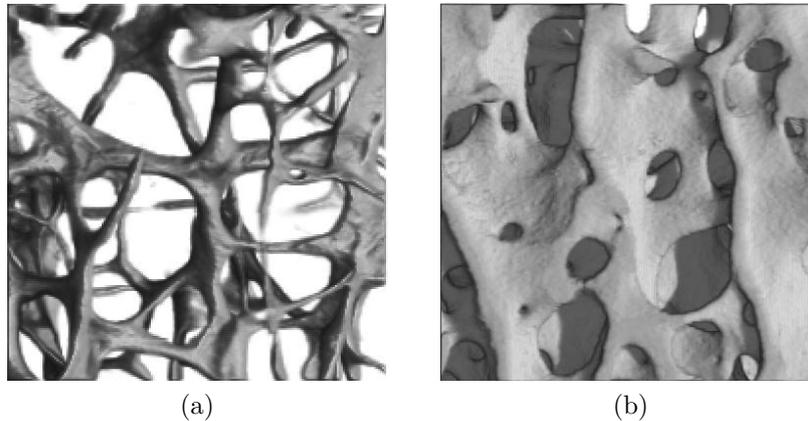


FIGURE B.1: Microarchitecture de l'os trabéculaire; travées en forme (a) de poutres ou (b) de plaques

Cette architecture peut être décrite par la forme des travées ainsi que par leur orientation. C'est à partir de ce constat que la caractérisation de la microarchitecture de l'os trabéculaire par histomorphométrie s'est développée.

B.1 Caractérisation de l'os par histomorphométrie

[ref. Osteoporosis Vol 2]

L'utilisation de biopsies osseuses et son analyse par histomorphométrie est une technique importante dans le diagnostic et la recherche sur l'os et ses maladies qui s'est popularisée à partir de 1954 avec les travaux de Nordin et Bordier.

B.1.1 Principe de l'histomorphométrie

L'histomorphométrie est une technique fondée sur l'analyse de la microarchitecture de l'os à partir de coupes histologiques de tissu osseux calcifié, d'une épaisseur d'environ 10 μm , réalisées généralement sur une biopsie de crête iliaque. C'est au niveau de ce site osseux que les prélèvements peuvent être réalisés *in vivo* avec le minimum de risque pour le patient, sans avoir recours à un protocole de chirurgie orthopédique complexe. La crête iliaque a également l'avantage de présenter une grande quantité d'os spongieux ce qui facilite l'analyse des paramètres de l'architecture osseuse et du remodelage. Une fois prélevées, les biopsies sont incluses, sans décalcification préalable, dans une résine de type méthylméthacrylate. Des sections non-consécutives, de 5 à 20 μm d'épaisseur, sont réalisées à l'aide d'un microtome spécial équipé d'une lame en carbure de tungstène. Ces coupes sont ensuite colorées avec divers colorants en fonction de paramètres que l'on souhaite observer. Parmi ces colorants on distingue :

- le solochrome qui permet une identification fiable du tissu ostéoïde, du tissu calcifié et des cellules osseuses. Ce colorant est également utilisé pour mesurer

les paramètres architecturaux puisqu'il permet de distinguer clairement l'os trabéculaire de la moëlle osseuse [ref. 8 dans ostéoporosis vol2].

- le trichrome de Goldner qui teinte les ostéoblastes et les cavités de résorption mais sous-estime la quantité de tissu ostéoïde [ref. 8,9 Ostéoporosis vol2]

L'histomorphométrie consiste en l'analyse de paramètres standardisés reflétant la structure osseuse et son remodelage. Bien que plusieurs méthodes non-invasives permettent d'obtenir des informations relativement précises sur la densité osseuse (mesures par DEXA et HR-pQCT) ainsi que sur le remodelage grâce à des marqueurs biochimiques, l'histomorphométrie reste irremplaçable pour une analyse à l'échelle de la cellule du tissu osseux. L'histologie osseuse permet également l'estimation de paramètres de dynamiques du remodelage osseux grâce à l'utilisation de marqueurs osseux [réf. Frost 1969 Calcif Tissue Res]. Enfin, c'est l'unique méthode qui permet d'évaluer l'effet d'agents thérapeutiques et de diagnostiquer *in vivo* des maladies de l'os tel que l'ostéomalacie ou les intoxications aluminiques.

B.1.2 Paramètres histomorphométriques 2D

Les mesures effectuées par histomorphométrie sont basées sur le principe de Delesse qui permet la déduction de paramètres tri-dimensionnels à partir d'images en deux dimensions [ref. 11 Osteoporosis Vol2]. La nomenclature décrivant les différents paramètres histomorphométriques a été établie par un comité de l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) en 1987.

Paramètres de structure

Ces paramètres décrivent la quantité d'os et l'agencement de la microarchitecture. Parmi ceux-ci, on distingue pour l'os cortical :

- L'épaisseur corticale moyenne $Ct.Th$ (Cortical Thickness), en μm .
- La porosité corticale $Ct.Po$, en %.

Pour l'os trabéculaire les principaux paramètres de structure sont :

- Le volume tissulaire TV (Tissu Volume) qui représente le volume de la région d'intérêt mesurée.

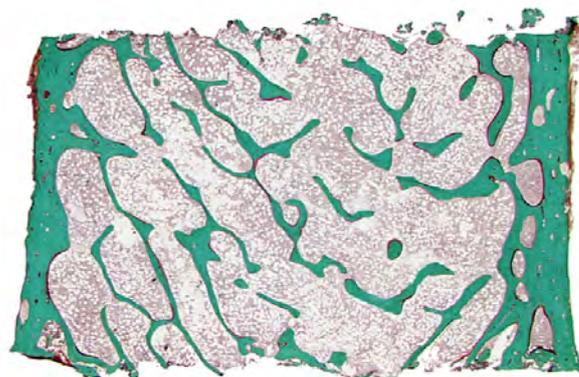


FIGURE B.2: Coupe histologique d'une biopsie de crête iliaque colorée au trichrome de Goldner

- La surface osseuse BS (Bone Surface). En 2D, elle est assimilée à la longueur de l'interface entre l'os et la moëlle.
- Le volume osseux BV (Bone Volume). En histologie, il est déterminé par la surface de l'os.
- Le volume trabéculaire osseux BV/TV , en %.
- L'épaisseur des travées $Tb.Th$ (Trabecular Thickness) ou $Tb.Dm$ (Trabacular Diameter), en μm . Ce paramètre dépend du modèle d'architecture utilisé. Le premier est utilisé dans un modèle privilégiant des plaques osseuses, il est défini par :

$$Tb.Th = \frac{2}{BS/BV} \quad (B.1)$$

Le second est utilisé dans le cas d'une architecture en poutres, il est défini par :

$$Tb.Dm = \frac{4}{BS/BV} \quad (B.2)$$

- Le nombre de travées $Tb.N$ (Trabecular Number). Sa définition dépend également du modèle architectural utilisé. Dans le modèle plaques :

$$Tb.N = \frac{BV/TV}{Tb.Th} \quad (B.3)$$

Dans le modèle poutres :

$$Tb.N = \sqrt{\left(\frac{4}{\pi}BV/TV\right)}/Tb.Dm \quad (B.4)$$

- L'écartement intertrabéculaire $Tb.Sp$ (Trabecular Separation), en μm). Dans le modèle plaques il est défini par :

$$Tb.Sp = \frac{1}{Tb.N} - Tb.Th \quad (B.5)$$

Dans le modèle poutres par :

$$Tb.Sp = Tb.Dm \left(\left(\frac{4}{\pi}BV/TV \right)^{-0,5} - 1 \right) \quad (B.6)$$

B

Mesure de l'anisotropie de la structure trabéculaire

Le degré d'anisotropie (DA , sans unité) permet de quantifier la présence d'un alignement préférentiel de la structure trabéculaire. Pour quantifier cette anisotropie, Whitehouse à déterminé un paramètre appelé « Mean Intercept Length » ou MIL [440]. Cet indice est mesuré en plaçant une grille avec une orientation ω sur la structure et en comptant le nombre d'intersections I entre la grille et les interfaces os-moëlle. Cette opération est répétée pour différents angles ω ($0^\circ < \omega < 180^\circ$). Pour un angle ω donné, le MIL est défini par la longueur de chaque ligne divisée par le nombre de fois qu'elle croise les travées osseuses :

$$MIL(\omega) = 2L * \frac{(BV/TV)}{I(\omega)} \quad (B.7)$$

avec :

- L : longueur totale des lignes de la grille ;
- BV/TV : densité osseuse ;
- $I(\omega)$: nombre d'intersections pour l'angle ω .

En représentant le $MIL(\omega)$ en fonction de ω dans un graphe en coordonnées polaires, on obtient une ellipse en 2D et une ellipsoïde en 3D donnant les orientations privilégiées de la structure trabéculaire (le grand axe donne la direction privilégiée des travées). Généralement, l'os spongieux présente une structure orthotrope. Les mesures de MIL de la structure trabéculaire peuvent être représentées par un tenseur de fabric du second ordre de forme ellipsoïde suggérant l'existence de trois plans de symétrie.

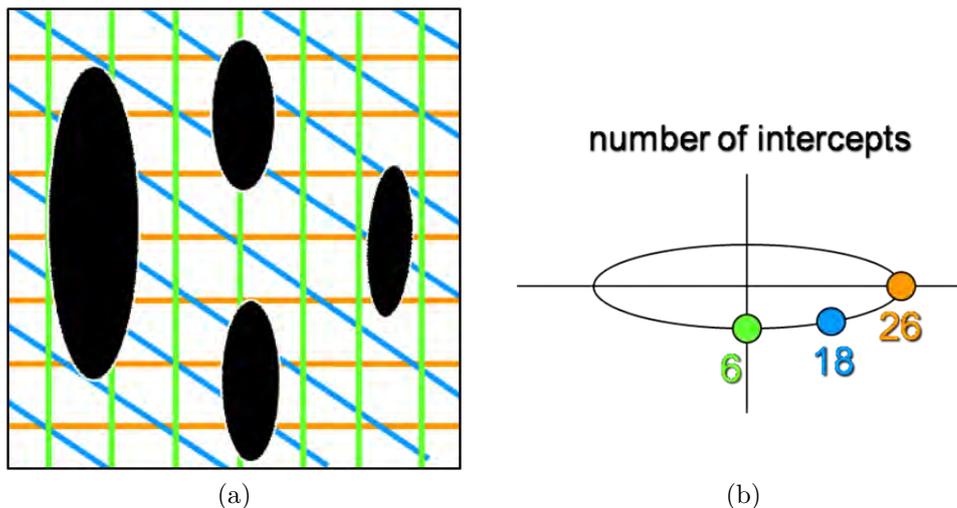


FIGURE B.3: Représentation graphique de la mesure du MIL en deux dimensions (a) Les travées osseuses sont représentées en noir. La grille jaune est orientée à 0° , la bleue à 45° et la verte à 90° ; (b) Les chiffres placés sur l'ellipse représentent le nombre d'intersections entre la grille et les travées osseuses

La valeur moyenne du MIL permet de quantifier l'anisotropie de la structure trabéculaire.

Paramètres du remodelage

Plusieurs paramètres histologiques permettent d'évaluer le remodelage osseux. Parmi ceux-ci, trois paramètres reflètent la formation osseuse :

- le volume ostéoïde OV/BV (Ostéoïd Volume/Bone Volume), en % ;
- les surfaces ostéoïdes OS/BS (Ostéoïd Surface/Bone Surface), en % ;
- l'épaisseur moyenne des bordures ostéoïdes $O.Th$ (Ostéoïd Thickness), en μm .

D'autres paramètres permettent l'évaluation de la résorption osseuse. Le plus utilisé est la mesure des surface érodées ES/BS (Eroded Surface/Bone Surface) en %. Il correspond à l'étendue des surfaces osseuses ayant été résorbées par les ostéoclastes.

B.2 Paramètres 3D

Grâce à l'utilisation de modèles 3D de la structure de l'os, il est possible de déterminer des paramètres qui reflètent l'intégralité de la structure. Les mesures en trois

dimensions permettent d'accéder à des mesures morphologiques volumétriques et non plus surfaciques comme en histomorphométrie. Les mêmes paramètres peuvent être évalués grâce à une segmentation du volume 3D. Ainsi, il est possible d'avoir des informations sur le volume trabéculaire osseux (BV/TV), l'épaisseur des travées ($Tb.Th$), le nombre de travées ($Tb.N$), la séparation des travées ($Tb.Sp$). Pour l'os cortical, il est possible de définir son épaisseur ($Ct.Th$) et sa porosité ($Ct.Po$) [48]. Les mesures d'épaisseur sont effectuées en faisant circuler une sphère de diamètre variable au sein des structures osseuses, ce qui permet d'obtenir une cartographie de l'épaisseur de la structure étudiée, indépendamment de toute hypothèse sur la nature de la structure (poutres ou plaques par exemple).

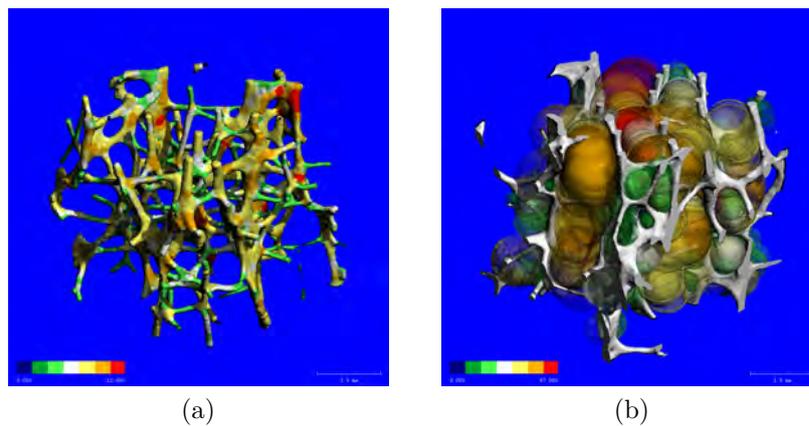


FIGURE B.4: Cartographie des mesures d'épaisseur dans l'os trabéculaire : (a) épaisseur des travées ($Tb.Th$) ; (b) séparation des travées ($Tb.Sp$).

D'autres paramètres adimensionnels comme le SMI (*Structure Model Index*) permet d'évaluer la morphologie du réseau trabéculaire. Ce paramètre varie entre 0 et 3, ces valeurs extrêmes correspondant respectivement à une structure de type plaques ou de type poutres idéale.

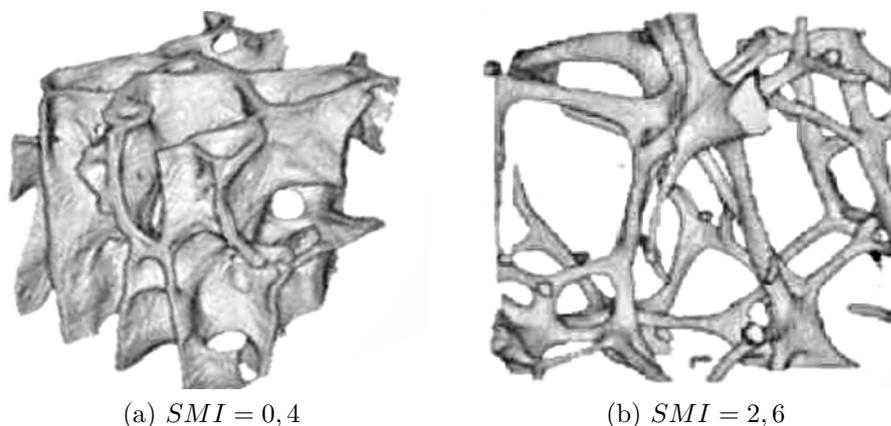


FIGURE B.5: Exemple de valeurs du SMI pour des structures trabéculaires : (a) saine de type plaques et (b) détériorée de type poutres.

Annexe

C

Implémentation de l'algorithme de recalage 2D/3D

Voyager, c'est bien utile, ça fait travailler l'imagination.

Tout le reste n'est que déceptions et fatigues.

Notre voyage à nous est entièrement imaginaire.

Voilà se force.

Louis-Ferdinand CÉLINE, Voyage au bout de la nuit, 1932.

LA MAJORITÉ du code de recalage est présenté et commenté ici. Plus d'informations concernant le principe du recalage d'images et l'utilisation de la bibliothèque ITK sont disponibles sur le site www.itk.org.

C

Chacun des composants utilisé est mentionné mais seul le code final est développé ici. Le programme développé ici se compose d'un seul fichier regroupant tout le code $C++$ nécessaire au recalage et faisant appel aux différents composants du recalage déjà implémentés dans ITK. Une fois compilé, ce programme se présente sous forme de ligne de commande. Tous les paramètres du recalage sont initialisés dans une seule commande.

La première étape consiste à déclarer les en-têtes des différents composants nécessaires au recalage. Parmi ces en-têtes, on retrouve les composants permettant la lecture et l'écriture des images :

```
#include "itkImage.h"
#include "itkImageFileReader.h"
#include "itkImageFileWriter.h"
#include "itkResampleImageFilter.h"
#include "itkCastImageFilter.h"
```

Viennent ensuite les composants du recalage à proprement parler (transformation, interpolateur, métrique et optimiseur) :

```
#include "itkSimilarity3DTransform.h"
#include "itkLinearInterpolateImageFunction.h"
#include "itkNormalizedCorrelationImageToImageMetric.h"
#include "itkRegularStepGradientDescentOptimizer.h"
```

On trouve également les composants de l'approche multi-résolution. Dans cette approche, les images sous-échantillonnées forment ce que l'on appelle une *pyramide*. Le filtre `RecursiveMultiResolutionPyramidImageFilter` permet de définir les paramètres de cette pyramide en déterminant la manière dont les images sont sous-échantillonnées à chacun des niveaux de la pyramide (rapports de réduction dans les 3 directions pour une image 3D).

```
#include "itkMultiResolutionImageRegistrationMethod.h"
#include "itkRecursiveMultiResolutionPyramidImageFilter.h"
```

Et enfin les fonctions mathématiques toujours utiles :

```
#include "math.h"
```

Toute la partie permettant de suivre l'évolution du processus de recalage n'est pas décrite ici (fonction `itkCommand.h`). Une description détaillée du code utilisé peut être trouvée dans le manuel d'ITK [187].

Dans la transformation utilisée, la rotation doit être définie sous la forme d'un verseur (quaternion unitaire défini par un vecteur directeur et un angle). Or, la majorité des logiciels de traitement d'images que nous avons utilisés pour déterminer une solution initiale du recalage donnent les paramètres de rotation sous la forme des angles d'Euler. Nous avons donc implémenté un module de conversion des angles d'Euler, exprimés en degrés (`rx`, `ry` et `rz`), vers un verseur, exprimé en radian (d'angle `angle` et de vecteur directeur [`ax ay az`]) :

```

const double degreesToRadians = vcl_atan(1.0) / 45.0;

double c1 = cos(rx*degreesToRadians/2);
double s1 = sin(rx*degreesToRadians/2);
double c2 = cos(ry*degreesToRadians/2);
double s2 = sin(ry*degreesToRadians/2);
double c3 = cos(rz*degreesToRadians/2);
double s3 = sin(rz*degreesToRadians/2);

aw = c1*c2*c3 - s1*s2*s3;
ax = c1*c2*s3 + s1*s2*c3;
ay = s1*c2*c3 + c1*s2*s3;
az = c1*s2*c3 - s1*c2*s3;

angle = 2 * acos(aw);

double norm = ax*ax+ay*ay+az*az;

```

Lorsque tous les angles d'Euler sont nuls, ou quasiment nuls, l'angle du vecteur est nul et le vecteur directeur, dont la direction importe peu, est fixé arbitrairement au vecteur [1 0 0] de manière à éviter les problèmes éventuels de division par zéro.

```

if (norm < 0.001)
{
    ax = 1;
    ay = az = 0;
}
else
{
    norm = sqrt(norm);
    ax /= norm;
    ay /= norm;
    az /= norm;
}

```

On retrouve ensuite la déclaration du type des images. L'image de microradiographie a été choisie comme image de référence. C'est elle qui sera considérée comme fixe lors du processus de recalage. Dans ITK, le recalage doit se faire dans un espace de dimensions fixes. Ainsi, il n'est pas possible d'effectuer un recalage entre des images 2D et 3D définies comme telles. Pour pouvoir effectuer un recalage 2D/3D, nous avons donc déclaré l'image de microradiographie, qui est réellement en deux dimensions, comme une image 3D avec une troisième dimension unitaire. L'image de tomographie est, quant à elle, déclarée comme une image 3D classique. Les deux images étant en niveaux de gris et codées sur 8 bits (soit 255 niveaux de gris), les pixels sont de type *unsigned short*.

```

const unsigned int Dimension = 3;
typedef unsigned short PixelType;

typedef itk::Image< PixelType, Dimension > FixedImageType;
typedef itk::Image< PixelType, Dimension > MovingImageType;

```

Pour gagner en précision lors du recalage, les images sont codées en flottant sur 32 bits lors des transformation internes au processus.

```
typedef float InternalPixelType;
typedef itk::Image< InternalPixelType, Dimension > InternalImageType;
```

Viennent ensuite la définition des composants du recalage :

```
typedef itk::Similarity3DTransform< double > TransformType;
typedef itk::LinearInterpolateImageFunction<
    InternalImageType,
    double > InterpolatorType;
typedef itk::NormalizedCorrelationImageToImageMetric<
    InternalImageType,
    InternalImageType > MetricType;
typedef itk::RegularStepGradientDescentOptimizer OptimizerType;
```

Puis les composants de l'approche multi-résolution. En plus de définir cette approche, la classe `MultiResolutionImageRegistrationMethod` sert à relier les différents composants qui ont été décrits jusqu'à présent.

```
typedef itk::MultiResolutionImageRegistrationMethod<
    InternalImageType,
    InternalImageType > RegistrationType;
typedef itk::RecursiveMultiResolutionPyramidImageFilter<
    InternalImageType,
    InternalImageType > FixedImagePyramidType;
typedef itk::RecursiveMultiResolutionPyramidImageFilter<
    InternalImageType,
    InternalImageType > MovingImagePyramidType;
```

Chaque composant est créé en utilisant la méthode `New()` :

```
TransformType::Pointer transform = TransformType::New();
OptimizerType::Pointer optimizer = OptimizerType::New();
InterpolatorType::Pointer interpolator = InterpolatorType::New();
RegistrationType::Pointer registration = RegistrationType::New();
MetricType::Pointer metric = MetricType::New();
FixedImagePyramidType::Pointer fixedImagePyramid =
    FixedImagePyramidType::New();
MovingImagePyramidType::Pointer movingImagePyramid =
    MovingImagePyramidType::New();
```

Les composants sont ensuite connectés à l'instance de la méthode de recalage.

```
registration->SetTransform( transform );
registration->SetInterpolator( interpolator );
registration->SetMetric( metric );
registration->SetOptimizer( optimizer );
registration->SetFixedImagePyramid( fixedImagePyramid );
registration->SetMovingImagePyramid( movingImagePyramid );
```

La lecture et l'écriture des images nécessitent l'instanciation des types `ImageFileReader` et `ImageFileWriter`. Ces deux classes sont paramétrées à partir du type des images. Le chemin de chacune des images est passé en paramètre d'entrée (`fixedImageName` et `movingImageName`).

```
typedef itk::ImageFileReader< FixedImageType > FixedImageReaderType;
typedef itk::ImageFileReader< MovingImageType > MovingImageReaderType;

FixedImageReaderType::Pointer fixedImageReader =
    FixedImageReaderType::New();
MovingImageReaderType::Pointer movingImageReader =
    MovingImageReaderType::New();

fixedImageReader->SetFileName( fixedImageName );
movingImageReader->SetFileName( movingImageName );
```

Un `CastImageFilter` est utilisé pour convertir les images d'entrée au format interne au processus de recalage (32 bits au lieu de 8 bits).

```
typedef itk::CastImageFilter<
    FixedImageType,
    InternalImageType > FixedCastFilterType;
typedef itk::CastImageFilter<
    MovingImageType,
    InternalImageType > MovingCastFilterType;
FixedCastFilterType::Pointer fixedCaster = FixedCastFilterType::New();
MovingCastFilterType::Pointer movingCaster = MovingCastFilterType::New();

fixedCaster->SetInput( fixedImageReader->GetOutput() );
movingCaster->SetInput( movingImageReader->GetOutput() );
```

Les images ainsi converties sont passées en données d'entrée à la méthode de recalage.

```
registration->SetFixedImage( fixedCaster->GetOutput() );
registration->SetMovingImage( movingCaster->GetOutput() );

fixedCaster->Update();
movingCaster->Update();

registration->SetFixedImageRegion(
    fixedCaster->GetOutput()->GetBufferedRegion() );
```

En recalage d'image, l'espacement entre les pixels est primordial pour que les images soient représentées dans l'espace et qu'il n'existe pas de différence d'échelle entre celles-ci. Cet espacement est défini par la classe `SpacingType`. La microradiographie ayant été numérisée par un système de microscopie optique combiné à une caméra CCD, l'espacement entre les pixels a été défini par calibration du système d'acquisition, grâce à un micromètre à échelle linéaire (Edmund Optics Ltd, York, Royaume-Uni). Cette calibration a permis de déterminer un espacement inter-pixels de $2,85\mu m$. Pour les images de tomographie, l'espacement des pixels donné par le micro-scanner est de $8,07\mu m$, après calibration.

```

FixedImageType::Pointer fixedImage = fixedImageReader->GetOutput();
FixedImageType::SpacingType fixedSpacing;

fixedSpacing[0] = 2.85; // Spacing along X
fixedSpacing[1] = 2.85; // Spacing along Y
fixedSpacing[2] = 2.85; // Spacing along Z

MovingImageType::Pointer movingImage = movingImageReader->GetOutput();
MovingImageType::SpacingType movingSpacing;

movingSpacing[0] = 8.07; // Spacing along X
movingSpacing[1] = 8.07; // Spacing along Y
movingSpacing[2] = 8.07; // Spacing along Z*/

```

Par défaut, lors de la création des pyramides, le niveau $n - 1$ est effectué en divisant par deux le nombre de voxels du niveau n dans chacune des dimensions et en doublant l'espace inter-voxel. Ainsi, si notre image de départ possède $1024 \times 1024 \times 800$ voxels espacés de $8,07\mu m$, au niveau inférieur, celle-ci sera sous-échantillonnée de manière à avoir une image de $512 \times 512 \times 400$ voxels espacés de $16,14\mu m$. Nous avons utilisé cette méthode automatique pour établir la pyramide de l'image de tomographie. Par contre, il est impossible d'utiliser cette méthode pour l'image de microradiographie qui possède une seule rangée de voxels dans l'une des trois directions. Nous avons donc implémenté une fonction permettant de conserver cette dimension unitaire dans les niveaux inférieurs. La première partie du code définit le planning de sous-échantillonnage par rapport à l'image initiale, dans chaque direction, au niveau considéré. Un exemple de pyramide est donné table C.1.

	Pyramide 2D	Pyramide 3D
Niveau 1	[4 4 1]	[4 4 4]
Niveau 2	[2 2 1]	[2 2 2]
Niveau 3	[1 1 1]	[1 1 1]

TABLE C.1: Planning de sous-échantillonnage des images lors d'une approche multi-résolution à 3 niveaux.

Le nombre de niveaux des pyramides est défini par le paramètre `nScales` prit comme donnée d'entrée lors de l'exécution du programme. Le code définissant le planning de sous-échantillonnage de la pyramide 2D est le suivant :

```

typedef FixedImagePyramidType::ScheduleType FixedScheduleType;
FixedScheduleType fixedSchedule = fixedImagePyramid->GetSchedule();

for ( unsigned int dim = 0; dim < FixedImageType::ImageDimension; dim++ )
{
    fixedSchedule[ nScales-1 ][ dim ] = maxScale;
}

for ( int level=nScales-2; level >= 0; level-- )
{

```

```

for ( unsigned int dim = 0; dim < FixedImageType::ImageDimension; dim++ )
{
    fixedSchedule[ level ][ dim ] = 2*fixedSchedule[ level+1 ][ dim ];
}
}

```

La suite du code permet la création de la pyramide 2D en appliquant le planning défini précédemment à l'image de microradiographie.

```

typedef FixedImageRegionType::IndexType      FixedIndexType;
FixedIndexType      inputStart2D = fixedRegion.GetIndex();

for ( unsigned int level=0; level < nScales; level++ )
{
    FixedImageSizeType size;
    FixedIndexType start;
    sampledRes2D[ level ] = 0.;
    for ( unsigned int dim = 0; dim < FixedImageType::ImageDimension; dim++ )
    {
        float scaleFactor = static_cast<float>( fixedSchedule[ level ][ dim ] );

        size[ dim ] = static_cast<FixedImageSizeType::SizeValueType>(
            floor( static_cast<float>( fixedSize[ dim ] ) / scaleFactor ) );

        if( size[ dim ] < 1 )
        {
            size[ dim ] = 1;
            fixedSchedule[ level ][ dim ] = 1;
        }

        std::cout << level << " " << dim << " "
            << size[ dim ] << " " << fixedSchedule[ level ][ dim ]
            << std::endl;

        scaleFactor = static_cast<float>( fixedSchedule[ level ][ dim ] );
        start[ dim ] = static_cast<FixedIndexType::IndexValueType>(
            ceil( static_cast<float>( inputStart2D[ dim ] ) / scaleFactor ) );

        if ( dim < 2 )
        {
            sampledRes2D[ level ] += scaleFactor*fixedResolution[ dim ]
                *scaleFactor*fixedResolution[ dim ];
        }
    }
}

sampledRes2D[ level ] = sqrt( sampledRes2D[ level ] );

fixedImageRegionPyramid[ level ].SetSize( size );
fixedImageRegionPyramid[ level ].SetIndex( start );

```

```
}

```

```
fixedImagePyramid->SetSchedule( fixedSchedule );
```

Pour la pyramide 3D, il suffit d'indiquer le nombre de niveaux, la création de la pyramide suivant le schéma classique :

```
movingImagePyramid->SetNumberOfLevels( nScales );
```

Pour initialiser correctement la transformation, il est nécessaire de définir les coordonnées du centre de rotation des deux images. Le centre de l'image mobile est défini par son centre géométrique, en tenant compte du nombre de voxels et de l'espacement inter-voxels. Le centre de l'image fixe est, quant à lui, défini par rapport au centre de l'image mobile.

```
double movingOrigin[ Dimension ];
```

```
const itk::Vector<double, 3> movingResolution =
  movingImageReader->GetOutput()->GetSpacing();
```

```
typedef MovingImageType::RegionType      MovingImageRegionType;
typedef MovingImageRegionType::SizeType  MovingImageSizeType;
```

```
MovingImageRegionType movingRegion =
  movingCaster->GetOutput()->GetBufferedRegion();
MovingImageSizeType   movingSize   = movingRegion.GetSize();
```

```
movingOrigin[0] = movingResolution[0]*((double) movingSize[0])/2.;
movingOrigin[1] = movingResolution[1]*((double) movingSize[1])/2.;
movingOrigin[2] = movingResolution[2]*((double) movingSize[2])/2.;
```

```
TransformType::InputPointType center;
```

```
center[0] = cx + movingOrigin[0];
center[1] = cy + movingOrigin[1];
center[2] = cz + movingOrigin[2];
```

```
transform->SetCenter(center);
```

```
double fixedOrigin[ Dimension ];
```

```
const itk::Vector<double, 3> fixedResolution =
  fixedImageReader->GetOutput()->GetSpacing();
```

```
typedef FixedImageType::RegionType      FixedImageRegionType;
typedef FixedImageRegionType::SizeType  FixedImageSizeType;
```

```
FixedImageRegionType fixedRegion =
  fixedCaster->GetOutput()->GetBufferedRegion();
FixedImageSizeType   fixedSize   = fixedRegion.GetSize();
```

```

fixedOrigin[0] = movingOrigin[0]
- fixedResolution[0]*((double) fixedSize[0])/2.;
fixedOrigin[1] = movingOrigin[1]
- fixedResolution[1]*((double) fixedSize[1])/2.;
fixedOrigin[2] = movingOrigin[2];

fixedImageReader->GetOutput()->SetOrigin( fixedOrigin );

```

La rotation est définie par un verneur dont les paramètres (un vecteur directeur $[ax, ay, az]$ et un angle de rotation $angle$). Des valeurs approchées peuvent être données en paramètres d'entrée au programme pour accélérer le calcul. Peuvent également être donnés en entrée, les paramètres de translation ($[tx, ty, tz]$) et le facteur d'homothétie ($scale$).

```

typedef TransformType::VersorType  VersorType;
typedef VersorType::VectorType     VectorType;

VersorType    rotation;
VectorType    axis;

axis[0] = ax;
axis[1] = ay;
axis[2] = az;

rotation.Set( axis, angle );

typedef TransformType::OutputVectorType VectorType;

VectorType translation;

translation[0] =tx;
translation[1] =ty;
translation[2] =tz;

```

Ces paramètres définissent la transformation qui est transmise au processus de recalage.

```

transform->SetRotation( rotation );
transform->SetTranslation(translation);
transform->SetScale(scale);

registration->SetInitialTransformParameters(transform->GetParameters);

```

Les paramètres de translation et de rotation n'évoluent pas suivant la même dynamique. Généralement, les paramètres de rotation varient entre $[-1 : 1]$ alors que les paramètres de translation évoluent entre 10,0 et 100,0. Cette différence de dynamique entraîne une diminution des performances des optimiseurs par descente de gradient. Pour compenser ces différences, il est possible de fournir à l'optimiseur un facteur d'échelle à chacun des paramètres. Ces facteurs normalisent les composants

du gradient avant qu'ils ne soient utilisés pour calculer les paramètres d'optimisation à l'itération en cours. Dans notre cas, nous avons choisi d'appliquer un facteur 1,0 aux trois paramètres associés à la rotation, 1.0/1000.0 aux trois paramètres associés à la translation et 1.0 au paramètre associé à l'homothétie. Le code suivant définit ces différents coefficients :

```
typedef OptimizerType::ScalesType OptimizerScalesType;

OptimizerScalesType optimizerScales( transform->GetNumberOfParameters() );

const double rotationWeight = 1.0;
const double translationWeight = 1.0 / 1000.0;
const double scalingWeight = 1.0;

optimizerScales[0] = rotationScale;
optimizerScales[1] = rotationScale;
optimizerScales[2] = rotationScale;
optimizerScales[3] = translationScale;
optimizerScales[4] = translationScale;
optimizerScales[5] = translationScale;
optimizerScales[6] = scalingWeight;
```

Cette série de coefficients est transmise à l'optimiseur grâce à la méthode `SetScales()` :

```
optimizer->SetScales( optimizerScales );
```

Il est nécessaire de définir un nombre maximal d'itérations et un facteur de relaxation à l'optimiseur. La valeur optimale de l'optimiseur étant de 1, nous avons fixé le facteur de relaxation à 0.9. Le nombre maximal d'itérations a, quant à lui, été fixé à 20000.

```
optimizer->SetNumberOfIterations( 20000 );
optimizer->SetRelaxationFactor( 0.9 );
```

L'optimiseur nécessite également un pas maximal et un pas minimal dont les valeurs initiales ont été définies respectivement à 1,0 et 0,01. À chaque niveau de la pyramide, ces valeurs sont affinées; le pas maximal est divisé par 4.0 et le pas minimal par 10.0. La définition des pas et leur affinement sont réalisés dans la classe de monitoring `RegistrationInterfaceCommand` présentée en Annexe C.

Le nombre de niveaux de l'approche multi-échelle est transmis à l'élément `registration` :

```
registration->SetNumberOfLevels( nScales );
```

Le processus de recalage est déclenché en utilisant la méthode `Update()`. Pour éviter les problèmes de plantage lors de l'initialisation ou du déroulement du processus, la méthode `Update()` est invoquée dans une boucle `try/catch`.

```
try
{
    registration->StartRegistration();
}
catch( itk::ExceptionObject & err )
{
    std::cout << "ExceptionObject caught !" << std::endl;
    std::cout << err << std::endl;
    return EXIT_FAILURE;
}
```

Le résultat du recalage est un tableau de valeur qui définit la transformation spatiale de manière unique. Le résultat final est obtenu en utilisant la méthode `GetLastTransformParameters()`.

```
typedef RegistrationType::ParametersType ParametersType;
ParametersType finalParameters = registration->GetLastTransformParameters();

const double versorX      = finalParameters[0];
const double versorY      = finalParameters[1];
const double versorZ      = finalParameters[2];
const double TranslationX = finalParameters[3];
const double TranslationY = finalParameters[4];
const double TranslationZ = finalParameters[5];
const double ScaleFactor  = finalParameters[6];
```


Annexe

D

Synthèse de la littérature sur la modélisation de l'os et sur sa caractérisation mécanique

Est perdu celui qui ne se connaît pas à sa juste valeur.

Ali IBN ABI TALIB, VII^esiècle.

SONT PRÉSENTÉS ici, de manière non exhaustive, les principaux résultats concernant la caractérisation mécanique d'échantillons d'os trabéculaires par essai de compression. Ces résultats sont regroupés par sites anatomiques.

D

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg.m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Weaver <i>et al.</i> 1966 [432]	Humain	-	Congelé	-	10*10*10	-	-	-	-	-	0,34-7,72	-
Galante <i>et al.</i> 1970 [134]	Humain	-	Congelé	-	$\varnothing = 7,1$, $h = 10$	-	-	-	-	-	0,39-5,98	-
Lindahl <i>et al.</i> 1976 [237]	Humain (H)	32	3-5 °C	eau chaude pendant 48h	2 * 2 * 4	0,05 mm/min	-	55,6 ± 0,7	1,1 – 139	4,6 ± 0,3	0,2 – 10,5	Influence de l'âge et du sexe
Struhl <i>et al.</i> 1987 [143]	Humain	-	Congelé	-	6 * 6 * 6, 8 * 8 * 8	-	-	-	5 – 228	-	0,12 – 8,2	-
Hobatho <i>et al.</i> 1991 [258]	Humain	-	-	-	-	-	242 ± 96	$E_{TS} = 1057 \pm 571$	-	-	-	Anisotropie
Mitton <i>et al.</i> 1997 [276]	Ovin	32	Sol. saline + éthanol, 4 °C	-	$\varnothing = 7,5$, $h = 9$	0,05 mm/min	530	1510 ± 784	-	22,3 ± 7,1	-	Influence de la température d'essai
Kopperdahl <i>et al.</i> 1998 [216]	Humain (T10-L4)	22	-	Dégraissé aux extrémités	$\varnothing = 8$, $h = 25$	0,005 s ⁻¹	110 – 260	291 ± 113	90 – 536	1,92 ± 0,84	0,56 – 3,71	Précyclage + extrémités collées
Ladd <i>et al.</i> 1998 [224]	Humain	5	Congelé (-30 °C)	-	8 * 8 * 8	0,01 s ⁻¹	-	$E_{LM} = 99$	58 – 108	-	-	Précyclage - Anisotropie

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg.m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Hou <i>et al.</i> 1998 [185]	Humain (T12)	28	-	-	$\varnothing = 8, 2,$ $h = 25$	-	-	317 ± 227	51-976	$3, 3 \pm 2, 3$	0, 4-10, 6	Comparaison FEM
Majumdar <i>et al.</i> 1998 [256]	Humain	25	Solution saline, 4 ° C	Détergent	$12 * 12 * 12$	$0, 01 s^{-1}$	170 ± 80	$E_{IS} = 65, 8 \pm 63, 4$	-	$1, 3 \pm 1, 0$	-	Anisotropie, essai à rupture suivant IS
Cendre <i>et al.</i> 1999 [67]	Humain (L2)	18	Congelé (-20 ° C)	-	$9 * 9 * 9$	$0, 5 mm/min$	220	134 ± 81	15 – 294	$1, 6 \pm 0, 9$	0, 6 – 3, 9	Précyclage, solution saline
Morgan <i>et al.</i> 2001 [285]	Humain (T10-L5)	20	Congelé (-20 ° C)	-	Cylindre	$0, 005 s^{-1}$	180 ± 50	344 ± 148	-	$2, 02 \pm 0, 92$	-	Précyclage
Banse <i>et al.</i> 2002 [21]	Humain (T9-L4)	68	Congelé	-	$\varnothing = 8, 2,$ $h \approx 22$	-	174 ± 52	352 ± 145	127 – 725	$2, 37 \pm 1, 14$	0, 60 – 6, 17	-
Rapillard <i>et al.</i> 2006 [335]	Humain	29	-	-	-	-	-	251 ± 137	44-497	-	-	Fatigue
van Lenthe <i>et al.</i> 2006 [410]	Humain	42	-	-	$\varnothing = 8,$ $h = 10$	$0, 0005 s^{-1}$	-	-	43-694	-	-	Précyclage
Follet <i>et al.</i> 2011 [121]	Humain	49	Congelé (-20 ° C)	-	$\varnothing = 8, 2,$ $h = 10$	$0, 0005 s^{-1}$	-	77 ± 32	10-177	$0, 91 \pm 0, 63$	0, 05-2, 8	Précyclage

TABLE D.1: Propriétés mécaniques d'échantillons d'os trabéculaire vertébral en compression.

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg.m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Evans <i>et al.</i> 1961 [242]	Humain (distal) Humain (proximal)	-	Embaumé	-	7,9 * 7,9 * 7,9 25 * 7,9 * 7,9	-	-	201	20, 6-965	4,98 2,65	0, 21-14, 82	-
Schoenfeld <i>et al.</i> 1975 [377]	Humain (proximal)	30	frais	-	$\varnothing = 4,8,$ $h = 9,5$	-	-	344, 7	-	-	0, 15-13, 5	Essai à 37 ° C
Ducheyne <i>et al.</i> 1977 [242]	Humain (distal)	-	Congelé	-	$\varnothing = 5,$ $h = 8$	0,002 à 9,16 s ⁻¹	-	-	58, 8-2942	-	0, 98-22, 5	-
Brown <i>et al.</i> 1980 [55]	Humain (proximal)	800	Congelé (-10 ° C)	extraite	5 * 5 * 5	0,004 s ⁻¹	-	$E_{JS} = 3386$	-	-	-	-
Ciarelli <i>et al.</i> 1986 [143]	Humain (proximal)	-	Congelé (-20 ° C) Humain (distal)	-	8 * 8 * 8	-	-	-	7, 6-800 49-572	-	0, 56-18, 6 2, 1-16, 2	Précharge
Odgaard <i>et al.</i> 1989 [311]	Humain (distal)	-	-	-	$\varnothing = 5,$ $h = 7, 5$	-	460	-	103-1058	5,96	-	-
Kuhn <i>et al.</i> 1989 [311]	Canin (distal)	35	Congelé (-10 ° C)	Jet d'eau + éthanol + centrifugation	8 * 8 * 8	0,01 s ⁻¹	444	$E_{JS} = 264 \pm 132$	5-656, 9	7, 12 ± 4, 6	1, 33-20, 76	Précharge
Hobatho <i>et al.</i> 1977 [258]	Humain (proximal) Humain (distal)	-	-	-	-	-	395 ± 180 350 ± 190	$E_{JS} = 1698 \pm 993$ $E_{JS} = 1267 \pm 888$	-	-	-	-

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg.m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Majumdar <i>et al.</i> 1998 [256]	Humain (proximal)	47	Sol. saline, 4 °C	Détergent	12 * 12 * 12	0,01 s ⁻¹	270 ± 150	$E_{TS} =$ 130, 2 ± 116, 9	-	2, 5 ± 1, 9	-	Anisotropie
	Humain (distal)	15						$E_{TS} =$ 118, 8 ± 59, 8		2, 3 ± 1, 1		
Mitra <i>et al.</i> 2005 [279]	Ovin (distal)	45	Sol. saline + 70 % éthanol	-	10*10*10	0,001 s ⁻¹	280 ± 0,07	$E_{TS} =$ 542 ± 78	-	17 ± 7	-	Anisotropie
Guedes <i>et al.</i> 2006 [151]	Bovin	44	-	-	10*10*10	0,0015 à 0,15 s ⁻¹	≈ 1050	≈ 293	45-564	≈ 13, 3	6, 15-25, 33	Influence vitesse de déformation

TABLE D.2: Propriétés mécaniques d'échantillons d'os trabéculaire extraits de fémurs en compression.

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg.m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Lindahl <i>et al.</i> 1976 [237]	Humain	64	3-5 °C	eau chaude pendant 48h	2 * 2 * 2	0,05 mm/min	-	28,9 ± 0,4	1,4 – 79,2	3,1 ± 0,3	0,2 – 6,7	Influence de l'âge et du sexe
Carter <i>et al.</i> 1977 [65]	Humain (proximal)	10	Congelé (-20 °C)	- Ethanol + jet d'air	$\varnothing = 10,3,$ $h = 5$	10 s ⁻¹	300 ± 90 240 ± 90	211 ± 78 54 ± 37	-	27 ± 9,8 5,9 ± 4,2	-	Confinement
Williams <i>et al.</i> 1982 [443]	Humain (proximal)	-	-	-	5 * 5 * 5, 6 * 6 * 6	0,005 s ⁻¹	-	193	8-457	3,36	1,5-6,7	Influence ré-hydratation et précharge
Goldstein <i>et al.</i> 1983 [144]	Humain (proximal)	400	Sol. Ringer	-	$\varnothing = 7,$ $h = 10$	0,1 s ⁻¹	-	-	4-430	-	1,0-1,3	Précharge 1,3MPa
Ciarelli <i>et al.</i> 1986 [143]	Humain (proximal)	-	-	-	8 * 8 * 8	-	-	-	5-552	-	0,52-11	Influence ré-hydratation et précharge
Hobatho <i>et al.</i> 1991 [258]	Humain (proximal)	-	-	-	-	-	198 ± 94	$E_{IS} = 769 \pm 534$	-	-	-	Anisotropie
Zysset <i>et al.</i> 1994 [460]	Humain (proximal)	10	Congelé (-20 °C)	-	8 * 8 * 12	0,001 s ⁻¹	-	-	816-2446	-	8,6-30,4	Confinement + sol. Ringer
Morgan <i>et al.</i> 2001 [285]	Humain (proximal)	15	Congelé (-20 °C)	-	Cylindre	0,005 s ⁻¹	230 ± 60	1091 ± 634	-	5,83 ± 3,42	-	Précyclage

TABLE D.3: Propriétés mécaniques d'échantillons d'os trabéculaire extraits de tibias en compression.

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg \cdot m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Barber <i>et al.</i> 1970 [22]	Crâne (frontal)	42	Sol. formol 10 %	-	$\varnothing = 8$	$0,2 s^{-1}$	-	545,5 ± 6,8	-	50,7 ± 5,5	-	Cortical + diploë
	Crâne (parietal)	140						718,1 ± 5,6		75,6 ± 3,3		
	Crâne (occipital)	29						737,7 ± 9,9		80,3 ± 9,2		
Melvin <i>et al.</i> 1970 [270]	Crâne	52	Frais ou congelé (-10 °C)	-	3,2 * 3,2 * 3,2	0,22 et $2,2 s^{-1}$	-	-	393-2750	-	12,5-78,3	Influence vitesse
Schueler <i>et al.</i> 1994 [378]	Crâne	81	Congelé (-20 °C)	-	$10 * 10 * h$	0,1 mm/s	-	313,8 ± 144,5	55,6-752,8	130,1 ± 32,2	54,1-204,4	-
Hobatho <i>et al.</i> 1991 [258]	Scapula	-	-	-	-	-	282 ± 60	$E_{IS} = 198 \pm 75$	-	-	-	-
Frich <i>et al.</i> 1997 [128]	Scapula	20	-	-	$7 * 7 * 7$	$0,01 s^{-1}$	380 ± 101	$E_{IS} = 78,3 \pm 47,8$	-	-	-	-
Hobatho <i>et al.</i> 1991 [258]	Genoux	-	-	-	-	-	731 ± 222	$E_{IS} = 2801 \pm 1363$	-	-	-	-
Linde <i>et al.</i> 1992 [242]	Genoux	41	Congelé (+20°C) saline	-	Cylindre	$0,01 s^{-1}$	336	393 ± 33	-	$4,53 \pm 0,38$	-	Lubrification des interfaces
		41			Cube		342	387 ± 35		$4,61 \pm 0,38$		

Auteurs	Origine	Nb	Conserv.	Extraction moelle	Géom. (mm)	$\dot{\epsilon}$	ρ_{app} ($kg \cdot m^{-3}$)	E_{app} (MPa)	Range (MPa)	σ_{app} (MPa)	Range (MPa)	Remarques
Majumdar <i>et al.</i> 1998 [256]	Calcaneum	7	Sol. saline, 4 ° C	Détergent	12*12*12	0,01 s ⁻¹	260 ± 130	$E_{IS} = 67,7 \pm 84,4$	-	1,4 ± 1,3	-	-
Follet <i>et al.</i> 2002 [118]	Calcaneum	26	Congelé (-20 ° C), Sol. saline + éthanol 50 %	-	9 * 9 * 9	-	-	$E_{IS} = 390 \pm 344$	11-1 269	4,34 ± 3,37	0,27-12,64	Essai à 37 ° C, anisotropie
Follet <i>et al.</i> 2005 [119]	Calcaneum	16	Congelé (-20 ° C), Sol. saline + éthanol 50 %	-	9 * 9 * 9	0,5 mm/min	-	$E_{IS} = 318 \pm 330$	11-1144	-	-	Anisotropie
Follet <i>et al.</i> 2007 [120]	Calcaneum	12	Congelé (-20 ° C), Sol. saline + éthanol 50 %	-	9 * 9 * 9	0,5 mm/min	190 ± 90	236 ± 231	19-742	2,61 ± 1,97	0,28-5,81	Précharge
Hobatho <i>et al.</i> 1991 [258]	Humérus (proximal)	-	-	-	-	-	255 ± 91	$E_{IS} = 813 \pm 401$	-	-	-	-
Struhl <i>et al.</i> 1987 [143]	Crête iliaque	-	Congelé	-	6 * 6 * 6, 8 * 8 * 8	-	-	-	10-428	-	0,06-15	Précharge

TABLE D.4: Propriétés mécaniques d'échantillons d'os trabéculaire humain extraits de divers segments anatomiques en compression.

Bibliographie

- [1] « First meeting on bone quality, Abbaye des Vaux de Cernay, France, 15-16 June 2006: Bone architecture ». *Osteoporosis International*, 18(6):837–889, 2007.
- [2] « <http://hansmalab.physics.ucsb.edu/afmbone.html> », 2010.
- [3] « Abaqus User’s Manual, Version 6.9 », 2011.
- [4] F.N. ALLARD and R. B. ASHMAN. « A comparison between cancellous bone compressive moduli determined from the surfaced strain and total specimen deflection ». *Orthopaedic Research Society*, 16:151, 1991.
- [5] M. R. ALLEN, K. IWATA, R. PHIPPS, and D. B. BURR. « Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate ». *Bone*, 39(4):872–879, 2006.
- [6] J. D. ALMER and S. R. STOCK. « Micromechanical response of mineral and collagen phases in bone ». *Journal of Structural Biology*, 157(2):365–370, 2007.
- [7] P. AMMANN. « Bone strength and ultrastructure ». *Osteoporosis International*, 20(6):1081–1083, 2009.
- [8] M. J. ANDERSON, J. H. KEYAK, and H. B. SKINNER. « Compressive mechanical properties of human cancellous bone after gamma irradiation ». *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, 74(5):747–52, 1992.
- [9] L. ANGKER, M. V. SWAIN, and N. KILPATRICK. « Characterising the micro-mechanical behaviour of the carious dentine of primary teeth using nano-indentation ». *Journal of Biomechanics*, 38(7):1535–1542, 2005.
- [10] P. ARBENZ and C. FLAIG. « On smoothing surfaces in voxel based finite element analysis of trabecular bone ». *Large-Scale Scientific Computing*, 4818:69–77, 2008.
- [11] M. E. ARLOT, Y. B. JIANG, H. K. GENANT, J. ZHAO, B. BURT-PICHAT, J. P. ROUX, P. D. DELMAS, and P. J. MEUNIER. « Histomorphometric and mu CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women

- treated with strontium ranelate ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(2):215–222, 2008.
- [12] Servier Medical ART. « <http://www.servier.fr/servier-medical-art> », 2011.
- [13] A. ASCENZI, P. BASCHIERI, and A. BENVENUTI. « The bending properties of single osteons ». *Journal of Biomechanics*, 23(8):763, 1990.
- [14] A. ASCENZI, P. BASCHIERI, and A. BENVENUTI. « The torsional properties of single selected osteons ». *Journal of Biomechanics*, 27(7):875, 1994.
- [15] A. ASCENZI and E. BONUCCI. « The tensile properties of single osteons ». *Anatomy Records*, 158(4):375–86, 1967.
- [16] A. ASCENZI and E. BONUCCI. « The compressive properties of single osteons ». *Anatomy Records*, 161(3):377–91, 1968.
- [17] R. B. ASHMAN, J. D. CORIN, and C. H. TURNER. « Elastic properties of cancellous bone: measurement by an ultrasonic technique ». *Journal of Biomechanics*, 20(10):979–86, 1987.
- [18] R. B. ASHMAN and J. Y. RHO. « Elastic modulus of trabecular bone material ». *Journal of Biomechanics*, 21(3):177–81, 1988.
- [19] A. J. BAILEY, T. J. SIMS, E. N. EBBESEN, J. P. MANSELL, J. S. THOMSEN, and Li MOSEKILDE. « Age-Related Changes in the Biochemical Properties of Human Cancellous Bone Collagen: Relationship to Bone Strength ». *Calcified Tissue International*, 65(3):203–210, 1999.
- [20] Y. BALA, D. FARLAY, P. D. DELMAS, P. J. MEUNIER, and G. BOIVIN. « Time sequence of secondary mineralization and microhardness in cortical and cancellous bone from ewes ». *Bone*, 46(4):1204–1212, 2010.
- [21] X. BANSE, T. J. SIMS, and A. J. BAILEY. « Mechanical Properties of Adult Vertebral Cancellous Bone: Correlation With Collagen Intermolecular Cross-Links ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(9):1621–1628, 2002.
- [22] T. W. BARBER, J. A. BROCKWAY, and C. A. MOFFATT. « Static compression testing of specimens from an embalmed human skull ». *Texas Reports on Biology & Medicine*, 28(4):497–508, 1970.
- [23] H. D. BARTH, M. E. LAUNEY, A. A. MACDOWELL, J. W. AGER III, and R. O. RITCHIE. « On the effect of X-ray irradiation on the deformation and fracture behavior of human cortical bone ». *Bone*, 46(6):1475–1485, 2010.
- [24] B. K. BAY. « Texture correlation: a method for the measurement of detailed strain distributions within trabecular bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 13(2):258–67, 1995.
- [25] B. K. BAY. « Experimental measurement of three-dimensional continuum-level strain fields in trabecular bone ». *Advances in experimental medicine and biology*, 496:181–97, 2001.
- [26] B. K. BAY, T. SMITH, D. P. FYHRIE, and M. SAAD. « Digital volume correlation: Three-dimensional strain mapping using X-ray tomography ». *Experimental Mechanics*, 39(3):217–226, 1999.
- [27] H. H. BAYRAKTAR and T. M. KEAVENY. « Mechanisms of uniformity of yield strains for trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 37(11):1671–1678, 2004.

- [28] H. H. BAYRAKTAR, E. F. MORGAN, G. L. NIEBUR, G. E. MORRIS, E. K. WONG, and T. M. KEAVENY. « Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue ». *Journal of Biomechanics*, 37(1):27–35, 2004.
- [29] T. J. BECK, C. B. RUFF, and K. BISSESSUR. « Age-related changes in female femoral neck geometry: implications for bone strength ». *Calcified Tissue International*, 53 Suppl 1:S41–6, 1993.
- [30] A. BENOIT, S. GUÃ©RARD, B. GILLET, G. GUILLOT, F. HILD, D. MITTON, J.-N. PÃ©RIÃ©, and S. ROUX. « 3D analysis from micro-MRI during in situ compression on cancellous bone ». *Journal of Biomechanics*, 42(14):2381–2386, 2009.
- [31] S. BENSAMOUN, F. FAN, I. BRICE, J. Y. RHO, and M.-C. HO BA THO. « Assesment of mechanical properties of human osteon lamellae exhibiting various degrees of mineralisation by nanoindentation ». *Journal of Musculoskeletal Research*, 11(3):135–143, 2008.
- [32] L. BERTINETTI, A. TAMPIERI, E. LAND, V. BOLIS, C. BUSCO, and G. MARTRA. « Surface structure, hydration and cationic sites of nanohydroxyapatite ». *Bioceramics, Vol 20, Pts 1 and 2*, 361-363:87–90, 2008.
- [33] G. BEVILL and T. M. KEAVENY. « Trabecular bone strength predictions using finite element analysis of micro-scale images at limited spatial resolution ». *Bone*, 44(4):579–584, 2009.
- [34] R. F. BIGLEY, M. SINGH, C. J. HERNANDEZ, G. J. KAZAKIA, R. B. MARTIN, and T. M. KEAVENY. « Validity of serial milling-based imaging system for microdamage quantification ». *Bone*, 42(1):212–215, 2008.
- [35] D. H. BIRKENHÃ©GER-FRENKEL, A. L. NIGG, C. J. J. HENS, and J. C. BIRKENHÃ©GER. « Changes of interstitial bone thickness with age in men and women ». *Bone*, 14(3):211–216, 1993.
- [36] D. M. BLACK, S. L. GREENSPAN, K. E. ENSRUD, L. PALERMO, J. A. MCGOWAN, T. F. LANG, P. GARNERO, M. L. BOUXSEIN, J. P. BILEZIKIAN, and C. J. ROSEN. « The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis ». *The New England journal of medicine*, 349(13):1207–15, 2003.
- [37] R. D. BLOEBAUM, J. G. SKEDROS, E. G. VAJDA, K. N. BACHUS, and B. R. CONSTANTZ. « Determining mineral content variations in bone using back-scattered electron imaging ». *Bone*, 20(5):485–490, 1997.
- [38] G. BOIVIN, Y. BALA, A. DOUBLIER, D. FARLAY, L. G. STE-MARIE, P. J. MEUNIER, and P. D. DELMAS. « The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients ». *Bone*, 43(3):532–538, 2008.
- [39] G. BOIVIN, D. FARLAY, Y. BALA, A. DOUBLIER, P. J. MEUNIER, and P. D. DELMAS. « Influence of remodeling on the mineralization of bone tissue ». *Osteoporosis International*, 20(6):1023–6, 2009.
- [40] G. BOIVIN and P. J. MEUNIER. « The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography ». *Calcified Tissue International*, 70(6):503–511, 2002.

- [41] G. BOIVIN and P. J. MEUNIER. « The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research ». *Osteoporosis International*, 14:S19–S24, 2003.
- [42] U. BONSE and F. BUSCH. « X-ray computed microtomography (mu-CT) using synchrotron radiation (SR) ». *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 65(1-2):133–169, 1996.
- [43] J. BORGGREFE, C. GRAEFF, T. N. NICKELSEN, F. MARIN, and C. C. GLUER. « Quantitative Computed Tomography Assessment of the Effects of 24 months of Teriparatide Treatment on 3-D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry and Bone Strength: Results from the EUROFORS Study ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 2009.
- [44] B. C. BOURNE and M. C. H. van der MEULEN. « Finite element models predict cancellous apparent modulus when tissue modulus is scaled from specimen CT-attenuation ». *Journal of Biomechanics*, 37(5):613–621, 2004.
- [45] S. BOUTROY, M. L. BOUXSEIN, F. MUNOZ, and P. D. DELMAS. « In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography ». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(12):6508–6515, 2005.
- [46] M. L. BOUXSEIN. « Bone quality: where do we go from here? ». *Osteoporosis International*, 14 Suppl 5:S118–27, 2003.
- [47] M. L. BOUXSEIN and D. KARASIK. « Bone geometry and skeletal fragility ». *Current Osteoporosis Reports*, 4(2):49–56, 2006.
- [48] Mary L. BOUXSEIN, Stephen K. BOYD, Blaine A. CHRISTIANSEN, Robert E. GULDBERG, Karl J. JEPSEN, and Ralph MULLER. « Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(7):1468–1486, 2010.
- [49] T. M. BOYCE, D. P. FYHRIE, M. C. GLOTKOWSKI, E. L. RADIN, and M. B. SCHAFFLER. « Damage type and strain mode associations in human compact bone bending fatigue ». *Journal of Orthopaedic Research*, 16(3):322–329, 1998.
- [50] A. BOYDE. « The real response of bone to exercise ». *Journal of Anatomy*, 203(2):173–189, 2003.
- [51] A. BOYDE. « Breakfast, lunch and dinner for an osteoclast! », 2008.
- [52] P. BRAIDOTTI, E. BEMPORAD, T. D’ALESSIO, S. A. SCIUTO, and L. STAGNI. « Tensile experiments and SEM fractography on bovine subchondral bone ». *Journal of Biomechanics*, 33(9):1153–1157, 2000.
- [53] K. BREAR, J. D. CURREY, S. RAINES, and K. J. SMITH. « Density and temperature effects on some mechanical properties of cancellous bone ». *Engineering in Medicine*, 17(4):163–7, 1988.
- [54] R. A. BROOKS and G. DICHIRO. « Beam hardening in X-ray reconstructive tomography ». *Physics in Medicine and Biology*, 21(3):390–398, 1976.
- [55] T. D. BROWN and Jr. FERGUSON, A. B. « Mechanical property distributions in the cancellous bone of the human proximal femur ». *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 51(3):429–37, 1980.
- [56] K. BRUYERE GARNIER, R. DUMAS, C. RUMELHART, and M. E. ARLOT. « Mechanical characterization in shear of human femoral cancellous bone: torsion and shear tests ». *Med Eng Phys*, 21(9):641–9, 1999.

- [57] T. A. BURGERS, J. MASON, G. NIEBUR, and H. L. PLOEG. « Compressive properties of trabecular bone in the distal femur ». *Journal of Biomechanics*, 41(5):1077–1085, 2008.
- [58] A. BURGHARDT, G. J. KAZAKIA, and S. MAJUMDAR. « A Local Adaptive Threshold Strategy for High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography of Trabecular Bone ». *Annals of Biomedical Engineering*, 35(10):1678–1686, 2007.
- [59] J. C. BURKET, S. GOURION-ARSIQUAUD, L. M. HAVILL, S. P. BAKER, A. L. BOSKEY, and M. C. H. van der MEULEN. « Microstructure and nanomechanical properties in osteons relate to tissue and animal age ». *Journal of Biomechanics*, 44(2):277–284, 2011.
- [60] D. BURR. « Microdamage and bone strength ». *Osteoporosis International*, 14 Suppl 5:S67–72, 2003.
- [61] D. B. BURR, M. R. FORWOOD, D. P. FYHRIE, R. B. MARTIN, M. B. SCHAFFLER, and C. H. TURNER. « Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(1):6–15, 1997.
- [62] D. B. BURR, C. H. TURNER, P. NAICK, M. R. FORWOOD, W. AMBROSIUS, M. S. HASAN, and R. PIDAPARTI. « Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? ». *Journal of Biomechanics*, 31(4):337–45, 1998.
- [63] A.J. BUSHBY, V. L. FERGUSON, and A. BOYDE. « Nanoindentation of bone: comparison of specimens tested in liquid and embedded in polymethylmethacrylate. ». *Journal of Materials Research*, 19:249–259, 2004.
- [64] D. R. CARTER and W. C. HAYES. « Fatigue life of compact bone—I. Effects of stress amplitude, temperature and density ». *J Biomech*, 9(1):27–34, 1976.
- [65] D. R. CARTER and W. C. HAYES. « The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure ». *J Bone Joint Surg Am*, 59(7):954–62, 1977.
- [66] D. R. CARTER, G. H. SCHWAB, and D. M. SPENGLER. « Tensile fracture of cancellous bone ». *Acta Orthop Scand*, 51(5):733–41, 1980.
- [67] E. CENDRE, D. MITTON, J. P. ROUX, M. E. ARLOT, F. DUBOEUF, B. BURT-PICHAT, C. RUMELHART, G. PEIX, and P. J. MEUNIER. « High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics ». *Osteoporosis International*, 10(5):353–60, 1999.
- [68] M. C. CHANG, C. C. KO, C. C. LIU, W. H. DOUGLAS, R. DELONG, W. J. SEONG, J. HODGES, and K. N. AN. « Elasticity of alveolar bone near dental implant-bone interfaces after one month’s healing ». *Journal of Biomechanics*, 36(8):1209–1214, 2003.
- [69] R. CHAPURLAT and D. CHAPPARD. *L’ostéoporose*. Wolter Kluwer Health, Rueil-Malmaison, 2009.
- [70] P. CHAVASSIEUX and Meunier P.. « *Histologie et cytologie de l’os normal* ». Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 2003.
- [71] P. CHAVASSIEUX, E. SEEMAN, and P. D. DELMAS. « Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures :

- How determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease ». *Endocrine reviews*, 28:14, 2007.
- [72] X. G. CHENG, P. H. F. NICHOLSON, G. LOWET, S. BOONEN, Y. SUN, P. RUEGSEGGER, R. MULLER, and J. DEQUEKER. « Prevalence of trabecular microcallus formation in the vertebral body and the femoral neck ». *Calcified Tissue International*, 60(5):479–484, 1997.
- [73] Y.-T. CHENG and C.-M. CHENG. « Relationships between hardness, elastic modulus, and the work of indentation ». *Applied Physics Letters*, 73(5):614–616, 1998.
- [74] Y.-T. CHENG and C.-M. CHENG. « Scaling, dimensional analysis, and indentation measurements ». *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 44(4-5):91–149, 2004.
- [75] Yan CHEVALIER, Dieter PAHR, Helga ALLMER, Mathieu CHARLEBOIS, and Philippe ZYSSET. « Validation of a voxel-based FE method for prediction of the uniaxial apparent modulus of human trabecular bone using macroscopic mechanical tests and nanoindentation ». *Journal of Biomechanics*, 40(15):3333–3340, 2007.
- [76] K. CHOI and S. A. GOLDSTEIN. « A comparison of the fatigue behavior of human trabecular and cortical bone tissue ». *Journal of Biomechanics*, 25(12):1371–81, 1992.
- [77] K. CHOI, J. L. KUHN, M. J. CIARELLI, and S. A. GOLDSTEIN. « The elastic moduli of human subchondral, trabecular, and cortical bone tissue and the size-dependency of cortical bone modulus ». *Journal of Biomechanics*, 23(11):1103–13, 1990.
- [78] T. E. CIARELLI, D. P. FYHRIE, and A. M. PARFITT. « Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females ». *Bone*, 32(3):311–315, 2003.
- [79] P. CLÉZARDIN. « *Mécanismes des métastases osseuses* », pages 295–312. Flammarion MÃ©decine-Science, Paris, 2008.
- [80] E. U. CONRAD, D. P. ERICKSEN, A. F. TENCER, D. M. STRONG, and A. P. MACKENZIE. « The effects of freeze-drying and rehydration on cancellous bone ». *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (290):279–84, 1993.
- [81] D. M. L. COOPER, C. D. L. THOMAS, J. G. CLEMENT, A. L. TURINSKY, C. W. SENSEN, and B. HALLGRÍMSSON. « Age-dependent change in the 3D structure of cortical porosity at the human femoral midshaft ». *Bone*, 40(4):957–965, 2007.
- [82] S. C. COWIN. « Wolffs law of trabecular architecture at remodeling equilibrium ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 108(1):83–88, 1986.
- [83] S. C. COWIN. « Bone stress adaptation models ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 115(4B):528–33, 1993.
- [84] S. C. COWIN. *Bone Mechanics Handbook*. CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2nd edition, 2001.
- [85] S. C. COWIN, L. MOSS-SALENTIJJN, and M. L. MOSS. « Candidates for the mechanosensory system in bone ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 113(2):191–7, 1991.

- [86] R. P. CRAWFORD, C. E. CANN, and T. M. KEAVENY. « Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography ». *Bone*, 33(4):744–750, 2003.
- [87] J. D. CURREY. « The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone ». *Journal of Biomechanics*, 2(1):1–11, 1969.
- [88] J. D. CURREY. « Effects of porosity and mineral content on the Young's Modulus of bone ». *European Society of Biomechanics*, 5:104, 1986.
- [89] J. D. CURREY. « The effects of drying and re-wetting on some mechanical properties of cortical bone ». *Journal of Biomechanics*, 21(5):439–441, 1988.
- [90] J. D. CURREY. « What determines the bending strength of compact bone? ». *Journal of Experimental Biology*, 202(Pt 18):2495–503, 1999.
- [91] J. D. CURREY. *Bones: Structure and Mechanics*. Princeton University Press, Princeton, N.J., 2002.
- [92] J. D. CURREY. « The many adaptations of bone ». *Journal of Biomechanics*, 36(10):1487–1495, 2003.
- [93] J. D. CURREY. « Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone ». *Osteoporosis International*, 14:S29–S36, 2003.
- [94] J. D. CURREY, K. BREAR, P. ZIOUPOS, and G. C. REILLY. « Effect of formaldehyde fixation on some mechanical properties of bovine bone ». *Biomaterials*, 16(16):1267–1271, 1995.
- [95] E. DALL'ARA, C. OHMAN, M. BALEANI, and M. VICECONTI. « The effect of tissue condition and applied load on Vickers hardness of human trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 40(14):3267–70, 2007.
- [96] D. W. DEMPSTER. « Bone microarchitecture and strength ». *Osteoporosis International*, 14:S54–S56, 2003.
- [97] S. DENDORFER, H. J. MAIER, and J. HAMMER. « How do anisotropy and age affect fatigue and damage in cancellous bone? ». *Studies in Health Technology and Informatics*, 133:68–74, 2008.
- [98] T. DIAB, K. W. CONDON, D. B. BURR, and D. VASHISHTH. « Age-related change in the damage morphology of human cortical bone and its role in bone fragility ». *Bone*, 38(3):427–431, 2006.
- [99] T. DIAB and D. VASHISHTH. « Morphology, localization and accumulation of in vivo microdamage in human cortical bone ». *Bone*, 40(3):612–618, 2007.
- [100] M. DING. « Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage ». *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum*, 292:1–45, 2000.
- [101] M. DING, A. ODGAARD, F. LINDE, and I. HVID. « Age-related variations in the microstructure of human tibial cancellous bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 20(3):615–621, 2002.
- [102] S. W. DONAHUE and S. A. GALLEY. « Microdamage in bone: Implications for fracture, repair, remodeling, and adaptation ». *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 34(3):215–271, 2006.
- [103] X. N. DONG and X. E. GUO. « The dependence of transversely isotropic elasticity of human femoral cortical bone on porosity ». *Journal of Biomechanics*, 37(8):1281–1287, 2004.

- [104] E. DONNELLY, S. P. BAKER, A. L. BOSKEY, and M. C. van der MEULEN. « Effects of surface roughness and maximum load on the mechanical properties of cancellous bone measured by nanoindentation ». *Journal of Biomedical Materials Research A*, 77(2):426–35, 2006.
- [105] V. EBACHER, C. TANG, H. MCKAY, T. R. OXLAND, P. GUY, and R. Z. WANG. « Strain redistribution and cracking behavior of human bone during bending ». *Bone*, 40(5):1265–1275, 2007.
- [106] K. ENGELKE, M. LOHMANN, W. R. DIX, and W. GRAEFF. « A system for dual energy microtomography of bones ». *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment*, 274(1-2):380–389, 1989.
- [107] S. I. ESSES, J. C. LOTZ, and W. C. HAYES. « Biomechanical properties of the proximal femur determined in vitro by single-energy quantitative computed tomography ». *J Bone Miner Res*, 4(5):715–22, 1989.
- [108] B. FABIANO, M. ANDREA, M. FRANCO, and P. FEDERICO. « Microtensile measurements of single trabeculae stiffness in human femur ». *Journal of Biomechanics*, 35(11):1515–1519, 2002.
- [109] Z. FAN, J. G. SWADENER, J. Y. RHO, M. E. ROY, and G. M. PHARR. « Anisotropic properties of human tibial cortical bone as measured by nanoindentation ». *Journal of Orthopaedic Research*, 20(4):806–810, 2002.
- [110] G. E. FANTNER, T. HASSENKAM, J. H. KINDT, J. C. WEAVER, H. BIRKEDAL, L. PECHENIK, J. A. CUTRONI, G. A. G. CIDADE, G. D. STUCKY, D. E. MORSE, and P. K. HANSMA. « Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture ». *Nature Materials*, 4(8):612–616, 2005.
- [111] D. FARLAY. « *Effets osseux du ranelate de strontium, un traitement de l'ostéoporose ménopausique* ». PhD thesis, 2008.
- [112] D. FARLAY, G. PANCZER, C. REY, P. D. DELMAS, and G. BOIVIN. « Mineral maturity and crystallinity index are distinct characteristics of bone mineral ». *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 28(4):433–45, 2010.
- [113] N. L. FAZZALARI. « Trabecular microfracture ». *Calcified Tissue International*, 53(0):S143–S147, 1993.
- [114] N. L. FAZZALARI, M. R. FORWOOD, B. A. MANTHEY, K. SMITH, and P. KOLESIK. « Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone ». *Bone*, 23(4):373–378, 1998.
- [115] N. L. FAZZALARI, M. R. FORWOOD, K. SMITH, B. A. MANTHEY, and P. HERREEN. « Assessment of Cancellous Bone Quality in Severe Osteoarthritis: Bone Mineral Density, Mechanics, and Microdamage ». *Bone*, 22(4):381–388, 1998.
- [116] N. L. FAZZALARI, J. S. KULIWABA, and M. R. FORWOOD. « Cancellous bone microdamage in the proximal femur: influence of age and osteoarthritis on damage morphology and regional distribution ». *Bone*, 31(6):697–702, 2002.
- [117] V. L. FERGUSON. « Deformation partitioning provides insight into elastic, plastic, and viscous contributions to bone material behavior ». *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2(4):364–374, 2009.

- [118] H. FOLLET. « *Caractérisation biomécanique et modélisation 3D par imagerie X et IRM haute résolution de l'os spongieux humain : évaluation du risque fracturaire* ». PhD thesis, 2002.
- [119] H. FOLLET, K. BRUYERE-GARNIER, F. PEYRIN, J. P. ROUX, M. E. ARLOT, B. BURT-PICHAT, C. RUMELHART, and P. J. MEUNIER. « Relationship between compressive properties of human os calcis cancellous bone and microarchitecture assessed from 2D and 3D synchrotron microtomography ». *Bone*, 36(2):340–51, 2005.
- [120] H. FOLLET, F. PEYRIN, E. VIDAL-SALLE, A. BONNASSIE, C. RUMELHART, and P. J. MEUNIER. « Intrinsic mechanical properties of trabecular calcaneus determined by finite-element models using 3D synchrotron microtomography ». *Journal of Biomechanics*, 40(10):2174–2183, 2007.
- [121] H. FOLLET, S. VIGUET-CARRIN, B. BURT-PICHAT, B. DEPALLE, Y. BALA, E. GINEYTS, F. MUNOZ, M. ARLOT, G. BOIVIN, R. D. CHAPURLAT, P. D. DELMAS, and M. L. BOUXSEIN. « Effects of preexisting microdamage, collagen cross-links, degree of mineralization, age, and architecture on compressive mechanical properties of elderly human vertebral trabecular bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 2011.
- [122] C. M. FORD and T. M. KEAVENY. « The dependence of shear failure properties of trabecular bone on apparent density and trabecular orientation ». *Journal of Biomechanics*, 29(10):1309–17, 1996.
- [123] J. FOX, M. A. MILLER, R. R. RECKER, S. P. BARE, S. Y. SMITH, and I. MOREAU. « Treatment of postmenopausal osteoporotic women with parathyroid hormone 1-84 for 18 months increases cancellous bone formation and improves cancellous architecture: A study of iliac crest biopsies using histomorphometry and micro computed tomography ». *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 5(4):356–357, 2005.
- [124] P. FRATZL. « Bone fracture - When the cracks begin to show ». *Nature Materials*, 7(8):610–612, 2008.
- [125] P. FRATZL, H. S. GUPTA, E. P. PASCHALIS, and P. ROSCHGER. « Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone ». *Journal of Materials Chemistry*, 14(14):2115–2123, 2004.
- [126] P. FRATZL and R. WEINKAMER. « Nature's hierarchical materials ». *Progress in Materials Science*, 52(8):1263–1334, 2007.
- [127] P. FREY, B. SARTER, and M. GAUTHERIE. « Fully automatic mesh generation for 3-D domains based upon voxel sets ». *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 37(16):2735–2753, 1994.
- [128] L. H. FRICH, N. C. JENSEN, A. ODGAARD, C. M. PEDERSEN, J. O. SOJBJERG, and M. DALSTRA. « Bone strength and material properties of the glenoid ». *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 6(2):97–104, 1997.
- [129] H. M. FROST. « Presence of microscopic cracks in vivo in bone ». *Henry Ford Hospital Medical Bulletin*, 8:25–35, 1960.
- [130] A. S. FRUCHTER and R. N. HOOK. « A novel image reconstruction method applied to deep Hubble Space Telescope images ». *Publications of the Astronomical Society of the Pacific*, 114(144), 1997.

- [131] D. P. FYHRIE, M. S. HAMID, R. F. KUO, and S. M. LANG. « Direct three-dimensional finite element analysis of human vertebral cancellous bone ». *Transactions of the Annual Meeting - Orthopaedic Research Society*, 17:551, 1992.
- [132] D. P. FYHRIE, S. J. HOSHAW, M. S. HAMID, and F. J. HOU. « Shear Stress Distribution in the Trabeculae of Human Vertebral Bone ». *Annals of Biomedical Engineering*, 28(10):1194–1199, 2000.
- [133] D. P. FYHRIE and M. B. SCHAFFLER. « Failure mechanisms in human vertebral cancellous bone ». *Bone*, 15(1):105–9, 1994.
- [134] J. GALANTE, W. ROSTOKER, and R. D. RAY. « Physical properties of trabecular bone ». *Calcified Tissue International*, 5(3):236–46, 1970.
- [135] H. GAO, B. JI, I. L. JAGER, E. ARZT, and P. FRATZL. « Materials become insensitive to flaws at nanoscale: Lessons from nature ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(10):5597–5600, 2003.
- [136] P. GEHRON-ROBEY and A. L. BOSKEY. « *The biochemistry of bone* », Annexe 4. Academic Press, San Diego, 1996.
- [137] H. K. GENANT, K. ENGELKE, and S. PREVRHAL. « Advanced CT bone imaging in osteoporosis ». *Rheumatology (Oxford)*, 47 Suppl 4:9–16, 2008.
- [138] L. J. GIBSON. « The mechanical behaviour of cancellous bone ». *Journal of Biomechanics*, 18(5):317–28, 1985.
- [139] L. J. GIBSON. « Biomechanics of cellular solids ». *Journal of Biomechanics*, 38(3):377–399, 2005.
- [140] L.J. GIBSON and M. F. ASHBY. *Cellular solids, Structure and Properties*. Cambridge University Press, Cambridge, 2nd edition, 1997.
- [141] R. S. GILMORE and J. L. KATZ. « Elastic properties of apatites ». *Journal of Materials Science*, 17(4):1131–1141, 1982.
- [142] M. M. GIRAUDGUILLE. « Twisted plywood architecture of collagen fibrils in human compact-bone osteons ». *Calcified Tissue International*, 42(3):167–180, 1988.
- [143] S. A. GOLDSTEIN. « The mechanical properties of trabecular bone: dependence on anatomic location and function ». *Journal of Biomechanics*, 20(11-12):1055–61, 1987.
- [144] S. A. GOLDSTEIN, D. L. WILSON, D. A. SONSTEGARD, and L. S. MATTHEWS. « The mechanical-properties of human tibial trabecular bone as a function of metaphyseal location ». *Journal of Biomechanics*, 16(12):965–969, 1983.
- [145] R. W. GOULET, S. A. GOLDSTEIN, M. J. CIARELLI, J. L. KUHN, M. B. BROWN, and L. A. FELDKAMP. « The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 27(4):375–89, 1994.
- [146] A. GOURRIER, C. LI, S. SIEGEL, O. PARIS, P. ROSCHGER, K. KLAUSHOFER, and P. FRATZL. « Scanning small-angle X-ray scattering analysis of the size and organization of the mineral nanoparticles in fluorotic bone using a stack of cards model ». *Journal of Applied Crystallography*, 43(6):1385–1392, 2010.

- [147] T. GRABOWSKI. *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck Université, Québec, 2^e édition, 1994.
- [148] C. GRAEFF, W. TIMM, T. N. NICKELSEN, J. FARRERONS, F. MARIN, C. BARKER, and C. C. GLUER. « Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORIS study ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(9):1426–33, 2007.
- [149] W. GRAEFF and K. ENGELKE. « *Microradiography end microtomography* », pages 361–405. North-Holland, Amsterdam, 1991.
- [150] T. GROSS, D. H. PHARR, F. PEYRIN, and P. K. ZYSSET. « The influence of mineral heterogeneity on the apparent elastic properties of human cancellous bone: A SR- μ CT based finite element study ». In *ORS Annual Meeting*.
- [151] R. M. GUEDES, J. A. SIMOES, and J. L. MORAIS. « Viscoelastic behaviour and failure of bovine cancellous bone under constant strain rate ». *Journal of Biomechanics*, 39(1):49–60, 2006.
- [152] R. E. GULDBERG, S. J. HOLLISTER, and G. T. CHARRAS. « The accuracy of digital image-based finite element models ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 120(2):289–95, 1998.
- [153] X. E. GUO and S. A. GOLDSTEIN. « Is trabecular bone tissue different from cortical bone tissue? ». *Forma*, 12:185–196, 1997.
- [154] X. E. GUO and C. H. KIM. « Mechanical consequence of trabecular bone loss and its treatment: a three-dimensional model simulation ». *Bone*, 30(2):404–411, 2002.
- [155] H. S. GUPTA, S. SCHRATTER, W. TESCH, P. ROSCHGER, A. BERZLANOVICH, T. SCHOEBERL, K. KLAUSHOFER, and P. FRATZL. « Two different correlations between nanoindentation modulus and mineral content in the bone-cartilage interface ». *Journal of Structural Biology*, 149(2):138–148, 2005.
- [156] H. S. GUPTA, J. SETO, W. WAGERMAIER, P. ZASLANSKY, P. BOESECKE, and P. FRATZL. « Cooperative deformation of mineral and collagen in bone at the nanoscale ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(47):17741–17746, 2006.
- [157] H. S. GUPTA, U. STACHEWICZ, W. WAGERMAIER, P. ROSCHGER, H. D. WAGNER, and P. FRATZL. « Mechanical modulation at the lamellar level in osteonal bone ». *Journal of materials research*, 21(8):1913–21, 2006.
- [158] H. S. GUPTA, W. WAGERMAIER, G. A. ZICKLER, D. R. B. AROUSH, S. S. FUNARI, P. ROSCHGER, H. D. WAGNER, and P. FRATZL. « Nanoscale deformation mechanisms in bone ». *Nano Letters*, 5(10):2108–2111, 2005.
- [159] M. HALAWA, A. J. LEE, R. S. LING, and S. S. VANGALA. « The shear strength of trabecular bone from the femur, and some factors affecting the shear strength of the cement-bone interface ». *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 92(1):19–30, 1978.
- [160] P. K. HANSMA, G. E. FANTNER, J. H. KINDT, P. J. THURNER, G. SCHITTER, P. J. TURNER, S. F. UDWIN, and M. M. FINCH. « Sacrificial bonds in the interfibrillar matrix of bone ». *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 5(4):313–5, 2005.

- [161] T. H. HANSSON, T. S. KELLER, and M. M. PANJABI. « A study of the compressive properties of lumbar vertebral trabeculae - Effects of tissue characteristics ». *Spine*, 12(1):56–62, 1987.
- [162] T. HARA, E. TANCK, J. HOMMINGA, and R. HUISKES. « The influence of microcomputed tomography threshold variations on the assessment of structural and mechanical trabecular bone properties ». *Bone*, 31(1):107–109, 2002.
- [163] T. P. HARRIGAN, M. JASTY, R. W. MANN, and W. H. HARRIS. « Limitations of the continuum assumption in cancellous bone ». *Journal of Biomechanics*, 21(4):269–75, 1988.
- [164] N. M. HARRISON, P. F. McDONNELL, D. C. O'MAHONEY, O. D. KENNEDY, F. J. O'BRIEN, and P. E. MCHUGH. « Heterogeneous linear elastic trabecular bone modelling using micro-CT attenuation data and experimentally measured heterogeneous tissue properties ». *Journal of Biomechanics*, 41(11):2589–2596, 2008.
- [165] T. HASSENKAM, G. E. FANTNER, J. A. CUTRONI, J. C. WEAVER, D. E. MORSE, and P. K. HANSMA. « High-resolution AFM imaging of intact and fractured trabecular bone ». *Bone*, 35(1):4–10, 2004.
- [166] W. C. HAYES and D. R. CARTER. « Postyield behavior of subchondral trabecular bone ». *Journal of Biomedical Materials Research*, 10(4):537–44, 1976.
- [167] A. J. HEIM, W. G. MATTHEWS, and T. J. KOOB. « Determination of the elastic modulus of native collagen fibrils via radial indentation ». *Applied Physics Letters*, 89(18), 2006.
- [168] C. HELLMICH. « *Microelasticity of bone* », pages 289–325. Springer, New-York, 2005.
- [169] C. HELLMICH and F. J. ULM. « Drained and undrained poroelastic properties of healthy and pathological bone: A poro-micromechanical investigation ». *Transport in Porous Media*, 58(3):243–268, 2005.
- [170] S. HENGESBERGER, A. KULIK, and P. ZYSSET. « Nanoindentation discriminates the elastic properties of individual human bone lamellae under dry and physiological conditions ». *Bone*, 30(1):178–184, 2002.
- [171] S. HENGESBERGER, A. KULIK, and Ph ZYSSET. « A combined atomic force microscopy and nanoindentation technique to investigate the elastic properties of bone structural units ». *European Cells and Materials*, 1:12–17, 2001.
- [172] J. A. HIPPEL, A. JANSUJWICZ, C. A. SIMMONS, and B. D. SNYDER. « Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 11(2):286–292, 1996.
- [173] T. HOC, L. HENRY, M. VERDIER, D. AUBRY, L. SEDEL, and A. MEUNIER. « Effect of microstructure on the mechanical properties of Haversian cortical bone ». *Bone*, 38(4):466–474, 2006.
- [174] R. HODGSKINSON and J. D. CURREY. « The effect of variation in structure on the Young's modulus of cancellous bone: a comparison of human and non-human material ». *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers*, 204(2):115–21, 1990.
- [175] R. HODGSKINSON and J. D. CURREY. « Effects of structural variation on Young's modulus of non-human cancellous bone ». *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers*, 204(1):43–52, 1990.

- [176] R. HODGSKINSON, J. D. CURREY, and G. P. EVANS. « Hardness, an indicator of the mechanical competence of cancellous bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 7(5):754–8, 1989.
- [177] C. E. HOFFLER, X. E. GUO, P. K. ZYSSET, and S. A. GOLDSTEIN. « An application of nanoindentation technique to measure bone tissue Lamellae properties ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 127(7):1046–53, 2005.
- [178] C. E. HOFFLER, K. E. MOORE, K. KOZLOFF, P. K. ZYSSET, M. B. BROWN, and S. A. GOLDSTEIN. « Heterogeneity of bone lamellar-level elastic moduli ». *Bone*, 26(6):603–9, 2000.
- [179] C. E. HOFFLER, K. E. MOORE, K. KOZLOFF, P. K. ZYSSET, and S. A. GOLDSTEIN. « Age, gender, and bone lamellae elastic moduli ». *Journal of Orthopaedic Research*, 18(3):432–437, 2000.
- [180] S. J. HOLLISTER, J. M. BRENNAN, and N. KIKUCHI. « A homogenization sampling procedure for calculating trabecular bone effective stiffness and tissue level stress ». *J Biomech*, 27(4):433–44, 1994.
- [181] J. HOMMINGA, R. HUISKES, B. van RIETBERGEN, P. RUEGSEGGER, and H. WEINANS. « Introduction and evaluation of a gray-value voxel conversion technique ». *Journal of Biomechanics*, 34(4):513–517, 2001.
- [182] J. HOMMINGA, B. R. MCCREADIE, H. WEINANS, and R. HUISKES. « The dependence of the elastic properties of osteoporotic cancellous bone on volume fraction and fabric ». *Journal of Biomechanics*, 36(10):1461–1467, 2003.
- [183] L. D. HORDON, M. ITODA, P. A. SHORE, R. C. SHORE, M. HEALD, M. BROWN, J. A. KANIS, G. A. RODAN, and J. E. AARON. « Preservation of thoracic spine microarchitecture by alendronate: Comparison of histology and microCT ». *Bone*, 38(3):444–449, 2006.
- [184] S. J. HOSHAW, D. D. CODY, A. M. SAAD, and D. P. FYHRIE. « Decrease in canine proximal femoral ultimate strength and stiffness due to fatigue damage ». *Journal of Biomechanics*, 30(4):323–329, 1997.
- [185] F. J. HOU, S. M. LANG, S. J. HOSHAW, D. A. REIMANN, and D. P. FYHRIE. « Human vertebral body apparent and hard tissue stiffness ». *Journal of Biomechanics*, 31(11):1009–15, 1998.
- [186] I. HVID, S. M. BENTZEN, F. LINDE, L. MOSEKILDE, and B. PONGSOIPETCH. « X-ray quantitative computed tomography: the relations to physical properties of proximal tibial trabecular bone specimens ». *Journal of Biomechanics*, 22(8-9):837–44, 1989.
- [187] L. IBANEZ, W. SCHROEDER, L. NG, and J. CATES. *The ITK Software Guide*. Kiteware, Inc., 2005.
- [188] INFOCANCER, 2008. <http://www.infocancer.org>.
- [189] H. ISAKSSON, M. MALKIEWICZ, R. NOWAK, H. J. HELMINEN, and J. S. JURVELIN. « Rabbit cortical bone tissue increases its elastic stiffness but becomes less viscoelastic with age ». *Bone*, 47(6):1030–8, 2010.
- [190] M. J. JAASMA, H. H. BAYRAKTAR, G. L. NIEBUR, and T. M. KEAVENY. « Biomechanical effects of intraspecimen variations in tissue modulus for trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 35(2):237–246, 2002.

- [191] I. JAGER and P. FRATZL. « Mineralized collagen fibrils: A mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles ». *Biophysical Journal*, 79(4):1737–1746, 2000.
- [192] W. S. S. JEE. « *Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology* », Annexe 1. CRC Press LLC, Boca Raton, 2001.
- [193] K. S. JENSEN, Lis MOSEKILDE, and Leif MOSEKILDE. « A model of vertebral trabecular bone architecture and its mechanical properties ». *Bone*, 11(6):417–423, 1990.
- [194] K. L. JOHNSON. « *Normal contact of elastic solids: Hertz theory* », Annexe 4, pages 84–106. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1985.
- [195] J. KABEL, A. ODGAARD, B. van RIETBERGEN, and R. HUISKES. « Connectivity and the elastic properties of cancellous bone ». *Bone*, 24(2):115–120, 1999.
- [196] Q. KANG, Y. H. H. AN, and R. J. FRIEDMAN. « Effects of multiple freezing-thawing cycles on ultimate indentation load and stiffness of bovine cancellous bone ». *American Journal of Veterinary Research*, 58(10):1171–1173, 1997.
- [197] S. J. KAPLAN, W. C. HAYES, J. L. STONE, and G. S. BEAUPRE. « Tensile strength of bovine trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 18(9):723–7, 1985.
- [198] M. KASRA, I. CATELAS, G. TOMLINSON, and M. GRYMPAS. « Mechanical behaviour of trabecular bone in tension: effect of bone marrow and strain rate ». *Advances in Bioengineering, ASME-BED*, 31:161–162, 1995.
- [199] M. KASRA and M. D. GRYNPAS. « On shear properties of trabecular bone under torsional loading: Effects of bone marrow and strain rate ». *Journal of Biomechanics*, 40:2898–2903, 2007.
- [200] G. J. KAZAKIA, J. J. LEE, M. SINGH, R. F. BIGLEY, R. B. MARTIN, and T. M. KEAVENY. « Automated high-resolution three-dimensional fluorescence imaging of large biological specimens ». *Journal of Microscopy-Oxford*, 225(2):109–117, 2007.
- [201] T. M. KEAVENY, R. E. BORCHERS, L. J. GIBSON, and W. C. HAYES. « Theoretical analysis of the experimental artifact in the trabecular bone compressive modulus ». *Journal of Biomechanics*, 26(4-5):599–607, 1993.
- [202] T. M. KEAVENY, X. E. GUO, E. F. WACHTEL, T. A. MCMAHON, and W. C. HAYES. « Trabecular bone exhibits fully linear elastic behavior and yields at low strains ». *Journal of Biomechanics*, 27(9):1127–36, 1994.
- [203] T. M. KEAVENY, E. F. MORGAN, G. L. NIEBUR, and O. C. YEH. « Biomechanics of trabecular bone ». *Annual Review of Biomedical Engineering*, 3:307–33, 2001.
- [204] T. M. KEAVENY, T. P. PINILLA, R. P. CRAWFORD, D. L. KOPPERDAHL, and A. LOU. « Systematic and random errors in compression testing of trabecular bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 15(1):101–10, 1997.
- [205] T. M. KEAVENY, E. F. WACHTEL, C. M. FORD, and W. C. HAYES. « Differences between the tensile and compressive strengths of bovine tibial trabecular bone depend on modulus ». *Journal of Biomechanics*, 27(9):1137–46, 1994.

- [206] T. M. KEAVENY, E. F. WACHTEL, X. E. GUO, and W. C. HAYES. « Mechanical behavior of damaged trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 27(11):1309–18, 1994.
- [207] T. M. KEAVENY, E. F. WACHTEL, S. P. ZADESKY, and Y. P. ARRAMON. « Application of the Tsai-Wu quadratic multiaxial failure criterion to bovine trabecular bone ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 121(1):99–107, 1999.
- [208] Tony M. KEAVENY, Edward F. WACHTEL, and David L. KOPPERDAHL. « Mechanical behavior of human trabecular bone after overloading ». *Journal of Orthopaedic Research*, 17(3):346–353, 1999.
- [209] P. J. KELLY, J. A. EISMAN, and P. N. SAMBROOK. « Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density ». *Osteoporosis International*, 1(1):56–60, 1990.
- [210] R. A. KETCHAM and W. D. CARLSON. « Acquisition, optimization and interpretation of X-ray computed tomographic imagery: applications to the geosciences ». *Computers & Geosciences*, 27(4):381–400, 2001.
- [211] S. KHOSLA, B. L. RIGGS, E. J. ATKINSON, A. L. OBERG, L. J. MCDANIEL, M. HOLETS, J. M. PETERSON, and L. J. MELTON. « Effects of Sex and Age on Bone Microstructure at the Ultradistal Radius: A Population-Based Noninvasive In Vivo Assessment ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(1):124–131, 2006.
- [212] D.-G. KIM, G. T. CHRISTOPHERSON, X. N. DONG, D. P. FYHRIE, and Y. N. YENI. « The effect of microcomputed tomography scanning and reconstruction voxel size on the accuracy of stereological measurements in human cancellous bone ». *Bone*, 35(6):1375–1382, 2004.
- [213] H. S. KIM and S. T. S. AL-HASSANI. « A morphological model of vertebral trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 35(8):1101–1114, 2002.
- [214] J. H. KINDT, P. J. THURNER, M. E. LAUER, B. L. BOSMA, G. SCHITTER, G. E. FANTNER, M. IZUMI, J. C. WEAVER, D. E. MORSE, and P. K. HANSMA. « In situ observation of fluoride-ion-induced hydroxyapatite-collagen detachment on bone fracture surfaces by atomic force microscopy ». *Nanotechnology*, 18(13):8, 2007.
- [215] C. F. KOCH, S. JOHNSON, D. KUMAR, M. JELINEK, D. B. CHRISEY, A. DORRAISWAMY, C. JIN, R. J. NARAYAN, and I. N. MILLAILESCU. « Pulsed laser deposition of hydroxyapatite thin films ». *Materials Science & Engineering C-Biomimetic and Supramolecular Systems*, 27(3):484–494, 2007.
- [216] D. L. KOPPERDAHL and T. M. KEAVENY. « Yield strain behavior of trabecular bone ». *J Biomech*, 31(7):601–8, 1998.
- [217] D. L. KOPPERDAHL, E. F. MORGAN, and T. M. KEAVENY. « Quantitative computed tomography estimates of the mechanical properties of human vertebral trabecular bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 20(4):801–805, 2002.
- [218] V. KOSMOPOULOS and T. S. KELLER. « Finite element modeling of trabecular bone damage ». *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 6(3):209–16, 2003.

- [219] M. KOTHARI, T. M. KEAVENY, J. C. LIN, D. C. NEWITT, H. K. GENANT, and S. MAJUMDAR. « Impact of Spatial Resolution on the Prediction of Trabecular Architecture Parameters ». *Bone*, 22(5):437–443, 1998.
- [220] J. L. KUHN, S. A. GOLDSTEIN, K. CHOI, M. LONDON, L. A. FELDKAMP, and L. S. MATTHEWS. « Comparison of the trabecular and cortical tissue moduli from human iliac crests ». *Journal of Orthopaedic Research*, 7(6):876–84, 1989.
- [221] L. KUHN-SPEARING, C. REY, H. M. KIM, and M. J. GLIMCHER. « *Carbonated apatite nanocrystals of bone* ». The Minerals, Metals and Materials Society, Warrendale, PA, USA, 1996.
- [222] D. KUNKEL. « Bone cell osteocyte in compact bone. SEM X2000. », 2008.
- [223] A. J. LADD and J. H. KINNEY. « Numerical errors and uncertainties in finite-element modeling of trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 31(10):941–945, 1998.
- [224] A. J. LADD, J. H. KINNEY, D. L. HAUPT, and S. A. GOLDSTEIN. « Finite-element modeling of trabecular bone: comparison with mechanical testing and determination of tissue modulus ». *Journal of Orthopaedic Research*, 16(5):622–8, 1998.
- [225] A. LAIB, S. HAMMERLE, and B. KOLLER. « A new 100 μm resolution scanner for in vivo 3D-CT of the human forearm and lower leg ». In *16th International Bone Densitometry Workshop*.
- [226] R. S. LAKES and J. L. KATZ. « Interrelationships among the viscoelastic functions for anisotropic solids: application to calcified tissues and related systems ». *Journal of Biomechanics*, 7(3):259–70, 1974.
- [227] R. S. LAKES and J. L. KATZ. « Viscoelastic properties of wet cortical bone—II. Relaxation mechanisms ». *Journal of Biomechanics*, 12(9):679–87, 1979.
- [228] W. J. LANDIS. « 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):533–44, 1995.
- [229] W. J. LANDIS, J. J. LIBRIZZI, M. G. DUNN, and F. H. SILVER. « A study of the relationship between mineral-content and mechanical-properties of turkey gastrocnemius tendon ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 10(6):859–867, 1995.
- [230] M. E. LAUNEY, M. J. BUEHLER, and R. O. RITCHIE. « On the Mechanistic Origins of Toughness in Bone ». *Annual Review of Materials Research*, 40(1):25–53, 2010.
- [231] T. C. LEE, R. L. KASHYAP, and C. N. CHU. « Building Skeleton Models via 3-D Medial Surface Axis Thinning Algorithms ». *CVGIP: Graphical Models and Image Processing*, 56(6):462–478, 1994.
- [232] W. LEE, 2011. <http://www.stevens.edu/research>.
- [233] E. LEGRAND, B. BOUVARD, R. LEVASSEUR, D. CHAPPARD, and M. AUDRAN. « La densitométrie osseuse ». *Revue du Rhumatisme*, 73(8):795–803, 2006.
- [234] G. LEWIS and J.S. NYMAN. « The use of nanoindentation for characterizing the properties of mineralized hard tissues: state-of-the art review ». *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 87:286–301, 2008.

- [235] H. LIBOUBAN. « *Le remodelage osseux* », pages 3–8. Flammarion Médecine-Science, Paris, 2008.
- [236] C. LIN and M. H. COHEN. « Quantitative methods for microgeometric modeling ». *Journal of Applied Physics*, 53(6):4152–4165, 1982.
- [237] Olov LINDAHL. « Mechanical Properties of Dried Defatted Spongy Bone ». *Acta Orthopaedica*, 47(1):11–19, 1976.
- [238] F. LINDE. « Elastic and viscoelastic properties of trabecular bone by a compression testing approach ». *Danish Medical Bulletin*, 41(2):119–38, 1994.
- [239] F. LINDE and I. HVID. « Stiffness behaviour of trabecular bone specimens ». *Journal of Biomechanics*, 20(1):83–9, 1987.
- [240] F. LINDE and I. HVID. « The effect of constraint on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens ». *Journal of Biomechanics*, 22(5):485–90, 1989.
- [241] F. LINDE, I. HVID, and N. C. JENSEN. « Material properties of cancellous bone in repetitive axial loading ». *Engineering in medicine*, 14(4):173–7, 1985.
- [242] F. LINDE, I. HVID, and F. MADSEN. « The effect of specimen geometry on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens ». *Journal of Biomechanics*, 25(4):359–68, 1992.
- [243] F. LINDE, I. HVID, and B. PONGSOIPETCH. « Energy absorptive properties of human trabecular bone specimens during axial compression ». *Journal of Orthopaedic Research*, 7(3):432–9, 1989.
- [244] F. LINDE, P. NORGAARD, I. HVID, A. ODGAARD, and K. SOBALLE. « Mechanical properties of trabecular bone. Dependency on strain rate ». *Journal of Biomechanics*, 24(9):803–9, 1991.
- [245] F. LINDE and H. C. SORENSEN. « The effect of different storage methods on the mechanical properties of trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 26(10):1249–52, 1993.
- [246] L. LIU and E. F. MORGAN. « Accuracy and precision of digital volume correlation in quantifying displacements and strains in trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 40(15):3516–3520, 2007.
- [247] X. S. LIU, X. H. ZHANG, and X. E. GUO. « Contributions of trabecular rods of various orientations in determining the elastic properties of human vertebral trabecular bone ». *Bone*, 45(2):158–163, 2009.
- [248] X. W. S. LIU, P. SAJDA, P. K. SAHA, F. W. WEHRLI, and X. E. GUO. « Quantification of the roles of trabecular microarchitecture and trabecular type in determining the elastic modulus of human trabecular bone ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(10):1608–1617, 2006.
- [249] L’ORÉAL, 2009. www.skin-science.fr.
- [250] W. LORENSEN and H. E. CLINE. « Marching Cubes: A High Resolution 3D Surface Construction Algorithm ». In *SIGGRAPH 87*, volume 21, pages 163–170.
- [251] J. C. LOTZ, T. N. GERHART, and W. C. HAYES. « Mechanical properties of trabecular bone from the proximal femur: a quantitative CT study ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 14(1):107–14, 1990.
- [252] E. LUCCHINETTI, D. THOMANN, and G. DANUSER. « Review Micromechanical testing of bone trabeculae - potentials and limitations ». *Journal of Materials Science*, 35(24):6057–6065, 2000.

- [253] J. A. MACNEIL and S. K. BOYD. « Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality ». *Medical Engineering and Physics*, 29(10):1096–1105, 2007.
- [254] S. MAJUMDAR. « Magnetic resonance imaging for osteoporosis ». *Skeletal Radiology*, 37(2):95–97, 2008.
- [255] S. MAJUMDAR, H. K. GENANT, S. GRAMPP, D. C. NEWITT, V. H. TRUONG, J. C. LIN, and A. MATHUR. « Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: In vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(1):111–118, 1997.
- [256] S. MAJUMDAR, M. KOTHARI, P. AUGAT, D. C. NEWITT, T. M. LINK, J. C. LIN, T. LANG, Y. LU, and H. K. GENANT. « High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties ». *Bone*, 22(5):445–54, 1998.
- [257] K. A. MANN, M. A. MILLER, R. J. CLEARY, D. JANSSEN, and N. VERDONSCHOT. « Experimental micromechanics of the cement-bone interface ». *Journal of Orthopaedic Research*, 26(6):872–879, 2008.
- [258] P. MANSAT, C. BAREA, M.-C. HOBATHO, R. DARMANA, and M. MANSAT. « Anatomic variation of the mechanical properties of the glenoid ». *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 7(2):109–115, 1998.
- [259] C. MARCELLY and J.-L. SEBERT. *Architecture et résistance mécanique osseuses*. Acquis Rumatho. Masson, Paris, 1997.
- [260] G. MAROTTI, LEES, and REEVE. « A new theory of bone lamellation ». *Calcified Tissue International*, 53:S47–S56, 1993.
- [261] G. MAROTTI, M. A. MUGLIA, and C. PALUMBO. « Structure and function of lamellar bone ». *Clinical Rheumatology*, 13:63–68, 1994.
- [262] L. M. MARSHALL, T. F. LANG, L. C. LAMBERT, J. M. ZMUDA, K. E. ENSRUD, and E. S. ORWOLL. « Dimensions and volumetric BMD of the proximal femur and their relation to age among older U.S. men ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(8):1197–206, 2006.
- [263] L. M. MARSHALL, J. M. ZMUDA, B. K. CHAN, E. BARRETT-CONNOR, J. A. CAULEY, K. E. ENSRUD, T. F. LANG, and E. S. ORWOLL. « Race and ethnic variation in proximal femur structure and BMD among older men ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(1):121–30, 2008.
- [264] R. B. MARTIN and J. ISHIDA. « The relative effects of collagen fiber orientation, porosity, density, and mineralization on bone strength ». *Journal of Biomechanics*, 22(5):419–26, 1989.
- [265] V. MATKOVIC, D. FONTANA, C. TOMINAC, P. GOEL, and 3rd CHESNUT, C. H. « Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females ». *American Journal of Clinical Nutrition*, 52(5):878–88, 1990.
- [266] D. MATTES, D. R. HAYNOR, H. VESSELLE, T. K. LEWELLYN, and W. EUBANK. « Nonrigid multimodality image registration ». In *Medical Imaging 2001: Image Processing*, volume 4322, pages 1609–1620. SPIE.

- [267] R. W. MCCALDEN, J. A. MCGEOUGH, and C. M. COURTBROWN. « Age-related changes in the compressive strength of cancellous bone - The relative importance of changes in density and trabecular architecture ». *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 79A(3):421–427, 1997.
- [268] M. R. MCCLUNG, J. SAN MARTIN, P. D. MILLER, R. CIVITELLI, F. BANDEIRA, M. OMIZO, D. W. DONLEY, G. P. DALSKY, and E. F. ERIKSEN. « Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass ». *Archives of Internal Medicine*, 165(15):1762–8, 2005.
- [269] Scanco MEDICAL, 2010. <http://www.scanco.ch/support/general-faq.html>.
- [270] J. MELVIN, D. ROBBINS, and Y. QIN. « The mechanical behavior of the diploe layer of the human skull in compression ». In *Developments in Mechanics - Proceedings of the 11th Midwestern Mechanics Conferences*, volume 5, pages 811–818.
- [271] P. L. MENTE and J. L. LEWIS. « Experimental method for the measurement of the elastic modulus of trabecular bone tissue ». *Journal of Orthopaedic Research*, 7(3):456–61, 1989.
- [272] P. J. MEUNIER and G. BOIVIN. « Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: Therapeutic implications ». *Bone*, 21(5):373–377, 1997.
- [273] M. A. MEYERS, P. Y. CHEN, A. Y. M. LIN, and Y. SEKI. « Biological materials: Structure and mechanical properties ». *Progress in Materials Science*, 53:1–206, 2008.
- [274] P. D. MILLER, P. D. DELMAS, R. LINDSAY, N. B. WATTS, M. LUCKEY, J. ADACHI, K. SAAG, S. L. GREENSPAN, E. SEEMAN, S. BOONEN, S. MEEVES, T. F. LANG, and J. P. BILEZIKIAN. « Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate ». *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10):3785–93, 2008.
- [275] M. MINARY. « <https://netfiles.uiuc.edu/mminary2/www/MajidMinary.html> », 2009.
- [276] D. MITTON. « *Caractérisation mécanique et structurale de l'os spongieux. Modèle animal et application à l'étude du vieillissement osseux humain* ». PhD thesis, 1997.
- [277] E. MITTRA, S. AKELLA, and Y.-X. QIN. « The effects of embedding material, loading rate and magnitude, and penetration depth in nanoindentation of trabecular bone ». *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 79A(1):86–93, 2006.
- [278] E. MITTRA, C. RUBIN, B. GRUBER, and Y.-X. QIN. « Evaluation of trabecular mechanical and microstructural properties in human calcaneal bone of advanced age using mechanical testing, μ CT, and DXA ». *Journal of Biomechanics*, 41(2):368–375, 2008.
- [279] E. MITTRA, C. RUBIN, and Y.-X. QIN. « Interrelationship of trabecular mechanical and microstructural properties in sheep trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 38(6):1229–1237, 2005.
- [280] T. L. A. MOORE and L. J. GIBSON. « Microdamage accumulation in bovine trabecular bone in uniaxial compression ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 124(1):63–71, 2002.

- [281] T. L. A. MOORE and L. J. GIBSON. « Fatigue microdamage in bovine trabecular bone ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 125(6):769–776, 2003. Times Cited: 12.
- [282] E. F. MORGAN, H. H. BAYRAKTAR, and T. M. KEAVENY. « Trabecular bone modulus-density relationships depend on anatomic site ». *Journal of Biomechanics*, 36(7):897–904, 2003.
- [283] E. F. MORGAN, H. H. BAYRAKTAR, O. C. YEH, S. MAJUMDAR, A. BURGHARDT, and T. M. KEAVENY. « Contribution of inter-site variations in architecture to trabecular bone apparent yield strains ». *Journal of Biomechanics*, 37(9):1413–1420, 2004.
- [284] E. F. MORGAN and T. M. KEAVENY. « Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site ». *Journal of Biomechanics*, 34(5):569–577, 2001.
- [285] E. F. MORGAN, O. C. YEH, W. C. CHANG, and T. W. KEAVENY. « Nonlinear behavior of trabecular bone at small strains ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 123(1):1–9, 2001.
- [286] S. MORI, R. HARRUFF, W. AMBROSIUS, and D. B. BURR. « Trabecular bone volume and microdamage accumulation in the femoral heads of women with and without femoral neck fractures ». *Bone*, 21(6):521–526, 1997.
- [287] N. MORRIS. « Ostéoporose : Dépistage, prévention et prise en charge ». *Références en gynécologie obstétrique*, 1(4):397–400, 1993.
- [288] L. MOSEKILDE. « Normal vertebral body size and compressive strength - relations to age and to vertebral and iliac trabecular bone compressive strength ». *Bone*, 7(3):207–212, 1986.
- [289] L. MOSEKILDE and C. C. DANIELSEN. « Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals ». *Bone*, 8(2):79–85, 1987.
- [290] L. MOSEKILDE and L. MOSEKILDE. « Iliac crest trabecular bone volume as predictor for vertebral compressive strength, ash density and trabecular bone volume in normal individuals ». *Bone*, 9(4):195–9, 1988.
- [291] L. MULDER, J. H. KOOLSTRA, J. M. J. den TOONDER, and Tmgj van EIJDEN. « Intratrabecular distribution of tissue stiffness and mineralization in developing trabecular bone ». *Bone*, 41(2):256–265, 2007.
- [292] L. MULDER, J. H. KOOLSTRA, J. M. J. den TOONDER, and Tmgj van EIJDEN. « Relationship between tissue stiffness and degree of mineralization of developing trabecular bone ». *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 84A(2):508–515, 2008.
- [293] L. MULDER, J. H. KOOLSTRA, and Tmgj VAN EIJDEN. « Accuracy of microCT in the quantitative determination of the degree and distribution of mineralization in developing bone ». *Acta Radiologica*, 47(8):882–883, 2006.
- [294] R. MULLER, B. KOLLER, T. HILDEBRAND, A. LAIB, S. GIANOLINI, and P. RUEGSEGGER. « Resolution dependency of microstructural properties of cancellous bone based on three-dimensional mu-tomography ». *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*, 4(1):113–9, 1996.

- [295] R. MULLER and P. RUEGSEGGER. « Three-dimensional finite element modeling of non-invasively assessed trabecular bone structures ». *Medical Engineering & Physics*, 17(2):126–33, 1995.
- [296] S. NAGARAJA, M. D. BALL, and R. E. GULDBERG. « Time-dependent damage accumulation under stress relaxation testing of bovine trabecular bone ». *International Journal of Fatigue*, 29(6):1034–1038, 2007.
- [297] S. NAGARAJA, T. L. COUSE, and R. E. GULDBERG. « Trabecular bone micro-damage and microstructural stresses under uniaxial compression ». *Journal of Biomechanics*, 38(4):707–716, 2005.
- [298] P. H. NICHOLSON, X. G. CHENG, G. LOWET, S. BOONEN, M. W. DAVIE, J. DEQUEKER, and G. Van der PERRE. « Structural and material mechanical properties of human vertebral cancellous bone ». *Medical Engineering & Physics*, 19(8):729–37, 1997.
- [299] D. P. NICOLELLA, A. E. NICHOLLS, J. LANKFORD, and D. T. DAVY. « Machine vision photogrammetry: a technique for measurement of microstructural strain in cortical bone ». *Journal of Biomechanics*, 34(1):135–139, 2001.
- [300] G. L. NIEBUR, M. J. FELDSTEIN, J. C. YUEN, T. J. CHEN, and T. M. KEAVENY. « High-resolution finite element models with tissue strength asymmetry accurately predict failure of trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 33(12):1575–83, 2000.
- [301] G. L. NIEBUR, A.C. HSIA, T.J. CHEN, and T. M. KEAVENY. « Simulation of trabecular bone yield using nonlinear finite element analysis ». *ASME IMECE, BED*, 43, 1999.
- [302] G. L. NIEBUR, J. C. YUEN, A. C. HSIA, and T. M. KEAVENY. « Convergence behavior of high-resolution finite element models of trabecular bone ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 121(6):629–35, 1999.
- [303] T. L. NORMAN, T. M. LITTLE, and Y. N. YENI. « Age-related changes in porosity and mineralization and in-service damage accumulation ». *Journal of Biomechanics*, 41(13):2868–2873, 2008.
- [304] T. L. NORMAN and Z. WANG. « Microdamage of human cortical bone: Incidence and morphology in long bones ». *Bone*, 20(4):375–379, 1997.
- [305] T. L. NORMAN, Y. N. YENI, C. U. BROWN, and Z. WANG. « Influence of microdamage on fracture toughness of the human femur and tibia ». *Bone*, 23(3):303–6, 1998.
- [306] S. NUZZO, F. PEYRIN, P. CLOETENS, and J. BARUCHEL. « Quantification of the degree of mineralization of bone in three dimensions using synchrotron radiation microtomography ». *Medical Physics*, 29(11):2672–2681, 2002.
- [307] J. S. NYMAN, M. REYES, and X. WANG. « Effect of ultrastructural changes on the toughness of bone ». *Micron*, 36(7-8):566–582, 2005.
- [308] J. S. NYMAN, A. ROY, X. SHEN, R. L. ACUNA, J. H. TYLER, and X. WANG. « The influence of water removal on the strength and toughness of cortical bone ». *Journal of Biomechanics*, 39(5):931–938, 2006.
- [309] J. S. NYMAN, A. ROY, J. H. TYLER, R. L. ACUNA, H. J. GAYLE, and X. WANG. « Age-related factors affecting the postyield energy dissipation of human cortical bone ». *Journal of Orthopaedic Research*, 25(5):646–655, 2007.

- [310] J. O'BRIEN F, D. A. HARDIMAN, J. G. HAZENBERG, M. V. MERCY, S. MOHSIN, D. TAYLOR, and T. C. LEE. « The behaviour of microcracks in compact bone ». *European Journal of Morphology*, 42(1-2):71–9, 2005.
- [311] A. ODGAARD, I. HVID, and F. LINDE. « Compressive axial strain distributions in cancellous bone specimens ». *Journal of Biomechanics*, 22(8-9):829–35, 1989.
- [312] A. ODGAARD, J. KABEL, B. van RIETBERGEN, M. DALSTRA, and R. HUISKES. « Fabric and elastic principal directions of cancellous bone are closely related ». *Journal of Biomechanics*, 30(5):487–95, 1997.
- [313] A. ODGAARD and F. LINDE. « The underestimation of Young's modulus in compressive testing of cancellous bone specimens ». *Journal of Biomechanics*, 24(8):691–8, 1991.
- [314] S. E. OLESIAK, M. L. OYEN, and V. L. FERGUSON. « Viscous-elastic-plastic behavior of bone using Berkovich nanoindentation ». *Mechanics of Time-Dependent Materials*, 14(2):111–124, 2010.
- [315] W. C. OLIVER and G. M. PHARR. « Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology ». *Journal of Materials Research*, 19(1):3–20, 2004.
- [316] W.C. OLIVER and G.M. PHARR. « An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments ». *J Mat Res*, 7(6):1564–1583, 1992.
- [317] M. J. OLSZTA, X. G. CHENG, S. S. JEE, R. KUMAR, Y. Y. KIM, M. J. KAUFMAN, E. P. DOUGLAS, and L. B. GOWER. « Bone structure and formation: A new perspective ». *Materials Science & Engineering R-Reports*, 58(3-5):77–116, 2007.
- [318] P. ORCEL. « *Physiopathologie du vieillissement osseux* », pages 171–184. Flammarion Médecine-Science, Paris, 2008.
- [319] H. OXLUND, M. BARCKMAN, G. ORTOFT, and T. T. ANDREASSEN. « Reduced concentrations of collagen cross-links are associated with reduced strength of bone ». *Bone*, 17(4):S365–S371, 1995.
- [320] M. L. OYEN. « Nanoindentation hardness of mineralized tissues ». *Journal of Biomechanics*, 39(14):2699–2702, 2006.
- [321] M. L. OYEN and R. F. COOK. « Load-displacement behavior during sharp indentation of viscous-elastic-plastic materials ». *Journal of Materials Research*, 18:139–150, 2003.
- [322] M. L. OYEN and R. F. COOK. « A practical guide for analysis of nanoindentation data ». *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2(4):396–407, 2009.
- [323] M. L. OYEN and C. C. KO. « Examination of local variations in viscous, elastic, and plastic indentation responses in healing bone ». *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 18(4):623–8, 2007.
- [324] M. M. PANJABI, M. KRAG, D. SUMMERS, and T. VIDEMAN. « Biomechanical time tolerance of fresh cadaveric human spine specimens ». *Journal of Orthopaedic Research*, 3(3):292–300, 1985.

- [325] I. H. PARKINSON, A. BADIEL, M. STAUBER, R. MULLER, and N. L. FAZZALARI. « Trabecular rod and plate morphology improves prediction of vertebral body bone strength beyond apparent bone density ». *Bone*, 44:329, 2009.
- [326] E. P. PASCHALIS, E. DICARLO, F. BETTS, P. SHERMAN, R. MENDELSON, and A. L. BOSKEY. « FTIR microspectroscopic analysis of human osteonal bone ». *Calcified Tissue International*, 59(6):480–7, 1996.
- [327] E. P. PASCHALIS, K. VERDELIS, S. B. DOTY, A. L. BOSKEY, R. MENDELSON, and M. YAMAUCHI. « Spectroscopic characterization of collagen cross-links in bone ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(10):1821–1828, 2001.
- [328] P. PASTOUREAU. « Physiologie du développement du tissu osseux ». *INRA Productions Animales*, 3(4):9, 1990.
- [329] R. R. PELKER, G. E. FRIEDLAENDER, and T. C. MARKHAM. « Biomechanical properties of bone allografts ». *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (174):54–7, 1983.
- [330] W. PISTOIA, B. van RIETBERGEN, A. LAIB, and P. RUEGSEGGER. « High-resolution three-dimensional-pQCT images can be an adequate basis for in-vivo microFE analysis of bone ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 123(2):176–83, 2001.
- [331] L. POTHUAUD, P. PORION, E. LESPESSAILLES, C. L. BENHAMOU, and P. LEVITZ. « A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media: application to trabecular bone microarchitecture ». *Journal of Microscopy*, 199(2):149–161, 2000.
- [332] W. K. PURVES, D. SADAVA, G. H. ORIANS, and H. C. HELLER. *Life: The Science of Biology*. Sinauer Associates, 4th edition, 1995.
- [333] S.J. QUI, S. HOSHAW, G.J. GIBSON, K.D. LUNDIN-CANNON, and M.B. SCHAFFLER. « Osteocyte apoptosis in reaction to matrix damage in compact bone ». *Transactions of the Annual Meeting - Orthopaedic Research Society*, 22, 1997.
- [334] A. RAMÉ and S. THÄRON. « *Les os, les muscles, les articulations* », pages 53–90. Elsevier, 2006.
- [335] L. RAPILLARD, M. CHARLEBOIS, and P. K. ZYSSET. « Compressive fatigue behavior of human vertebral trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 39(11):2133–9, 2006.
- [336] R. R. RECKER, J. LAPPE, K. M. DAVIES, and R. HEANEY. « Bone Remodeling Increases Substantially in the Years After Menopause and Remains Increased in Older Osteoporosis Patients ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(10):1628–1633, 2004.
- [337] D. T. REILLY and A. H. BURSTEIN. « The elastic and ultimate properties of compact bone tissue ». *Journal of Biomechanics*, 8(6):393–405, 1975.
- [338] G. C. REILLY and J. D. CURREY. « The effects of damage and microcracking on the impact strength of bone ». *Journal of Biomechanics*, 33(3):337–343, 2000.
- [339] G. A. P. RENDERS, L. MULDER, G. E. J. LANGENBACH, L. J. van RUIJVEN, and T. M. G. J. van EIJDEN. « Biomechanical effect of mineral heterogeneity in trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 41(13):2793–2798, 2008.

- [340] G. A. P. RENDERS, L. MULDER, L. J. van RUIJVEN, G. E. J. LANGENBACH, and T. M. G. J. van EIJDEN. « Mineral heterogeneity affects predictions of intratrabecular stress and strain ». *Journal of Biomechanics*, 44(3), 2011.
- [341] C. REY, V. RENUGOPALAKRISHNAN, B. COLLINS, and M. J. GLIMCHER. « Fourier-transform infrared spectroscopic study of the carbonate ions in bone-mineral during aging ». *Calcified Tissue International*, 49(4):251–258, 1991.
- [342] C. REY, M. SHIMIZU, B. COLLINS, and M. J. GLIMCHER. « Resolution-enhanced Fourier transform infrared spectroscopy study of the environment of phosphate ions in the early deposits of a solid phase of calcium-phosphate in bone and enamel, and their evolution with age ». *Calcified Tissue International*, 49(6):383–388, 1991.
- [343] J. Y. RHO, R. B. ASHMAN, and C. H. TURNER. « Young’s modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements ». *Journal of Biomechanics*, 26(2):111–9, 1993.
- [344] J. Y. RHO, L. KUHN-SPEARING, and P. ZIOUPOS. « Mechanical properties and the hierarchical structure of bone ». *Medical Engineering & Physics*, 20(2):92–102, 1998.
- [345] J. Y. RHO and G. M. PHARR. « Effects of drying on the mechanical properties of bovine femur measured by nanoindentation ». *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 10(8):485–488, 1999.
- [346] J. Y. RHO, M. E. ROY, T. Y. TSUI, and G. M. PHARR. « Elastic properties of microstructural components of human bone tissue as measured by nanoindentation ». *Journal of Biomedical Materials Research*, 45(1):48–54, 1999.
- [347] J. Y. RHO, T. Y. TSUI, and G. M. PHARR. « Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation ». *Biomaterials*, 18(20):1325–30, 1997.
- [348] J. Y. RHO, P. ZIOUPOS, J. D. CURREY, and G. M. PHARR. « Microstructural elasticity and regional heterogeneity in human femoral bone of various ages examined by nano-indentation ». *Journal of Biomechanics*, 35(2):189–198, 2002.
- [349] J. C. RICE, S. C. COWIN, and J. A. BOWMAN. « On the dependence of the elasticity and strength of cancellous bone on apparent density ». *Journal of Biomechanics*, 21(2):155–68, 1988.
- [350] B. L. RIGGS, 3rd MELTON III, L. J., R. A. ROBB, J. J. CAMP, E. J. ATKINSON, J. M. PETERSON, P. A. ROULEAU, C. H. MCCOLLOUGH, M. L. BOUXSEIN, and S. KHOSLA. « Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(12):1945–54, 2004.
- [351] R. RIZZOLI, D. FELSENBURG, M. LAROCHE, E. SEEMAN, M. KRIEG, I. FRIELING, T. THOMAS, and P. DELMAS. « Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis ». *Bone*, 44(2):S226–S226, 2009.
- [352] S. C. ROE, G. J. PIJANOWSKI, and A. L. JOHNSON. « Biomechanical properties of canine cortical bone allografts - Effects of preparation and storage ». *American Journal of Veterinary Research*, 49(6):873–877, 1988.

- [353] L. ROHL, E. LARSEN, F. LINDE, A. ODGAARD, and J. JORGENSEN. « Tensile and compressive properties of cancellous bone ». *Journal of Biomechanics*, 24(12):1143–9, 1991.
- [354] P. ROSCHGER, P. FRATZL, J. ESCHBERGER, and K. KLAUSHOFER. « Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies ». *Bone*, 23(4):319–326, 1998.
- [355] P. ROSCHGER, H. S. GUPTA, A. BERZLANOVICH, G. ITTNER, D. W. DEMPSTER, P. FRATZL, F. COSMAN, M. PARIISIEN, R. LINDSAY, J. W. NIEVES, and K. KLAUSHOFER. « Constant mineralization density distribution in cancellous human bone ». *Bone*, 32(3):316–323, 2003.
- [356] P. ROSCHGER, E. P. PASCHALIS, P. FRATZL, and K. KLAUSHOFER. « Bone mineralization density distribution in health and disease ». *Bone*, 42(3):456–466, 2008.
- [357] P. ROSCHGER, H. PLENK, K. KLAUSHOFER, and J. ESCHBERGER. « A new scanning electron-microscopy approach to the quantification of bone-mineral distribution - backscattered electron image grey-levels correlated to calcium k-alpha-line intensities ». *Scanning Microscopy*, 9(1):75–88, 1995.
- [358] J. P. ROUX, J. WEGRZYN, M. E. ARLOT, O. GUYEN, P. D. DELMAS, R. CHAPURLAT, and M. L. BOUXSEIN. « Contribution of Trabecular and Cortical Components to Biomechanical Behavior of Human Vertebrae: An Ex Vivo Study ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(2):356–361, 2010.
- [359] M. ROY, J. Y. RHO, T. Y. TSUI, and G. M. PHARR. « Variation of Young's modulus and hardness in human lumbar vertebrae measured by nanoindentation ». *Advances in Bioengineering, ASME-BED, BED-33*:385–386, 1996.
- [360] M. E. ROY, J. Y. RHO, T. Y. TSUI, N. D. EVANS, and G. M. PHARR. « Mechanical and morphological variation of the human lumbar vertebral cortical and trabecular bone ». *Journal of Biomedical Materials Research*, 44(2):191–197, 1999.
- [361] M. A. RUBIN, I. JASIUK, J. TAYLOR, J. RUBIN, T. GANEY, and R. P. APKARIAN. « TEM analysis of the nanostructure of normal and osteoporotic human trabecular bone ». *Bone*, 33(3):270–82, 2003.
- [362] C. B. RUFF and W. C. HAYES. « Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging ». *Science*, 217(4563):945–8, 1982.
- [363] D. RUFFONI, P. FRATZL, P. ROSCHGER, K. KLAUSHOFER, and R. WEINKAMER. « The bone mineralization density distribution as a fingerprint of the mineralization process ». *Bone*, 40(5):1308–1319, 2007.
- [364] J. C. RUNKLE and J. PUGH. « The micro-mechanics of cancellous bone. II. Determination of the elastic modulus of individual trabeculae by a buckling analysis ». *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*, 36(1):2–10, 1975.
- [365] M. RUPPRECHT, P. POGODA, M. MUMME, J. M. RUEGER, K. PUSCHEL, and M. AMLING. « Bone microarchitecture of the calcaneus and its changes in aging: A histomorphometric analysis of 60 human specimens ». *Journal of Orthopaedic Research*, 24(4):664–674, 2006.

- [366] S. D. RYAN and J. L. WILLIAMS. « Tensile testing of rodlike trabeculae excised from bovine femoral bone ». *Journal of Biomechanics*, 22(4):351–5, 1989.
- [367] S. SABER-SAMANDARI and K. A. GROSS. « Micromechanical properties of single crystal hydroxyapatite by nanoindentation ». *Acta Biomaterialia*, 5(6):2206–2212, 2009.
- [368] S. SAHA and P.H. GORMAN. « Strength of human cancellous bone in shear and its relationship to bone mineral content ». *Orthopaedic transactions*, 5:323–324, 1981.
- [369] N. D. SAHAR, S. I. HONG, and D. H. KOHN. « Micro- and nano-structural analyses of damage in bone ». *Micron*, 36(7-8):617–29, 2005.
- [370] M. SAKAI. « The Meyer hardness: A measure for plasticity? ». *Journal of Materials Research*, 14(9):3630–3639, 1999.
- [371] N. SASAKI, A. TAGAMI, T. GOTO, M. TANIGUCHI, M. NAKATA, and K. HIKICHI. « Atomic force microscopic studies on the structure of bovine femoral cortical bone at the collagen fibril-mineral level ». *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 13(3):333–337, 2002.
- [372] R. SAXENA and T. S. KELLER. « *Computer modeling for evaluating trabecular bone mechanics* », pages 407–436. CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2000.
- [373] M. B. SCHAFFLER, T. M. BOYCE, K.D. LUNDIN-CANNON, C. MILGROM, and D. P. FYHRIE. « Age-related architectural changes and microdamage accumulation in the human femoral neck cortex ». *Trans Orthop Res Soc*, 20:549, 1995.
- [374] M. B. SCHAFFLER, K. CHOI, and C. MILGROM. « Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone ». *Bone*, 17(6):521–525, 1995.
- [375] M. B. SCHAFFLER and K. J. JEPSEN. *Fatigue and repair in bone*. Elsevier, Kidlington, Royaume-Uni, 2000.
- [376] MitchellB SCHAFFLER. « Role of bone turnover in microdamage ». *Osteoporosis International*, 14(0):73–80, 2003.
- [377] C. M. SCHOENFELD, E. P. LAUTENSCHLAGER, and Jr. MEYER, P. R. « Mechanical properties of human cancellous bone in the femoral head ». *Medical & Biological Engineering & Computing*, 12(3):313–7, 1974.
- [378] F. SCHUELER, G. ZIMMER, J. MIN, and R. MATTERN. « Assessment of mechanical properties of the human skull-cap through basic biomechanical tests and quantitative computed tomography (QCT) ». In *Proceeding of the International Research Council on Biokinetics of Impact (IRCOBI)*.
- [379] A. SCHWARTZ and D. E. SELLMAYER. « Diabetes, fracture, and bone fragility ». *Current Osteoporosis Reports*, 5(3):105–111, 2007.
- [380] E. SEEMAN. « From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(4):509–21, 1997.
- [381] E. SEEMAN and P. D. DELMAS. « Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility ». *New England Journal of Medicine*, 354(21):2250–2261, 2006.
- [382] D. E. SELLMAYER, D. M. BLACK, L. PALERMO, S. GREENSPAN, K. ENSRUD, J. BILEZIKIAN, and C. J. ROSEN. « Heterogeneity in skeletal response to full-length parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis ». *Osteoporosis International*, 18(7):973–9, 2007.

- [383] SFR. « Ostéoporose », 2005. <http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/sommaire-osteoporose.asp>.
- [384] G. SIGURDSSON, T. ASPELUND, M. CHANG, B. JONSDOTTIR, S. SIGURDSSON, G. EIRIKSDOTTIR, A. GUDMUNDSSON, T. B. HARRIS, V. GUDNASON, and T. F. LANG. « Increasing sex difference in bone strength in old age: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study (AGES-REYKJAVIK) ». *Bone*, 39(3):644–51, 2006.
- [385] M. J. SILVA and L. J. GIBSON. « Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: Effects of age-related changes in microstructure ». *Bone*, 21(2):191–199, 1997.
- [386] L. J. SMITH, J. P. SCHIRER, and N. L. FAZZALARI. « The role of mineral content in determining the micromechanical properties of discrete trabecular bone remodeling packets ». *Journal of Biomechanics*, 43(16), 2010.
- [387] I. N. SNEDDON. « The relation between load and penetration in the axisymmetric boussinesq problem for a punch of arbitrary profile ». *International Journal of Engineering Science*, 3(1):47–57, 1965.
- [388] E. SORNAY-RENDU, S. BOUTROY, F. MUNOZ, and P. D. DELMAS. « Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: The OFELY study ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(3):425–433, 2007.
- [389] M. STAUBER and R. MÄLLER. « Age-related changes in trabecular bone microstructures: global and local morphometry ». *Osteoporosis International*, 17(4):616–626, 2006.
- [390] M. STAUBER and R. MULLER. « Volumetric spatial decomposition of trabecular bone into rods and plates - A new method for local bone morphometry ». *Bone*, 38(4):475–484, 2006.
- [391] M. STAUBER, L. RAPILLARD, G. H. van LENTHE, P. ZYSSET, and R. MULLER. « Importance of individual rods and plates in the assessment of bone quality and their contribution to bone stiffness ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(4):586–595, 2006.
- [392] J. S. STOLKEN and J. H. KINNEY. « On the importance of geometric nonlinearity in finite-element simulations of trabecular bone failure ». *Bone*, 33(4):494–504, 2003.
- [393] J. L. STONE, G. S. BEAUPRE, and W. C. HAYES. « Multiaxial strength characteristics of trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 16(9):743–52, 1983.
- [394] R. B. SVENSSON, T. HASSENKAM, P. HANSEN, and S. P. MAGNUSSON. « Viscoelastic behavior of discrete human collagen fibrils ». *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 3(1):112–115, 2010.
- [395] K. TAI, H. J. QI, and C. ORTIZ. « Effect of mineral content on the nanoindentation properties and nanoscale deformation mechanisms of bovine tibial cortical bone ». *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 16(10):947–59, 2005.

- [396] D. TAYLOR, J. G. HAZENBERG, and T. C. LEE. « Living with cracks: Damage and repair in human bone ». *Nature Materials*, 6(4):263–268, 2007.
- [397] D. TAYLOR and T. C. LEE. « Microdamage and mechanical behaviour: predicting failure and remodelling in compact bone ». *Journal of Anatomy*, 203(2):203–11, 2003.
- [398] J. B. THOMPSON, J. H. KINDT, B. DRAKE, H. G. HANSMA, D. E. MORSE, and P. K. HANSMA. « Bone indentation recovery time correlates with bond reforming time ». *Nature*, 414(6865):773–6, 2001.
- [399] P. R. TOWNSEND, P. RAUX, R. M. ROSE, R. E. MIEGEL, and E. L. RADIN. « The distribution and anisotropy of the stiffness of cancellous bone in the human patella ». *Journal of Biomechanics*, 8(6):363–7, 1975.
- [400] P. R. TOWNSEND, R. M. ROSE, and E. L. RADIN. « Buckling studies of single human trabeculae ». *Journal of Biomechanics*, 8(3-4):199–201, 1975.
- [401] D. TSHUMPERLÉ. « <http://cimg.sourceforge.net> », 2004. <http://cimg.sourceforge.net>.
- [402] C. H. TURNER. « Yield behavior of bovine cancellous bone ». *Journal of Biomechanical Engineering*, 111(3):256–60, 1989.
- [403] C. H. TURNER and D. B. BURR. « Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial ». *Bone*, 14(4):595–608, 1993.
- [404] C. H. TURNER, S. C. COWIN, J. Y. RHO, R. B. ASHMAN, and J. C. RICE. « The fabric dependence of the orthotropic elastic-constants of cancellous bone ». *Journal of Biomechanics*, 23(6):549–561, 1990.
- [405] C. H. TURNER, J. RHO, Y. TAKANO, T. Y. TSUI, and G. M. PHARR. « The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques ». *Journal of Biomechanics*, 32(4):437–41, 1999.
- [406] D. ULRICH, B. van RIETBERGEN, H. WEINANS, and P. RUEGSEGGER. « Finite element analysis of trabecular bone structure: a comparison of image-based meshing techniques ». *Journal of Biomechanics*, 31(12):1187–92, 1998.
- [407] S. VAJJHALA, A. M. KRAYNIK, and L. J. GIBSON. « A cellular solid model for modulus reduction due to resorption of trabeculae in bone ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 122(5):511–515, 2000.
- [408] J. C. van der LINDEN, D. H. BIRKENHAGER-FRENKEL, J. A. N. VERHAAR, and H. WEINANS. « Trabecular bone’s mechanical properties are affected by its non-uniform mineral distribution ». *Journal of Biomechanics*, 34(12):1573–1580, 2001.
- [409] J. A. J. van der RIJT, K. O. van der WERF, M. L. BENNINK, P. J. DIJKSTRA, and J. FEIJEN. « Micromechanical testing of individual collagen fibrils ». *Macromolecular Bioscience*, 6(9):697–702, 2006.
- [410] G. H. van LENTHE, M. STAUBER, and R. MULLER. « Specimen-specific beam models for fast and accurate prediction of human trabecular bone mechanical properties ». *Bone*, 39(6):1182–1189, 2006.
- [411] B. van RIETBERGEN. « Performance of smooth micro-FE models meshed with combined tetrahedron and hexahedron elements ». In A. B. LENNON and P. J. PRENDERGAST, editors, *Workshop of the European Society of Biomechanics: Finite Element Modeling in Biomechanics and Mechanobiology*, pages 92–93.

- [412] B. van RIETBERGEN and R. HUISKES. « *Elastic constants of cancellous bone* », Annexe 15. CRC Press, Boca Raton, 2nd edition, 2001.
- [413] B. van RIETBERGEN, R. HUISKES, F. ECKSTEIN, and P. RÄGSEGGER. « Trabecular Bone Tissue Strains in the Healthy and Osteoporotic Human Femur ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(10):1781–1788, 2003.
- [414] B. van RIETBERGEN, R. MULLER, D. ULRICH, P. RÄGSEGGER, and R. HUISKES. « Tissue stresses and strain in trabeculae of a canine proximal femur can be quantified from computer reconstructions ». *Journal of Biomechanics*, 32(2):165–173, 1999.
- [415] B. van RIETBERGEN, D. ULRICH, W. PISTOIA, R. HUISKES, and P. RUEGSEGGER. « Trabecular bone ultimate stress can be predicted from large-scale FE-analyses ». *Journal of Biomechanics*, 31(Supplement 1):151–151, 1998.
- [416] B. van RIETBERGEN, H. WEINANS, R. HUISKES, and A. ODGAARD. « A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models ». *Journal of Biomechanics*, 28(1):69–81, 1995.
- [417] L. J. van RUIJVEN, L. MULDER, and T. M. G. J. van EIJDEN. « Variations in mineralization affect the stress and strain distributions in cortical and trabecular bone ». *Journal of Biomechanics*, 40(6):1211–1218, 2007.
- [418] D. VASHISHTH. « Hierarchy of bone microdamage at multiple length scales ». *International Journal of Fatigue*, 29(6):1024–1033, 2007.
- [419] L. VASTEL, A. MEUNIER, H. SINEY, L. SEDEL, and J. P. COURPIED. « Effect of different sterilization processing methods on the mechanical properties of human cancellous bone allografts ». *Biomaterials*, 25(11):2105–2110, 2004.
- [420] E. VERHULP, B. van RIETBERGEN, and R. HUISKES. « A three-dimensional digital image correlation technique for strain measurements in microstructures ». *Journal of Biomechanics*, 37(9):1313–1320, 2004.
- [421] E. VERHULP, B. van RIETBERGEN, R. MULLER, and R. HUISKES. « Indirect determination of trabecular bone effective tissue failure properties using micro-finite element simulations ». *Journal of Biomechanics*, 41(7):1479–1485, 2008.
- [422] L. VICO, M. ZOUCHE, A. AMIROUCHE, D. FRERE, N. LAROCHE, B. KOLLER, A. LAIB, T. THOMAS, and C. ALEXANDRE. « High-Resolution pQCT Analysis at the Distal Radius and Tibia Discriminates Patients With Recent Wrist and Femoral Neck Fractures ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(11):1741–1750, 2008.
- [423] S. VIGUET-CARRIN, P. GARNERO, and P. DELMAS. « The role of collagen in bone strength ». *Osteoporosis International*, 17(3):319–336, 2006.
- [424] B. VISWANATH, R. RAGHAVAN, U. RAMAMURTY, and N. RAVISHANKAR. « Mechanical properties and anisotropy in hydroxyapatite single crystals ». *Scripta Materialia*, 57(4):361–364, 2007.
- [425] G. P. VOSE and A.L. KUBALA. « Bone strength - its relationship to X-ray determined ash content ». *Human Biology*, 31:261–270, 1959.
- [426] H. WALTER, F. LBATH, D. MITTON, E. CENDRE, and C. RUMELHART. « *Three-dimensional finite element modelling of the mechanical behaviour of human vertebral cancellous bone* », pages 331–338. 1998.

- [427] X. WANG, R. A. BANK, J. M. TEKOPPELE, and A. C. MAULI. « The role of collagen in determining bone mechanical properties ». *Journal of Orthopaedic Research*, 19(6):1021–1026, 2001.
- [428] X. WANG and S. PURAM. « The Toughness of Cortical Bone and Its Relationship with Age ». *Annals of Biomedical Engineering*, 32(1):123–135, 2004.
- [429] X. WANG, X. SHEN, X. LI, and C. MAULI AGRAWAL. « Age-related changes in the collagen network and toughness of bone ». *Bone*, 31(1):1–7, 2002.
- [430] X. WANG, R. R. ZAUDEL, D. S. RAO, and D. P. FYHRIE. « Cancellous bone lamellae strongly affect microcrack propagation and apparent mechanical properties: Separation of patients with osteoporotic fracture from normal controls using a 2D nonlinear finite element method (biomechanical stereology) ». *Bone*, 42(6):1184–1192, 2008.
- [431] X. A. WANG and G. L. NIEBUR. « Microdamage propagation in trabecular bone due to changes in loading mode ». *Journal of Biomechanics*, 39(5):781–790, 2006.
- [432] J. K. WEAVER. « The microscopic hardness of bone ». *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, 48(2):273–88, 1966.
- [433] J. WEGRZYN, J. P. ROUX, M. E. ARLLOT, S. BOUTROY, N. VILAYPHIOU, O. GUYEN, P. D. DELMAS, R. CHAPURLAT, and M. L. BOUXSEIN. « Role of Trabecular Microarchitecture and Its Heterogeneity Parameters in the Mechanical Behavior of Ex Vivo Human L-3 Vertebrae ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(11):2324–2331, 2010.
- [434] J. WEGRZYN, J.-P. ROUX, M. E. ARLLOT, S. BOUTROY, N. VILAYPHIOU, O. GUYEN, P. D. DELMAS, R. CHAPURLAT, and M. L. BOUXSEIN. « Determinants of the mechanical behavior of human lumbar vertebrae after simulated mild fracture ». *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(4):739–746, 2011.
- [435] F. W. WEHRLI, H. K. SONG, P. K. SAHA, and A. C. WRIGHT. « Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function ». *Nmr in Biomedicine*, 19(7):731–764, 2006.
- [436] S. WEINER, T. ARAD, I. SABANAY, and W. TRAUB. « Rotated plywood structure of primary lamellar bone in the rat: Orientations of the collagen fibril arrays ». *Bone*, 20(6):509–514, 1997.
- [437] S. WEINER, W. TRAUB, and H. D. WAGNER. « Lamellar bone: Structure-function relations ». *Journal of Structural Biology*, 126(3):241–255, 1999.
- [438] S. WEINER and H. D. WAGNER. « The material bone: Structure mechanical function relations ». *Annual Review of Materials Science*, 28:271–298, 1998.
- [439] T. E. WENZEL, M. B. SCHAFFLER, and D. P. FYHRIE. « In vivo trabecular microcracks in human vertebral bone ». *Bone*, 19(2):89–95, 1996.
- [440] W. J. WHITEHOUSE. « The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone ». *Journal of Microscopy*, 101(2):153–68, 1974.
- [441] WIKIPEDIA. « Gradient descent », 2011. http://en.wikipedia.org/wiki/Gradient_descent.
- [442] H.-J. WILKE, S. KRISCHAK, and L. E. CLAES. « Formalin fixation strongly influences biomechanical properties of the spine ». *Journal of Biomechanics*, 29(12):1629–1631, 1996.

- [443] J. L. WILLIAMS and J. L. LEWIS. « Properties and an anisotropic model of cancellous bone from the proximal tibial epiphysis ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 104(1):50–56, 1982.
- [444] J. WOLFF. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Kirchwald, Berlin, 1892.
- [445] U. WOLFRAM, H. J. WILKE, and P. K. ZYSSET. « Valid mu finite element models of vertebral trabecular bone can be obtained using tissue properties measured with nanoindentation under wet conditions ». *Journal of Biomechanics*, 43(9):1731–1737, 2010.
- [446] G. Y. YANG, J. KABEL, B. VAN RIETBERGEN, A. ODGAARD, R. HUISKES, and S. C. COWIN. « The anisotropic Hooke's law for cancellous bone and wood ». *Journal of Elasticity*, 53(2):125–146, 1998.
- [447] O. C. YEH and T. M. KEAVENY. « Biomechanical effects of intraspecimen variations in trabecular architecture: a three-dimensional finite element study ». *Bone*, 25(2):223–228, 1999.
- [448] Y. N. YENI and D. P. FYHRIE. « Fatigue damage-fracture mechanics interaction in cortical bone ». *Bone*, 30(3):509–14, 2002.
- [449] Y. N. YENI, F. J. HOU, T. CIARELLI, D. VASHISHTH, and D. P. FYHRIE. « Trabecular shear stresses predict in vivo linear microcrack density but not diffuse damage in human vertebral cancellous bone ». *Annals of Biomedical Engineering*, 31(6):726–732, 2003.
- [450] Y. N. YENI, F. J. HOU, D. VASHISHTH, and D. P. FYHRIE. « Trabecular shear stress in human vertebral cancellous bone: intra- and inter-individual variations ». *Journal of Biomechanics*, 34(10):1341–1346, 2001.
- [451] J. S. YERRAMSHETTY and O. AKKUS. « The associations between mineral crystallinity and the mechanical properties of human cortical bone ». *Bone*, 42(3):476–82, 2008.
- [452] F. YUAN, S. R. STOCK, D. R. HAEFFER, J. D. ALMER, D. C. DUNAND, and L. C. BRINSON. « A new model to simulate the elastic properties of mineralized collagen fibril ». *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2010.
- [453] M. ZHU, T. S. KELLER, and D. M. SPENGLER. « Effects of specimen load-bearing and free surface layers on the compressive mechanical properties of cellular materials ». *Journal of Biomechanics*, 27(1):57–66, 1994.
- [454] P. ZIOUPOS. « On microcracks, microcracking, in-vivo, in-vitro, in-situ and other issues ». *Journal of Biomechanics*, 32(2):209–211, 1999.
- [455] P. ZIOUPOS. « Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone ». *Journal of Microscopy-Oxford*, 201:270–278, 2001.
- [456] P. ZIOUPOS. « Ageing human bone: Factors affecting its biomechanical properties and the role of collagen ». *Journal of Biomaterials Applications*, 15(3):187–229, 2001.
- [457] P. ZIOUPOS, J. D. CURREY, and A. J. HAMER. « The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone ». *Journal of Biomedical Materials Research*, 45(2):108–116, 1999.

- [458] P. ZIOUPOS, M. GRESLE, and K. WINWOOD. « Fatigue strength of human cortical bone: Age, physical, and material heterogeneity effects ». *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 86A(3):627–636, 2008.
- [459] V. ZIV and S. WEINER. « Bone crystal sizes: a comparison of transmission electron microscopic and X-ray diffraction line width broadening techniques ». *Connective Tissue Research*, 30(3):165–75, 1994.
- [460] P. ZYSSET. « *A constitutive law for trabecular bone* ». PhD thesis, 1994.
- [461] P. K. ZYSSET. « Indentation of bone tissue: a short review ». *Osteoporosis International*, 20(6):1049–1055, 2009.
- [462] P. K. ZYSSET, R. W. GOULET, and S. J. HOLLISTER. « A global relationship between trabecular bone morphology and homogenized elastic properties ». *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, 120(5):640–646, 1998.
- [463] P. K. ZYSSET, X. E. GUO, C. E. HOFFLER, K. E. MOORE, and S. A. GOLDSTEIN. « Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur ». *Journal of Biomechanics*, 32(10):1005–12, 1999.

Glossaire

- AFM** Le microscope de force atomique est un type de microscope à sonde locale qui sert à visualiser la topographie de la surface d'un échantillon. Le principe est basé sur les interactions entre la surface de l'échantillon et une pointe montée sur un microlevier. La pointe balaie (scanne) la surface à représenter et sa hauteur est mesurée par un système de mesure optique pour pouvoir reconstituer une image de la surface.
- Anisotropie** Par opposition aux matériaux isotropes, les propriétés des matériaux anisotropes dépendent de la direction d'observation. Le bois est considéré comme anisotrope, ses propriétés mécaniques dépendent de la direction de sollicitation en raison de sa constitution fibreuse.
- Coefficient de Poisson (ν)** Lorsqu'un matériau est sollicité mécaniquement, le coefficient de Poisson permet de caractériser la déformation de la matière perpendiculairement à la direction de l'effort appliqué. Il fait partie des constantes élastiques. Il est compris entre -1 et $0,5$. Un matériau avec un coefficient de Poisson égal à $0,5$ est parfaitement incompressible. Les valeurs obtenues dans le cas de matériaux isotropes sont très proches de la valeur théorique $0,25$. Pour un matériau quelconque, on obtient en moyenne $0,3$.
- Ductilité** La ductilité désigne la capacité d'un matériau à se déformer plastiquement sans se rompre.
- Flambage ou flambement** C'est un phénomène d'instabilité d'une structure qui, soumise à un effort normal de compression, a tendance à fléchir et à se déformer dans une direction perpendiculaire à l'axe de compression (passage d'un état de compression à un état de flexion). Le flambage se produit d'autant plus facilement que la structure est longue et de faible section.

- Fragilité En résistance des matériaux, un matériau est dit fragile si sa rupture a lieu dans le domaine élastique. Par opposition aux matériaux ductiles, les matériaux fragiles ne sont pas aptes à se déformer plastiquement.
- Isotropie Elle caractérise l'invariance des propriétés physiques d'un milieu ou d'un matériau en fonction de la direction d'observation. Ainsi, en résistance des matériaux, un matériau isotrope aura des propriétés identiques dans toutes les directions. Les métaux sont généralement considérés comme isotropes.
- MEB La microscopie électronique à balayage est une technique de microscopie électronique capable de reproduire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon en utilisant le principe des interactions électrons-matière.
- Orthotropie Un matériau orthotrope possède une symétrie de ses propriétés mécaniques suivant trois plans perpendiculaires. C'est un cas particulier de l'anisotropie.
- Quaternion Un quaternion est un type de nombre hypercomplexe¹. L'ensemble des quaternions, noté \mathbb{H} , est l'extension dans l'espace à trois dimensions du corps des complexes. Ainsi, les quaternions possèdent dans l'espace, des propriétés analogues à celles que possèdent les nombres complexes dans le plan. Un quaternion se présente sous la forme d'un quadruplet de nombre réels, le premier étant un scalaire, les trois restants formant un vecteur ou « imaginaire pur » ($q = a + bi + cj + dk = a + \vec{v}$). En géométrie dans l'espace, un quaternion est utilisé pour décrire une transformation, l'orientation du vecteur \vec{v} représentant l'axe de la rotation, le scalaire a , l'angle de la rotation et la norme du vecteur \vec{v} le rapport d'homothétie. L'avantage de cette formulation, par rapport aux angles d'Euler, est qu'elle permet de décrire une rotation dans l'espace de manière **unique**.
- Ténacité En mécanique de la rupture, la ténacité d'un matériau est sa capacité à résister à la propagation d'une fissure. L'essai mécanique de ténacité consiste à solliciter une éprouvette pré-entaillée (ex. éprouvette K) dans laquelle on amorce une fissure, par fatigue.
- Verseur Un verseur (ou versor) est un quaternion unitaire. Si q est un quaternion, le quaternion $U_q = \frac{q}{\|q\|}$ est un verseur. En géométrie dans l'espace, un verseur représente une rotation en 3D.

FOLIO ADMINISTRATIF

THESE SOUTENUE DEVANT L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE LYON

NOM : DEPALLE	DATE de SOUTENANCE : 21 juin 2011
Prénoms : Baptiste	
TITRE : Influence de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques sur la résistance de l'os trabéculaire humain	
NATURE : Doctorat	Numéro d'ordre : AAAAISALXXXX
Ecole doctorale : MEGA	
Spécialité : Biomécanique	
RESUME FRANÇAIS : Afin de mieux comprendre le comportement mécanique de l'os trabéculaire et d'améliorer la prédiction du risque de fracture, l'objectif de cette thèse est de développer un modèle numérique « bio-fidèle » prenant en compte l'hétérogénéité tissulaire, et de déterminer les contraintes mécaniques au sein des travées osseuses, dans le domaine de déformation élastique. À l'échelle tissulaire, une étude par nanoindentation a permis de dissocier les comportements élastiques et plastiques de l'os en fonction de sa composition (minéral/collagène). Ainsi, le comportement élastique du tissu osseux serait principalement lié à sa quantité de minéral alors que ses propriétés plastiques seraient davantage liées à la phase organique. Une loi reliant le degré de minéralisation de l'os (DMB) au module élastique a été déterminée dans l'os humain. La création d'un modèle numérique reproduisant de manière rigoureuse le comportement élastique de l'os trabéculaire, nécessite la prise en compte de l'hétérogénéité de la quantité de minéral (DMB) et donc son acquisition en 3D. Grâce à une méthode de recalage d'image 2D/3D, les acquisitions de microtomographie ont été comparées aux valeurs obtenues par microradiographie quantitative, méthode de référence de mesure du DMB. Sous certaines conditions, la microtomographie permet une évaluation correcte de l'hétérogénéité minérale. La création et l'analyse d'un modèle numérique par éléments finis de l'os trabéculaire, à partir des images de tomographie, a montré l'importance des paramètres du modèle (taille et formulation des éléments) ainsi que le rôle de l'hétérogénéité minérale sur l'évaluation des contraintes locales appliquées aux travées osseuses.	
MOTS-CLES : Os trabéculaire, Biomécanique, Modélisation par éléments finis, Micro-tomographie, Recalage d'image, Nanoindentation, Hétérogénéité, Minéralisation	
RESUME ANGLAIS : Finite element modeling has become more and more suitable to estimate the mechanical properties of trabecular bone. Such models tend to be used to evaluate bone fracture risk. The main goal of this study was to create a bio-faithful model of trabecular bone to evaluate elastic stresses fields in trabeculae. In a first part, a nanoindentation study lead to a dissociation of elastic and plastic behavior of bone tissue, depending of its composition (mineral/collagen). At osteon level, bone elastic behavior mainly depends on mineral quantity whereas its plastic behavior mainly depends on collagen maturity. The relation between degree of mineralization of bone (DMB) and elastic modulus have been determined for human bone. The purpose of second part of the study was to evaluate DMB heterogeneity inside a 3D model of trabecular bone. Using 2D/3D registration, we compare the results obtain with high resolution microtomography to those from quantitative microradiography, the gold-standard method used to measure DMB. We prove that it was possible to obtain a good evaluation of mineral heterogeneity in trabecular bone by tomography. The last part of this study, is dedicated to the creation of a finite element model of trabecular bone. After analyzing the influence of finite element modeling parameter on the assessment of mechanical response (size and element formulation), we showed that the integration of mineral heterogeneity at the tissue level lead to strong modifications of stress fields in bone trabeculae. The results of this study prove that bone mineral heterogeneity is an important parameter and should be taken into account when evaluating trabecular bone mechanical properties.	
KEYWORDS : Trabecular bone, Biomechanics, Finite Element Modeling, Micro Computed Tomography, Image registration, Nanoindentation, Heterogeneity, Mineralization	
Laboratoire (s) de recherche : LYOS, Unité INSERM U1033, Physiopathologie, Diagnostic et Traitement des Maladies Osseuses, 7-11 rue G. Paradin, 69372 Lyon Cedex 08	
Directeurs de thèse: Benyebka BOU-SAÏD, MdC et Hélène FOLLET, CR	
Président de jury : Dr. Eric LESPESSAILLES	
Composition du jury : M. Benyebka BOU-SAÏD, Pr Patrick CHABRAND, Pr Pascal DRAZETIC, Mme Hélène FOLLET, Dr. Eric LESPESSAILLES, Pr. David MITTON, Mme Françoise PEYRIN, Mme Hélène WALTER LE BERRE	