

Modélisation multi-échelle des propriétés mécaniques de l'os : étude à l'échelle de la fibrille

Vittorio Sansalone, Thibault Lemaire, Salah Naili *

Laboratoire de Mécanique Physique, Biomécanique et Biomatériaux Ostéo-Articulaires, CNRS UMR 7052 B2OA,
Faculté des Sciences et Technologie, Université Paris 12 – Val de Marne, 61, avenue du Général de Gaulle, 94010 Créteil cedex, France

Reçu le 23 avril 2007; accepté après révision le 21 juin 2007

Disponible sur Internet le 1^{er} août 2007

Présenté par Évariste Sanchez-Palencia

Résumé

Les remarquables propriétés mécaniques des tissus osseux sont dues à leur organisation structurale particulière. Différentes techniques d'analyse multi-échelle existent pour relier ces caractéristiques microscopiques au comportement macroscopique du tissu osseux. Dans ce travail, nous adoptons une technique d'homogénéisation s'appuyant sur des équivalences énergétiques. Cette technique permettant de modéliser des milieux multistrukturels est intermédiaire entre les approches déterministes classiques et les traitements purement macroscopiques. Nous appliquons notre approche au cas des tissus osseux afin de corréler le module élastique axial avec la teneur volumique minérale à la petite échelle de la fibrille. **Pour citer cet article :** *V. Sansalone et al., C. R. Mecanique 335 (2007).*

© 2007 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Multiscale modelling of mechanical properties of bone: study at the fibrillar scale. The exceptional mechanical properties of bones are not only the result of the amount and type of the micro-constituents, but also of their morphological organization at the different lower scales. We present here a multiscale strategy to deal with such a hierarchical structure. This strategy leads to a numerical homogenization procedure which is in between classical deterministic and purely macroscopical approaches. Numerical simulations show the dependency of the axial elastic modulus of the fibril on the mineral volume fraction. **To cite this article:** *V. Sansalone et al., C. R. Mecanique 335 (2007).*

© 2007 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Biomécanique ; Modèle multi-échelle ; Propriétés élastiques ; Calcul numérique ; Structure osseuse

Keywords: Biomechanics; Multiscale modelling; Elastic properties; Numerical calculation; Bone structure

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : vittorio.sansalone@univ-paris12.fr (V. Sansalone), lemaire@univ-paris12.fr (T. Lemaire), naili@univ-paris12.fr (S. Naili).

Abridged English version

The exceptional mechanical properties of bone are mainly due to its specific hierarchical structure [1]. From the visible scale down to the nanometric one, it is possible to distinguish: cancellous and cortical tissues, Haversian systems and osteons, lamellae, collagen fibers, collagen fibrils, and elementary constituents (collagen, mineral, water, etc.). All these material structures work in concert to produce the overall (mechanical, chemical, etc.) properties of bone.

From the compositional point of view, the elementary constituents of bone are: an organic phase (mainly made up of type-I collagen and other non-collagenous proteins), a mineral phase (hydroxyapatite crystals), a fluid phase (water and other organic fluids). The relative amount of each phase, as well as their organization, depends on many factors (the animal species, age, etc.).

In order to effectively model the macroscopic properties of bone, it is important to consider all the levels of the afore-mentioned hierarchy, and to study how the properties at each scale are governed by the structural organization at the lower levels [2,3]. Many recent studies pursued the idea of climbing this hierarchy of scales, starting from the bottom up to the macroscopic visible level, to describe bone mechanical behaviour [4,5]. All these models require geometrical and constitutive assumptions at the microscale. It is thus important to propose an upscaling strategy capable of modifying easily these microscopical inputs without changing the upscaling procedure itself.

We propose in the present note a new hierarchical modelling of bone, based on energy equivalence considerations. This numerical homogenization treatment is in between classical deterministic [6,7] and purely macroscopic [8] approaches. Such an approach leads to a strong uncoupling of the models at the different scales. Indeed, the procedure providing the mechanical response at a given scale is not very sensitive to the specific geometric and constitutive assumptions at the lower scales.

To describe the mineral-collagen structure (from now on referred to as the *micromodel*) inside the fibril (from now on referred to as the *macromodel*), we consider a staggered arrangement like that used by [5,9]. This periodic lattice-like geometry leads to the definition of a representative element of volume (REV), which is represented in Fig. 1. We focus here on the dependency of the fibrillar axial elastic modulus on the mineral content (here regarded as a parameter). This factor is well known to highly influence the elastic properties of bone [10,5,9].

The upscaling strategy relies on two assumptions: (\mathbf{H}_1) the admissible deformations for the module are considered homogeneous; (\mathbf{H}_2) the volume average of the strain energy ϕ_μ of the module is equated to the strain energy density ϕ_M of the macromodel. We will further assume a linearized kinematics.

When focusing on the axial modulus only, the admissible motions are uniaxial deformations along the axis of the fibril. Then, the only meaningful strain measure at the microscale is the relative displacement between two points, \mathbf{p}^a and \mathbf{p}^b , belonging to two rigid fibres, A and B.

Following the framework outlined in [11], the form of the energy density ϕ_M at the macro-scale is induced by the assumptions made on the mean energy ϕ_μ at the micro-scale.

Our method does not intend to obtain an explicit constitutive relation at the macro-scale. Instead, we compute the macroscopic stress by a three-step procedure: (i) a localization step, which consists in using the assumption (\mathbf{H}_1) to express displacements vectors of the fibres; (ii) the evaluation of micro-actions, which consists in calculating interactions occurring at the microscale; (iii) a homogenization step, which leads to the expression of macroscopic stress using the assumption (\mathbf{H}_2).

From the point of view of the *macromodel*, this procedure is a constitutive black-box, where the input is provided in terms of strain fields and the output is obtained in terms of stress fields. The specific constitutive assumptions for the *micromodel* are involved only in the intermediate step. The two models exchange information only during the top-down localization and the bottom-up homogenization steps. These steps are not affected by the specific constitutive assumptions at the microscale.

Thus, providing a suitable description of the interactions at the subfibrillar scale, the change of scale is carried out to study the axial response of the fibril. Our numerical results are presented in Fig. 2. They agree with experimental data of [12] and results obtained from the model developed in [13]. Accordingly to this model, two evolution types can be distinguished in our results. Indeed, the qualitative behaviour of the axial modulus of the fibril shows a nonlinear dependency on the mineral volume fraction V_m as long as mineral platelets do not overlap (a cubic fit is well suited), whereas it is linearly increasing with V_m thereafter. Such a twofold behaviour is also recognizable in the model [13].

When platelets do not overlap ($V_m < 0.25$), the collagenous matrix is mostly stretched. For lower values of V_m , the mechanical response is dominated by the stretching of the matrix and the overall elastic axial modulus is slightly increasing with V_m . As the platelets approach with each other, the contribution due to the stretching of the mineral becomes more and more important and the overall rigidity starts increasing, but the matrix is still almost entirely stretched.

When platelets overlap ($V_m > 0.25$), the collagenous matrix is mostly sheared. In this regime, the overall rigidity is observed to be linearly increasing with V_m throughout the entire range of mineral volume fractions.

1. Introduction

La structure hiérarchisée des tissus osseux explique en grande partie la bonne qualité de leurs propriétés mécaniques [1]. Cette structure est, de l'échelle visible à l'échelle moléculaire, composée par : (i) le tissu cortical ou trabéculaire ; (ii) les ostéons et le système de Havers ; (iii) les lamellæ ; (iv) les fibres de collagène ; (v) les fibrilles de collagène ; et enfin (vi) les constituants élémentaires (collagène, minéraux, eau, etc.). Cet ensemble de structures participe à l'expression des propriétés macroscopiques des tissus osseux.

Les éléments constituant l'os sont, du point de vue de sa composition, une phase organique (principalement du collagène de type I et des protéines non-collagèneuses), une phase minérale (cristaux d'hydroxy-apatite), et une phase fluide (eau et fluides organiques). Les proportions et l'organisation de ces phases fluctuent selon différents facteurs comme l'espèce animale, l'âge, l'histoire clinique, etc.

En conséquence, il est nécessaire de tenir compte des propriétés sises aux différentes échelles pour proposer un modèle réaliste des propriétés macroscopiques de l'os [2,3]. Pour cela, il faut identifier à chaque échelle un système dont les propriétés mécaniques, qui interagissent avec toutes les échelles, sont à exprimer. Expliquer de manière satisfaisante le comportement d'un milieu multi-échelle à partir de ses éléments structurels internes représente un enjeu réel en biomécanique de l'os [3]. Ainsi, nombreux sont ceux qui, partant de la petite structure, ont utilisé des changements d'échelle successifs pour atteindre une description macroscopique. Dans le cas de l'os, certains sont partis d'une petite échelle constituée par une matrice minérale renforcée par des inclusions de collagène [4], alors que d'autres, d'une matrice de collagène renforcée par des inclusions minérales [5]. Néanmoins, tous ces modèles ont besoin de s'appuyer sur des hypothèses géométriques et de comportement quant à l'organisation des composants microscopiques et à la nature de leurs interactions. De tels éléments sont rarement connus avec précision. Pour pallier à ce manque quant à la connaissance de la structure intime de la matière osseuse, il serait intéressant de proposer une stratégie de changement d'échelle satisfaisant à deux exigences : (i) offrir la possibilité d'étendre facilement la palette d'ingrédients microscopiques afin de s'adapter à d'émergentes considérations ; (ii) sans pour autant rendre caduque toute la procédure d'homogénéisation développée.

Ces deux exigences ne sont pas incompatibles. Nous proposons ici une technique d'homogénéisation variationnelle reposant sur une équivalence énergétique entre les échelles spatiales. Celle-ci assure une flexibilité permettant d'amender aisément la description microscopique tout en garantissant une indépendance de la procédure de changement d'échelle vis-à-vis de nouvelles restrictions à la petite échelle. Si le résultat de l'homogénéisation dépend des ingrédients microscopiques, le passage d'une échelle à l'autre s'en affranchit [11].

Ainsi, ce travail s'inscrit dans une position intermédiaire entre les approches multi-échelles déterministes comme par exemple l'homogénéisation périodique [14], et les méthodes thermodynamiques macroscopiques [8] d'autre part.

Nous proposons d'illustrer notre approche par un premier résultat montrant la dépendance du module élastique axial de la fibrille (l'échelle macroscopique pour le présent modèle) avec la teneur en minéral à l'échelle inférieure. Ce dernier paramètre est crucial quant à la détermination des propriétés de l'os [10,15,5,9].

2. Modèle à deux échelles

La structure sub-fibrillaire peut être représentée par des fibres courtes et rigides (les feuilletts d'hydroxyapatite), noyées dans une matrice plus déformable (collagène) [16–18]. Par suite, nous considérons une organisation de type treillis conformément au motif proposé par [19] et dont une schématisation sera donnée en Section 3. Nous supposons que l'adhésion entre les fibres et la matrice est parfaite et que les interactions entre les fibres peuvent être représentées par des ressorts. Cette microstructure en treillis présente une périodicité spatiale, ce qui nous permet de définir un volume élémentaire représentatif (VER).

2.1. Considérations cinématiques et énergétiques aux deux échelles

La procédure de changement d'échelle s'appuie sur deux hypothèses fondamentales : (**H**₁) les déformations admissibles du VER sont homogènes ; (**H**₂) la moyenne volumique de l'énergie de déformation ϕ_μ du VER est égale à la densité d'énergie de déformation ϕ_M à l'échelle macroscopique.

Dans le présent travail, nous travaillons dans le cadre d'une cinématique linéarisée. Le mouvement qui nous intéresse ici est lié à une déformation uniaxiale dans la direction de la fibrille. À la micro-échelle, la seule information à prendre en compte est donc le déplacement relatif entre deux points p^a et p^b , appartenant respectivement à deux fibres rigides A et B, et situés aux positions a et b. Ce déplacement est représenté par le vecteur $\mathbf{u}^{ab} = \mathbf{u}^a - \mathbf{u}^b$, où \mathbf{u}^a et \mathbf{u}^b sont les vecteurs variation de positions (déplacement) de a et b.

La forme de la densité d'énergie à la macro-échelle ϕ_M est déduite des hypothèses faites sur la valeur moyenne de l'énergie à la micro-échelle ϕ_μ [11] :

$$\phi_\mu = \frac{1}{2V} \sum_{ab} (\mathbf{t}^{ab} \cdot \mathbf{u}^{ab}) \quad (1)$$

$$\phi_M = \frac{1}{2} (S \cdot \text{sym}(\text{grad} \mathbf{u})) \quad (2)$$

où \mathbf{t}^{ab} est le vecteur force appliquée par A sur B, S est le tenseur des contraintes de Cauchy, \mathbf{u} le champ de vecteurs déplacements à la macro-échelle et V le volume du VER. En outre, le symbole point ' \cdot ' représente le produit scalaire (dans l'espace approprié), grad est l'opérateur gradient et sym est l'opérateur linéaire donnant la partie symétrique du tenseur d'ordre 2 considéré.

2.2. Identification à la macro-échelle

Dans le cadre de l'hypothèse (**H**₁), la variation de position de a est alors décrite par :

$$\mathbf{u}^a = \mathbf{u}(\mathbf{x}) + (\text{grad} \mathbf{u}(\mathbf{x}))(\mathbf{a} - \mathbf{x}) \quad (3)$$

où \mathbf{x} est le centre de masse du VER. L'hypothèse (**H**₂) permet d'identifier le champ macroscopique de contrainte S à partir des forces microscopiques \mathbf{t}^{ab} :

$$S(\mathbf{x}) = \frac{1}{V} \sum_{ab} \text{sym}(\mathbf{t}^{ab} \otimes (\mathbf{a} - \mathbf{b})) \quad (4)$$

où le produit tensoriel est défini par le symbole \otimes . À ce stade aucune hypothèse sur la relation de comportement autre que l'existence d'une énergie n'a été faite. Si maintenant, on considère un comportement linéairement élastique pour décrire les ressorts reliant les fibres à la micro-échelle, on a alors :

$$\mathbf{t}^{ab} = \mathbf{K}_t \mathbf{u}^{ab} \quad (5)$$

où \mathbf{K}_t est un tenseur d'ordre deux caractérisant la rigidité des ressorts.

Ainsi, tenant compte de l'orthotropie du VER, la relation de comportement macroscopique est exprimée par :

$$S = \mathbf{A} \text{sym}(\text{grad} \mathbf{u}) \quad (6)$$

Les composantes du champ de tenseur du quatrième ordre \mathbf{A} , caractérisant le comportement à la macro-échelle, sont identifiées à partir des raideurs des ressorts \mathbf{K}_t et de la géométrie du VER.

Dans cette approche, nous renonçons à obtenir une relation explicite à la macro-échelle, exprimée par l'intermédiaire de la relation (6), mais les contraintes sont calculées par une procédure à trois phases : (i) une étape de localisation à l'aide de la relation (3) ; (ii) l'évaluation des micro-actions par la relation (5) ; (iii) une étape d'homogénéisation par la relation (4).

Du point de vue de la loi de comportement macroscopique, cette procédure est une « boîte-noire » dont l'entrée correspond au champ de déformation et la sortie au champ de contrainte. Les restrictions sur le comportement à la micro-échelle apparaissent uniquement dans la deuxième étape de la procédure ; les modèles microscopique et macroscopique n'interagissant que lors des étapes de localisation (relation (3)), et de passage à l'échelle supérieure

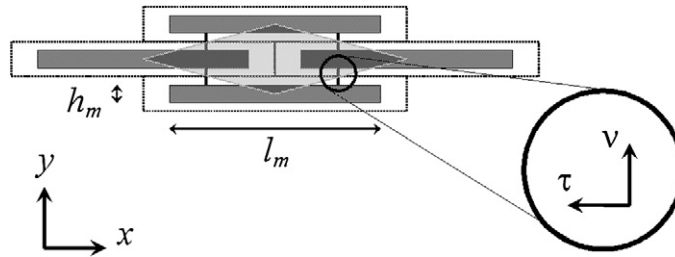


Fig. 1. Schématisation du VER.

Fig. 1. Sketch of the representative element of volume.

(relation (4)). Ces derniers ne dépendent pas des ingrédients introduits dans le comportement de la micro-échelle, l'introduction de non-linéarités à la petite échelle ne modifierait pas la procédure générale. Celle-ci peut par conséquent être étendue à des problématiques plus vastes.

3. Description à l'échelle sub-fibrillaire

À ce jour, une description précise des phénomènes à la micro-échelle (l'échelle sub-fibrillaire) n'existe pas. Les études théoriques et expérimentales ne parviennent pas encore à comprendre les interactions complexes à l'œuvre à cette échelle. Comme première approche, nous choisissons d'étudier une structure de type treillis en nous inspirant de micro-structures qui ont fait leurs preuves [5,9]. Nous considérons un arrangement des feuilletts minéraux en quinconce. Le VER est décrit dans un repère cartésien plan $\mathbf{R}(O; \mathbf{x}, \mathbf{y})$ où O est l'origine et (\mathbf{x}, \mathbf{y}) une base orthonormée de ce plan (Fig. 1). Le VER correspond à la partie rhombique grisée sur cette figure. Les feuilletts minéraux, schématisés par les rectangles noirs, sont des corps rigides de taille $l_m \times h_m$ et sont repérables par les positions et rotations de leurs centres de masse. La matrice « collagèneuse » enrobant les fibres est décrite à l'aide de ressorts élastiques schématisés par les segments épais. La rigidité de ces ressorts intervenant dans la relation (5) est exprimée par :

$$\mathbf{K}_t = \mathbf{K}_t^{\nu\nu} \boldsymbol{\nu} \otimes \boldsymbol{\nu} + \mathbf{K}_t^{\tau\tau} \boldsymbol{\tau} \otimes \boldsymbol{\tau} \quad (7)$$

où les directions de rigidités de $\mathbf{K}_t^{\nu\nu}$ et $\mathbf{K}_t^{\tau\tau}$ sont définies à l'aide des vecteurs unitaires $\boldsymbol{\nu}$ et $\boldsymbol{\tau}$ respectivement parallèle et orthogonal à l'axe des ressorts. Ces deux rigidités doivent être identifiées à partir de la morphologie du VER et des propriétés élastiques de la matrice. Idéalement, ces ingrédients du comportement sont fournis à partir d'une analyse détaillée des interactions entre les constituants élémentaires à cette échelle. Mais, à notre connaissance, une telle analyse n'existe pas. Pour combler cette lacune, nous avons par ailleurs procédé à une identification numérique à partir d'une analyse détaillée du VER par la méthode des éléments finis (VER-MEF). La stratégie utilisée est analogue à celle décrite dans la Section 2.2. On a soumis le VER et le VER-MEF à deux états de déformation homogènes (déformations axiales suivant \mathbf{x} puis \mathbf{y}) et on a imposé une équivalence énergétique entre les deux. L'égalisation de l'énergie de déformation du VER (fonction des rigidités $\mathbf{K}_t^{\nu\nu}$ et $\mathbf{K}_t^{\tau\tau}$) avec celle du VER-MEF nous a permis d'identifier numériquement les coefficients $\mathbf{K}_t^{\nu\nu}$ et $\mathbf{K}_t^{\tau\tau}$.

4. Modèle à l'échelle fibrillaire

Suite à la détermination de l'énergie moyenne à la micro-échelle et à la procédure d'homogénéisation numérique, nous sommes en mesure de donner la réponse à l'échelle de la fibrille (macro-échelle) et, en particulier, de suivre la dépendance de cette réponse avec la teneur volumique en minérale. Ces simulations numériques ont été effectuées à l'aide d'un code aux éléments finis développé pour implémenter le modèle décrit dans les sections précédentes. Une version préliminaire du code est décrite dans [20]. Ce code s'appuie sur un algorithme itératif de Newton–Raphson pour obtenir la description macroscopique. À chaque itération, le solveur calcule la contrainte macroscopique S à l'aide de la procédure à trois étapes décrite précédemment, en démarrant par l'estimation en cours du champ de déplacement \mathbf{u} . Une passerelle a été créée pour accomplir les étapes de localisation (i) et d'homogénéisation (iii) tandis que le calcul des micro-actions (ii) est implémenté comme un problème aux limites à la micro-échelle. Le milieu macroscopique est bidimensionnel de taille 1000×200 nm et représente une partie de la fibrille (encadré de la

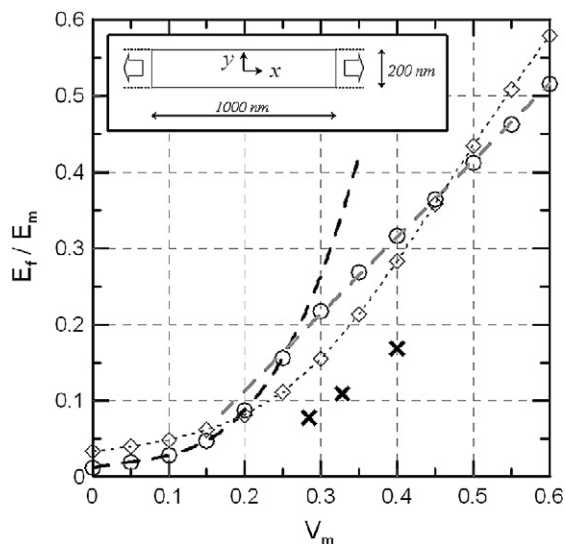


Fig. 2. Module élastique de la fibrille (ronds) en fonction de la teneur volumique en minérale V_m . Les tirets représentent les interpolations cubique (noir) et linéaire (gris) obtenues à partir des résultats de simulations. Les croix correspondent aux données expérimentales tirées de [12]. Les losanges correspondent aux résultats obtenus à partir de [13]. L'encadré schématise la géométrie utilisée pour le modèle éléments finis.

Fig. 2. Elastic modulus of the fibril (circles) as a function of the mineral volume fraction V_m . Dashed lines represent the cubic (dark curve) and linear (light curve) fits of the simulated values. Symbols 'x' refer to experimental data reported in [12]. Symbols '◇' refer to results obtained from [13]. Inset sketches the system simulated by FE method.

Fig. 2). Cette dernière est soumise à un chargement de traction uniaxiale dans la direction x . Le module élastique axial effectif de la fibrille E_f est le rapport entre, d'une part, le module de la force spécifique moyenne (force totale réduite par le côté) appliquée dans la direction x sur les facettes $x = c$ (c étant une constante), et, d'autre part, l'élongation moyenne (déplacement relatif dans la direction x entre deux facettes $x = c$ réduit par la longueur de la fibrille).

L'évolution du paramètre réduit $E_f^* = E_f / E_m$ (E_m étant le module d'Young du minéral donné dans [21]) en fonction de la teneur volumique en minérale V_m est présentée sur la Fig. 2. Les valeurs homogénéisées de E_f sont représentées par les ronds. La valeur $V_m = 0$, respectivement $V_m = 0,6$, correspond au cas déminéralisé, respectivement totalement minéralisé. Sur cette figure, nous avons présenté les données expérimentales de [12] par des croix. Les résultats présentés sont qualitativement en accord avec ces valeurs expérimentales ; les différences quantitatives étant évidemment imputées aux choix de la loi de comportement à la micro-échelle. Toutefois, afin de pallier au manque de données expérimentales à une si petite échelle, une comparaison avec des résultats issus d'une autre méthode d'homogénéisation basée sur le problème de l'inclusion dans une matrice dû à Eshelby [4] est utilisée pour valider notre démarche. À partir des résultats de [4,13] et des données considérées dans le présent modèle, une courbe similaire est obtenue, laquelle est représentée par des losanges dans la Fig. 2. Si quelques différences quantitatives existent entre cette courbe et nos résultats, l'ordre de grandeur reste le bon, les écarts étant a priori imputés à la différence entre les deux techniques de changement d'échelle. Toutefois il apparaît qualitativement dans les deux cas deux processus d'évolution selon que l'on se situe de part et d'autre d'une valeur critique de V_m entre 0,25 et 0,30. En deçà de cette valeur, le comportement peut être interpolé en première approximation par une loi cubique (tirets noirs) alors qu'au delà de cette valeur la croissance de E_f^* est linéaire (tirets gris). Cette valeur critique correspond en fait à la limite de chevauchement des feuillet minéraux. Avant que ce dernier n'ait lieu, c'est la matrice de collagène qui ressent principalement l'effort d'élongation. À mesure que les feuillet de minéraux se rapprochent, l'influence de la phase minérale devient de plus en plus importante et la rigidité globale augmente. Après chevauchement, la matrice de collagène est alors principalement soumise à un effet de cisaillement et le régime devient linéaire avec V_m .

5. Conclusions et perspectives

Ce travail présente une nouvelle stratégie de modélisation multi-échelle, intermédiaire entre les méthodes macroscopiques pures et les approches déterministes. En effet, dans le cadre de cette étude, si la physique choisie à la petite

échelle influence le comportement homogénéisé à la macro-échelle, elle ne modifie pas le principe de changement d'échelle, ce qui permet un certain découplage entre les lois de comportement aux différentes échelles ; chaque hypothèse faite à une échelle donnée n'influençant que celle-ci. Le passage d'une échelle à l'autre est effectué par le biais d'un principe d'équivalence énergétique. Cette approche a été appliquée à l'étude de la structure très petite de la matière osseuse. Le comportement mécanique de la fibrille, composée de collagène et de minéraux, a été obtenu à partir d'un modèle microscopique de type treillis. Le comportement homogénéisé obtenu concorde avec les résultats du modèle de fibrille proposé en [13] et qualitativement avec des données expérimentales. Il serait toutefois nécessaire d'améliorer et prolonger ce premier résultat. Pour cela, trois directions sont envisagées : (i) améliorer le modèle microscopique en s'appuyant sur une analyse plus fine des phénomènes sub-microscopiques (besoin d'analyse moléculaire) ; (ii) tenir compte des phénomènes couplés de nature biologique, chimique, électrique, ou autre ; (iii) poursuivre les changements d'échelle jusqu'à atteindre celle de l'organe.

Références

- [1] D. Hulmes, Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures, *J. Struct. Biol.* 137 (2002) 2–10.
- [2] S. Weiner, W. Traub, Bone structure: from ångstroms to microns, *FASEB J.* 6 (1992) 879–885.
- [3] J.-Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, P. Zioupos, Mechanical properties and the hierarchical structure of bone, *Med. Engrg. Phys.* 20 (1998) 92–102.
- [4] C. Hellmich, F.-J. Ulm, L. Dormieux, Can the diverse elastic properties of trabecular and cortical bone be attributed to only a few tissue-independent phase properties and their interactions? Arguments from a multiscale approach, *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2 (4) (2004) 219–238.
- [5] I. Jäger, P. Fratzl, Mineralized collagen fibrils: A mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles, *Biophys. J.* 79 (2000) 1737–1746.
- [6] J.L. Auriault, E. Sanchez-Palencia, Etude du comportement macroscopique d'un milieu poreux saturé déformable, *J. de Mécanique* 16 (4) (1977) 575–603.
- [7] S. Whitaker, Advance in the theory of fluid motion in porous media, *Ind. Eng. Chem.* 61 (1969) 14–28.
- [8] R.M. Bowen, Theory of mixtures, in: Eringen (Ed.), *Continuum Physics, Mixtures and EM Field Theories*, vol. III, Academic Press, New York, 1976, pp. 1–127.
- [9] S.P. Kotha, N. Guzelsu, Tensile behavior of cortical bone: dependence of organic matrix material properties on bone mineral content, *J. Biomech.* 40 (2007) 36–45.
- [10] J.D. Currey, The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone, *J. Biomech.* 21 (2) (1988) 131–139.
- [11] V. Sansalone, P. Trovalusci, F. Cleri, Multiscale modelling of materials by a multifield approach: Microscopic stress and strain distribution in fiber-matrix composites, *Acta Mater.* 54 (13) (2006) 3485–3492.
- [12] S.P. Kotha, N. Guzelsu, Effect of bone mineral content on the tensile properties of cortical bone: experiments and theory, *J. Biomech. Eng.* 125 (2003) 785–793.
- [13] A. Fritsch, C. Hellmich, 'universal' microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: micromechanic-based prediction of anisotropic elasticity, *J. Theor. Bio.* 244 (4) (2007) 597–620.
- [14] E. Sanchez-Palencia, *Non-Homogeneous Media and Vibration Theory*, Lecture Notes in Physics, vol. 127, Springer-Verlag, 1980.
- [15] J.S.-S. Wu, H.-C. Lin, J.-P. Hung, J.-H. Chen, Effects of bone mineral fraction and volume fraction on the mechanical properties of cortical bone, *J. Med. Biol. Eng.* 26 (2006) 1–7.
- [16] 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) (1995) 533–544.
- [17] A. Veis, Collagen fibrillar structure in mineralized and nonmineralized tissues, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 2 (1997) 370–378.
- [18] J.D. Currey, Biocomposites: micromechanics of biological hard tissues, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 1 (3) (1996) 440–445.
- [19] A.J. Hodge, J.A. Petruska, Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen molecule, in: G.N. Ramachandran (Ed.), *Aspects of Protein Structure*, Academic Press, New York, 1963, pp. 289–300.
- [20] V. Sansalone, P. Trovalusci, F. Cleri, Multiscale modelling of composite materials by a multifield finite element approach, *Int. J. Multiscale Comput. Engrg.* 3 (4) (2005) 463–480.
- [21] S.P. Kotha, N. Guzelsu, The effects of interphase and bonding on the elastic modulus of bone: changes with age-related osteoporosis, *Med. Eng. Phys.* 22 (2000) 575–585.