



UFR des Sciences et Techniques
Ecole doctorale Louis Pasteur
Université de Franche-Comté Besançon

THÈSE présentée par

Mirela-Cristina Stroe

en vue d'obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

Spécialité : Mathématiques et Applications

**Modélisation mathématique et simulations numériques de la
mécanotransduction dans l'os cortical humain**

soutenue le 30 Novembre 2010 devant la Commission d'Examen :

Président du jury	Patrick HILD	Professeur, Université de Franche-Comté
Rapporteurs	Christian ODDOU Samir AKESBI	Professeur, Université Paris 12 Val de Marne Maître de Conférences habilité, Université de Haute Alsace
Examineur	Patrick CHABRAND	Professeur, Université de la Méditerranée
Directeurs de thèse	Jean-Marie CROLET Mihaela RACILA	Professeur, Université de Franche-Comté Lecteur, Université de Craiova

Modélisation mathématique et simulations
numériques de la mécanotransduction dans l'os
cortical humain

Mirela-Cristina Stroe

Remerciements

Mes remerciements s'adressent, en premier lieu, à mes directeurs de thèse, Jean-Marie Crolet et Mihaela Racila.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à Jean-Marie Crolet pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. Je tiens à lui remercier pour son enthousiasme, sa confiance, ses encouragements et ses connaissances qui m'ont permis d'avancer étape par étape dans ce projet particulier.

Je remercie vivement Mihaela Racila pour son implication dans ce travail, nos nombreuses discussions et pour ses précieux conseils. Travailler en sa collaboration fut un réel plaisir.

Mes remerciements les plus respectueux vont à Christian Oddou et Samir Akesbi qui m'ont fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'en être rapporteurs. Leurs remarques et conseils scientifiques ont permis l'amélioration de ce manuscrit.

Merci à Patrick Hild et Patrick Chabrand pour avoir acceptés d'être membres de mon jury de thèse et pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

J'exprime ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont aidé à découvrir l'univers des mathématiques. Je tiens à remercier en particulier Constantin Niculescu pour la confiance qu'il m'a accordée.

Il va sans dire que je remercie aussi mes collègues au Laboratoire de Mathématiques de Besançon pour les moments agréables passés ensemble.

Je remercie très chaleureusement mes proches, amis et famille, de leur bienveillance et leurs encouragements. Malgré la distance, ils ont su me réconforter quand j'en avais besoin.

Je ne pourrais pas conclure sans un grand merci à Nicu qui m'a soutenu durant toute cette période.

Table des matières

Introduction	7
Notations et formules	9
1 Étude multi-échelle de la perméabilité	11
1.1 Le tissu cortical - état de l'art	11
1.2 Rappel sur le modèle SiNuPros	16
1.3 Prise en compte des aspects fluidiques	20
1.3.1 Modélisation architecturale	22
1.3.2 Modélisation mathématique	25
1.3.3 Simulations numériques et discussion	31
1.3.4 Effets de certains paramètres architecturaux à l'échelle macroscopique	37
1.3.5 Conclusions	39
2 Viscoélasticité à l'échelle nanoscopique	41
2.1 Problème mathématique	41
2.1.1 Mise en équations	41
2.1.2 L'espace de Laplace	45
2.1.3 Retour à l'espace physique	47
2.2 Résultats numériques	49
2.3 Conclusions	51
3 Étude du comportement du fluide au niveau macroscopique	53
3.1 Historique	53
3.2 Problématique physique	54

3.2.1	Considérations géométriques	55
3.2.2	Modélisation mathématique	56
3.2.3	Difficultés	58
3.3	Analyse comparative	59
3.3.1	Descriptif	59
3.3.2	Etude des variations de la perméabilité de la moelle osseuse	60
3.3.3	Etude des variations de la viscosité du fluide	64
3.3.4	Etude des variations de l'épaisseur de la paroi corticale du fémur	68
3.3.5	Ordres de grandeur et conclusions	74
4	Mise en évidence du processus de mécanotransduction	75
4.1	Description de la géométrie	75
4.2	Description de la configuration étudiée	76
4.3	Descriptif de la première étude	77
4.4	Premiers résultats et discussion	80
4.5	Descriptif de la seconde étude	84
4.6	Problème à l'échelle nanoscopique	85
4.6.1	Description de la géométrie	85
4.6.2	Description du problème physique	86
4.6.3	Hypothèses supplémentaires	88
4.6.4	Formalisme mathématique	89
4.6.5	Résultats	92
4.6.6	Explication du processus de mécanotransduction	96
4.7	Conclusions	98
	Conclusion	99
	Bibliographie	103

Introduction

L'os humain est redevenu depuis quelques années le centre d'intérêt de nombreuses études tant théoriques qu'expérimentales. Ceci est dû en partie au développement de l'ingénierie cellulaire qui s'intéresse, en particulier, aux cellules souches mésenchymateuses. Ces cellules, comme la plupart des cellules constituant le système immunitaire naissent au sein de la moelle osseuse.

L'un des objectifs principaux de l'ingénierie cellulaire est de comprendre le mécanisme de la reconstruction tissulaire. De nombreux tissus sont concernés par ces investigations en particulier le tissu cutané et le tissu osseux. L'avantage du tissu osseux est qu'il est un tissu dur pour lequel les lois physiques permettant une modélisation du comportement semblent, à priori, plus abordables que celles d'un tissu mou fortement vascularisé.

La reconstruction tissulaire dans un tissu biologique est le seul fait des cellules et de leur environnement biologique (protéines, sels minéraux, ...). Cependant, on a constaté que, pour le tissu osseux, les aspects mécaniques avaient une influence importante. En particulier, lorsque l'homme effectue un séjour prolongé dans l'espace (6 mois ou plus) on constate à son retour sur terre, que ses os ont subi une forte déminéralisation. Ce phénomène de déminéralisation est donc dû à l'absence de gravité. Cette conclusion rejoint les observations cliniques faites depuis de nombreuses années (voir la loi de Wolf) selon lesquelles le tissu osseux va se reformer au cours de l'existence d'un individu d'une manière à s'adapter aux sollicitations mécaniques auxquelles il est soumis : un changement de sollicitation entraîne un changement structurel ou architectural.

Le processus du remodelage osseux comprend deux phases distinctes : tout d'abord une destruction locale du tissu par l'activité des ostéoclastes qui réalisent ainsi une "galerie", puis le comblement de cette galerie par un tissu osseux jeune suite à l'activité des ostéoblastes.

Il nous faut d'abord comprendre comment un chargement physique qui est appliqué à l'entité os peut se transformer en un signal que la cellule est capable d'analyser et auquel elle va être capable de répondre avec une activité cellulaire appropriée. Dans ce processus de transmission de l'information il y a deux phases : la première va du chargement macroscopique à l'élaboration du signal que la cellule est capable de capter et le second va de ce signal à la réponse cellulaire. Il est clair que la première phase est de nature mécanique, voire physique, alors que la seconde est de nature biologique. Le processus de mécanotransduction concerne seulement la première phase car, par définition, il gère le transport de l'information depuis l'échelle macroscopique jusqu'à

l'échelle cellulaire au travers de différentes structures constituant l'os.

L'os humain est constitué de deux sous structures : la partie corticale, très solide formant la coque de l'os et entourant la partie spongieuse ou trabéculaire moins rigide. La structure corticale est mieux organisée sur le plan architectural que la structure trabéculaire qui présente une architecture ayant un aspect plus aléatoire. En effet, dans la partie corticale, on a le système haversien, dans lequel on retrouve les notions d'ostéon, de lamelle, de fibre de collagène et de cristaux d'hydroxyapatite qui sont assemblés avec une certaine cohérence.

L'objet des investigations présentées dans ce mémoire est donc l'os cortical. Notre objectif est de comprendre le principe du processus de mécanotransduction dans cet os structuré. Nous démarrons ces investigations à partir du modèle SiNuPrOs qui a été développé au sein de notre équipe. Ce modèle repose d'une part sur une description fine de l'architecture corticale et d'autre part sur la théorie mathématique de l'homogénéisation. Les développements réalisés avant la présente étude ne prenaient en compte le fluide que d'une manière très simple or il est évident que lors du processus du remodelage osseux les cellules baignent dans le fluide osseux. Il est donc indispensable d'adjoindre au modèle SiNuPrOs une modélisation plus fine de la prise en compte du fluide. Cet objectif est développé dans le premier chapitre. La théorie multi-échelle de l'homogénéisation est appliquée plusieurs fois de manière à déterminer les tenseurs de perméabilités aux échelles macroscopique, microscopique et nanoscopique.

À l'échelle nanoscopique on trouve les composants de base du tissu osseux, à savoir le collagène et l'Hap. Il nous a paru naturel d'étudier le comportement mécanique de cet ensemble. Nous avons dans un premier temps étudié un volume élémentaire de contenu minéral et pour cela nous avons développé une analyse sur les lois viscoélastiques pouvant exister à ce niveau. Cette étude fait l'objet du second chapitre. Les résultats obtenus avec les deux premiers chapitres nous ont incités à orienter différemment nos investigations. En effet, à cette échelle, les coefficients du tenseur de perméabilité sont très faibles (de l'ordre de $10^{-20} m^2$) et les lois viscoélastiques ne nous apportent pas d'information importante pour comprendre le processus de mécanotransduction.

On a donc mis en place une étude permettant de déterminer tous les champs physiques possibles existant à l'échelle macroscopique suite à un chargement appliqué à l'échelle microscopique. Cette étude est présentée dans le troisième chapitre. Les résultats que nous avons obtenus ne nous ont pas paru suffisamment significatifs pour expliquer la mécanotransduction en particulier lorsque l'architecture s'adapte de manière optimale aux sollicitations mécaniques.

Le quatrième chapitre reprend cette étude, en introduisant deux données supplémentaires liées à la physiologie des ostéoblastes et à la présence de propriétés piézoélectriques dans les fibres de collagène. Nous obtenons alors une explication réaliste et plausible du phénomène de mécanotransduction.

Notations et formules

Ω	ouvert borné de \mathbb{R}^3
\mathbb{N}	ensembles des entiers naturels
\mathbb{R}	ensembles des nombres réels
$Re(\lambda)$	partie réelle de λ
δ	distribution de Dirac
$[[\cdot]]$	saut au passage d'une interface
Y	cellule de base
Y_s	domaine occupé par la phase solide dans Y
Y_f	domaine occupé par la phase fluide dans Y
ρ_s	densité de la matrice solide,
ρ_f	densité du fluide,
p	pression du fluide,
η	viscosité dynamique du fluide,
g	vecteur accélération gravitationnelle de composantes (0, 0, $-g_3$) où $g_3 = 9,81 \text{ m/s}^2$
H	niveau piézométrique, $H = \frac{p}{\rho_f g_3} + x_3$
φ	potentiel électrique
ϵ_0	permittivité diélectrique du vide ($8,854187817 \cdot 10^{-12} \text{ F/m}$),
u_i	composantes du vecteur déplacement \mathbf{u} ,
v_i	composantes du vecteur vitesse \mathbf{v} ,
n_i	composantes du vecteur normal extérieur \mathbf{n} ,
E_i	composantes du vecteur champ électrique E ,

	$E_i = -\frac{\partial\varphi}{\partial x_i}$
D_i	composantes du vecteur déplacement électrique D ,
δ_{ij}	le symbole de Kronecker (0 si $i \neq j$, 1 si $i = j$, i et $j \in \mathbb{N}$)
K_{ij}	composantes du tenseur de perméabilité intrinsèque K ,
C_{ijkl}	composantes du tenseur d'élasticité C
s_{ijkl}^E	composantes du tenseur de compliance s^E , $s^E = C^{-1}$
d_{ijk}	composantes du tenseur de piézoélectricité,
ε_{ij}	composantes du tenseur des petites déformations ε ,
	$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$
σ_{ij}	composantes du tenseur des contraintes σ ,
	$\sigma_{ij} = C_{ijkl}\varepsilon_{kl}$
ϵ_{ij}	composantes du tenseur de permittivité diélectrique relative ϵ ,
$\operatorname{div} \mathbf{u}$	divergence de $\mathbf{u} : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$,
	$\operatorname{div} \mathbf{u} = \frac{\partial u_1}{\partial x_1} + \frac{\partial u_2}{\partial x_2} + \frac{\partial u_3}{\partial x_3}$
$\mathcal{D}(\Omega)$	espace des fonctions C^∞ sur Ω à support compact inclus dans Ω ,
$\mathcal{D}'(\Omega)$	espace des distributions sur Ω , i.e. ensemble des formes linéaires continues sur $\mathcal{D}(\Omega)$,
$L^2(\Omega)$	espace des fonctions mesurables sur Ω telle que $x \rightarrow f(x) ^2$ soit intégrable sur Ω . C'est un espace de Banach pour la norme $f \rightarrow \left(\int_{\Omega} f(x) ^2 dx \right)^{\frac{1}{2}}$
$H^m(\Omega)$, $m \in \mathbb{N}$	espace de Sobolev $\{f \in L^2(\Omega); D^\alpha f \in L^2(\Omega) \forall \alpha \in \mathbb{N}^n \text{ vérifiant } \alpha \leq m\}$ C'est un espace de Hilbert pour la norme $\ f\ = \left(\sum_{ \alpha \leq m} \int_{\Omega} (D^\alpha f(x))^2 dx \right)^{\frac{1}{2}}$
$H_0^m(\Omega)$, $m \in \mathbb{N}$	adherence de $\mathcal{D}(\Omega)$ dans $H^m(\Omega)$,
$H^{-m}(\Omega)$, $m \in \mathbb{N}$	espace dual de $H_0^m(\Omega)$

1. Étude multi-échelle de la perméabilité

1.1 Le tissu cortical - état de l'art

Le tissu osseux est le tissu le plus dur de l'organisme ; il est capable de supporter des contraintes mécaniques importantes, donnant à l'os son rôle de soutien du corps et de protection des tissus mous (tel que l'encéphale ou la moelle osseuse). Les os représentent les éléments de transmission des forces musculaires au cours de mouvement. De plus, le tissu osseux est constamment remodelé, entraînant la libération ou le stockage de sels minéraux (le calcium, le phosphore et le magnésium prédominent mais on trouve également du fer, du sodium, du potassium, du chlore et du fluor en petites quantités).

Les os longs humains comprennent trois parties ; la première, ou os cortical ou encore os compact, constitue une coque très rigide enveloppant un tissu osseux plus friable, l'os spongieux (ou trabéculaire) qui, à son tour englobe la moelle osseuse. Le rôle de coque protectrice que joue la partie corticale vis-à-vis de la moelle osseuse est important puisque cette dernière est l'un des lieux privilégiés du développement des agents du système immunitaire.

Comprendre le comportement mécanique de l'os cortical est nécessaire pour des raisons cliniques mais aussi biologiques. Pour les cliniciens, la connaissance d'éléments comme les propriétés élastiques (ou viscoélastiques), le processus de remodelage ou les propriétés à la rupture peut être utile pour la compréhension d'effets tels que le vieillissement, les conséquences de traitements médicamenteux, la régénération après une fracture, la repousse osseuse suite à la pose d'un implant ou les suites que des maladies peuvent avoir au niveau de ce tissu. Pour les biologistes, la connaissance de ces éléments ainsi que leur relation avec l'os trabéculaire peut donner un aperçu général des relations structure-fonction dans l'os. Une des plus fréquentes maladies osseuses chez les personnes âgées est l'ostéoporose. Cette maladie est caractérisée par une diminution de la masse osseuse accompagnée d'une altération de l'architecture du tissu susceptible d'augmenter le risque de fracture. Environ 40% des femmes et 13% des hommes âgés de 50 ans subiront une fracture ostéoporotique au cours de leur durée de vie restante (Melton III et al. [66]).

De nombreuses études ont déjà été publiées sur l'os cortical. Elles décrivent soit des

expérimentations soit des modélisations. L'analyse microscopique de l'os cortical humain révèle une architecture fort complexe (Wagner et Weiner [104], Jee [50]) et plusieurs niveaux structuraux sont mis en évidence : l'os cortical est constitué par des ostéons, chaque ostéon est formé par des lamelles concentriques, chaque lamelle est constituée par des fibres de collagène incluses dans une matrice minérale formée de cristaux d'hydroxyapatite (Hap).

Les constituants de base de l'os, en particulier de l'os cortical, étant le collagène de type I et la phase minérale (cristaux d'Hap), ses propriétés mécaniques dépendent d'une certaine manière, des propriétés de ces constituants. Donc l'os peut être considéré comme un milieu composite. Un premier essai de modélisation, dû à Currey [31], propose que l'os cortical soit formé par une matrice molle, composée de collagène, renforcée par des fibres constituées des cristaux d'Hap. Une loi générale des mélanges (modèle de Voigt) est utilisée. Cette loi est utile pour évaluer le module d'élasticité des fibres continues et unidirectionnelles mais elle ne convient pas pour l'os cortical.

Sweeney et al. [97] ont mesuré séparément les propriétés physiques du collagène et de la partie minérale. Ils ont montré que les propriétés individuelles des deux ne pouvaient pas être utilisées pour déterminer les propriétés élastiques de l'os entier. Selon leur analyse, l'os cortical est un composite à deux phases dont la partie minérale et le collagène sont liés de façon complexe. Dans Piekarski [77] et Katz [51] des théories des mélanges plus complexes sont présentées. L'inconvénient de ces modèles réside dans une trop grande plage de valeurs pour les caractéristiques d'élasticité (Mehta [65]). De plus, aucun de ces modèles ne pourrait expliquer de manière satisfaisante l'anisotropie de l'os compact.

Katz [52] suggèrent qu'il est insuffisant de considérer l'os cortical comme un matériau composite à deux phases et ils proposent un modèle hiérarchique à deux niveaux. Au premier niveau, l'ostéon est considéré comme un matériau fibreux ayant une structure cylindrique. Au second niveau, les ostéons sont considérés comme des fibres creuses noyées dans une matrice (ligne cimentante + système interstitiel). Les ostéons ont un arrangement hexagonal. Les équations de Hashin-Rosen sont utilisées pour le calcul des constantes élastiques de l'os compact. Les résultats obtenus sont encourageants.

Les travaux de Sasaki et al. [92] et de Wagner et Weiner [104] prennent aussi en compte l'anisotropie de l'os compact. En faisant des hypothèses spécifiques sur les constituants de base, sur la fraction volumique et sur la géométrie de la phase minérale et en utilisant des formules similaires à celles proposées par Halpin et Tsai [43], les deux équipes ont calculé les propriétés élastiques d'une lamelle de base. Par la suite, des données obtenues par analyse aux rayons X [92] ou par observation microscopique directe [104] ont été introduites dans des lois généralisées des mélanges pour déterminer les caractéristiques de l'os entier. D'autres investigations explorent la relation entre le minéral et le collagène et font intervenir l'orientation des fibres de collagène et l'arrangement des cristaux d'Hap par rapport aux fibres de collagène (Mammone et Hudson [62], Pidaparti et al. [76]).

Actuellement, on considère que la matrice du composite est constituée par la partie

minérale de l'os compact et que la fibre est composée de collagène (on a la situation inverse de ce qui a été présenté précédemment). Il s'ensuit que le comportement anisotrope de l'os sera induit par le collagène (Lees et al. [59]). L'approche micromécanique permet de modéliser ce comportement anisotrope (Hellmich et al. [44]). Le potentiel prédictif de la mousse minérale présentant des inclusions de collagène a été démontré en utilisant des séries d'expériences physiquement et statistiquement indépendantes.

Différentes méthodes ultrasonores permettent de caractériser les propriétés acoustiques et élastiques de l'os compact *in vitro*. Au niveau du tissu osseux, certains auteurs (Ashman et al. [5], Ho Ba Tho et al. [45]) ont utilisé des techniques typiques par contact avec des sondes de 2,25 MHz ; leur but était de déterminer le module d'Young de l'os compact à partir des propriétés acoustiques mesurées pour des échantillons cubiques coupés dans des endroits précis de l'os. Une approche ultrasonore alternative a été proposée par Pithioux et al. [79]. Elle permet d'estimer les propriétés élastiques de l'os cortical de bœuf. Deux techniques ont été utilisées : une pour mesurer les vitesses acoustiques (technique par immersion avec sonde de 1MHz) et l'autre pour déterminer l'épaisseur de la partie corticale (méthode par réflexion). Le module d'Young et le coefficient de Poisson ont été déduits en considérant l'os cortical comme matériau transverse isotrope ou orthotrope.

Au niveau du tissu, la répartition spatiale des propriétés acoustiques (par exemple l'impédance acoustique), a été considérée (Meunier et al. [67], Weiss et al. [108]) pour évaluer les hétérogénéités de l'os compact. Des études plus récentes montrent que les propriétés mécaniques de l'os dépendent de la localisation transversale et axiale des échantillons (Bensamoun et al. [10], Yamato et al. [110]). Dans [10], les auteurs analysent la distribution spatiale des propriétés élastiques de l'os cortical en utilisant quatre échantillons provenant d'un fémur humain et en appliquant une méthode ultrasonore par immersion. Dans [110], la relation entre l'anisotropie élastique de l'os cortical et la structure de celui-ci est investiguée. Des corrélations significatives sont réalisées entre la densité des échantillons et la vitesse de propagation et entre la densité et la densité minérale osseuse.

La porosité de la partie corticale de l'os, dans la direction radiale, est hétérogène à tous les âges, pour les hommes ainsi que pour les femmes (Bousson et al. [15]). Cette hétérogénéité conduit à un gradient des propriétés élastiques qui peut affecter la qualité de la masse osseuse et la susceptibilité à la fracture en particulier la fracture de la tête fémorale. A cet endroit précis la qualité de l'os compact joue un rôle déterminant dans le risque de fracture (Mayhew et al. [64]).

L'utilisation des reconstructions 3D (obtenues par des techniques d'imagerie à haute résolution) dans les simulations numériques est devenue une approche commune pour récupérer les propriétés mécaniques de l'os (Couteau et al. [24], Keyak et Falkinstein [54], Taylor et al. [98], Bayraktar et al. [8], Chevalier et al. [21]). L'intérêt de ce genre d'approche réside dans la difficulté d'avoir des estimations fiables des champs des contraintes et déformations *in vivo*. Des modèles numériques basés sur la méthode des éléments finis et construits à partir des images obtenues par tomographie sont développés. Certains auteurs considèrent l'os comme matériau isotrope et homogène [8, 21] pendant

que d'autres prennent en compte l'aspect hétérogène [24, 54] ou anisotrope [98] du tissu cortical. La résolution spatiale de la tomographie classique n'est pas suffisante pour résoudre le problème de la variation des propriétés de l'os dans sa section transverse.

Malgré son apparence dense, l'os cortical est vascularisé et contient des cellules. Dans la coque compacte d'un os long typique, les canaux qui logent le réseau vasculaire des capillaires sont les canaux de Havers et de Volkmann (voir plus loin une description plus détaillée de ces canaux). Dans le cas du fémur, le sang entre dans la partie corticale par trois abords dont un situé à mi-diaphyse.

Le tissu osseux contient des cellules d'origine hématopoïétique appelées ostéoclastes, des cellules d'origine mésenchymateuse appelées ostéoblastes et des ostéocytes. Les ostéoclastes sont les cellules qui ont pour mission de dégrader la matrice minéralisée. L'ostéoclaste fonctionne de manière cyclique, allant de phases migratoires le long de la surface osseuse à des phases de résorption active créant ainsi plusieurs lacunes de résorption. Après un nombre probablement déterminé de cycles, il entre dans une phase d'apoptose et disparaît.

Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la synthèse de la matrice osseuse. Ces cellules secrètent d'abord la matrice organique ou ostéoïde. Ils contrôlent ensuite la minéralisation de cette matrice par dépôt de cristaux d'hydroxyapatite en régulant les concentrations locales de calcium et phosphate. Certains ostéoblastes peuvent se laisser emprisonner dans la matrice qu'ils synthétisent et devenir des ostéocytes. Les ostéocytes, les cellules les plus abondantes dans l'os, maintiennent les activités cellulaires quotidiennes du tissu osseux, notamment l'échange des nutriments et des déchets avec le sang. Ils sont logés dans des lacunes et présentent des nombreux prolongements cellulaires abrités dans des canalicules. Il a été suggéré que toutes les cellules osseuses sauf les ostéoclastes, sont interconnectées par les prolongements des ostéocytes (Moss [70]).

Les cellules osseuses fournissent les mécanismes de remodelage, permettant l'adaptation du tissu osseux à des exigences fonctionnelles et dynamiques divers. Des nombreuses hypothèses ont été faites sur le fait que ce serait les cellules ostéocytes qui agiraient comme des cellules mécano-sensibles (Aarden et al. [1], Burger et Klein-Nulend [17]). Elles assureraient la transduction des signaux de stress subi par l'os aux cellules situées en surface (les ostéoblastes et les ostéoclastes) et permettrait ainsi la réparation de l'os endommagé.

La mécanotransduction désigne le processus qui transporte (avec ou sans transformation) un signal mécanique ou physique à travers les échelles architecturale du milieu et par lequel les cellules répondent à des stimuli externes. Les cellules sont ancrées à une matrice extracellulaire via des récepteurs appelés complexes d'adhésion focale. Les complexes d'adhésion focale contiennent des intégrines qui sont des récepteurs transmembranaires. Ces dernières sont capables de transmettre des signaux mécaniques (Wang et al. [106]) et sont étroitement interconnectées avec le cytosquelette et le noyau (Ingber [49]).

Dans Neumann et Neumann [72] le fluide qui se trouve dans les canaux de Volkmann

et de Havers mais en dehors des vaisseaux sanguins et des nerfs est appelé "sérum" tandis que le fluide dans les lacunes et les canalicules est appelé "fluide extra cellulaire". Par la suite ces deux fluides seront dénommés par le terme de fluide osseux ou simplement fluide. D'ailleurs les auteurs ont montré que le sérum et le fluide extra cellulaire sont presque équivalents en composition (pH, Ca⁺⁺, Na⁺ etc.).

Plusieurs mécanismes biophysiques et électrochimiques ont été considérés comme forces motrices de l'écoulement du fluide osseux : le transport actif via les ostéocytes, le niveau piézométrique, les gradients de pressions inhérentes à la pression pulsatile et à la pression osmotique, le chargement mécanique de l'os et l'application d'une énergie acoustique et électromécanique (Knothe Tate [55]).

Afin d'étudier les propriétés du fluide osseux, le tissu cortical a été souvent modélisé comme un milieu poreux avec une phase solide et une phase fluide. La déformation de la phase solide influence le comportement de la partie fluide. Bassett [7], 1966 a été le premier à décrire le concept de flux de liquide induit par des contraintes mécaniques. Plus tard, Piekarski et Munro [78] ont développé un modèle lacuno-canaliculaire en utilisant la théorie de la poroélasticité (non seulement la matrice solide influence la phase fluide mais aussi l'écoulement du fluide induit une déformation de la partie solide). Ils ont postulé que le chargement mécanique appliqué à l'os génère des gradients de pressions qui déterminent l'écoulement du fluide des zones en compression vers des zones en tension. Ce postulat a été démontré récemment en utilisant des traceurs moléculaires pour visualiser les déplacements du fluide (Knothe Tate et Knothe [56] ; [55]).

Plusieurs modèles analytiques et numériques ont été proposés pour simuler l'écoulement du fluide dans des systèmes idéalisés du tissu osseux et du réseau lacuno-canaliculaire. Keanini et al. [53] proposent un modèle tri-dimensionnel dont la source de l'écoulement du fluide est dans le système circulatoire. Knothe Tate et Niederer [57] montrent que le transport massique dans le système lacuno-canaliculaire augmente de quelques ordres de grandeur si des mécanismes de transport convectif sont présents (effet de l'écoulement du fluide). Par contre, la diffusion toute seule n'est pas suffisante pour un transport de masse adéquat qu'il s'agisse des études théoriques où expérimentales ([57], Knothe Tate et al. [58]). Weinbaum Weinbaum et al. [107] utilisent un modèle hiérarchique de l'os cortical pour déterminer le temps de décroissance de la pression et pour estimer le cisaillement du fluide en contact avec les ostéocytes.

Un modèle poroélastique intégrant la porosité lacuno-canaliculaire, les canaux ostéonaux et les lignes cémentantes est présenté dans Wang et al. [105]. Dans les échantillons d'os soumis à des chargements cycliques, la pression du fluide n'est pas sensible à la perméabilité de la ligne cémentante mais à la fréquence du chargement. Les gradients de pression près des canaux ostéonaux sont amplifiés de manière significative pour des fréquences supérieures. Steck et al. [96] considèrent un modèle macroscopique pour simuler le modèle expérimental présenté dans [57]. En appliquant la théorie de la poroélasticité, les déplacements du fluide dans le tibia de souris sont calculées à mi-diaphyse pour différents chargements et différents paramètres du matériau (un dispositif de flexion à quatre points est utilisé). L'ordre de grandeur des déplacements est influencé par les paramètres du modèle (module d'Young, coefficient de Poisson et porosité) mais

la distribution des déplacements reste constante.

Le premier des paramètres poroélastiques à connaître lorsqu'un tel modèle est considéré est la perméabilité osseuse. Selon la loi de Darcy, qui régit l'écoulement du fluide en milieu poreux, la vitesse d'écoulement est proportionnelle au gradient de pression. La constante de proportionnalité est la perméabilité intrinsèque, appelée souvent perméabilité, du milieu poreux.

Dans Li et al. [60] une étude expérimentale a été réalisée sur le tibia du chien. Les résultats ont montré que la perméabilité du tissu cortical dépend de l'âge du sujet, des niveaux auxquels les échantillons d'os sont collectés (proximal, médial, distal) et des endroits de la diaphyse (antérieure, médiale, latérale et postérieure). La valeur moyenne rapportée pour la perméabilité était de $5 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2$. Zhang et al. [111] ont proposé un modèle analytique basé sur la formulation quasi-statique de la poroélasticité (Rice et Cleary [88]). En admettant que le milieu poreux est isotrope ils ont étudié le phénomène de relaxation de la pression du fluide dans les pores. Deux niveaux de porosité ont été considérés : le niveau vasculaire et le niveau des lacunes-canalicules. Les perméabilités obtenues sont respectivement $6,36 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2$ et $1,47 \cdot 10^{-20} \text{ m}^2$. Par conséquent, la perméabilité vasculaire (au niveau ostéonal) est dominante.

Une étude numérique de l'ostéon est développée dans Smit et al. [95]. Les paramètres poroélastiques sont estimés pour un milieu isotrope, en s'appuyant sur des données expérimentales et des lois de mélange. La modélisation axisymétrique basée sur la méthode des éléments finis fournit une valeur de perméabilité de $2,2 \cdot 10^{-19} \text{ m}^2$ (au niveau lacuno-canaliculaire). Avec des perméabilités de l'ordre de 10^{-19} m^2 , on a un milieu imperméable ; dans ces conditions les lacunes ostéocytaires ne peuvent pas influencer sur l'écoulement global du fluide et en particulier sur les propriétés macroscopiques (élastiques ou associés au fluide).

Dans Beno et al. [9] les auteurs utilisent le modèle microstructural de Weinbaum et al. [107] pour déterminer la perméabilité à ce niveau (lacuno-canaliculaire). Le nombre des canalicules émanant de lacunes ostéocytaires est estimé pour des échantillons d'os provenant de différentes espèces animales. Cette étude est limitée par la géométrie des canalicules considérés comme des tubes droits et par le fait que les dimensions des canalicules et des prolongements cellulaires des ostéocytes sont celles mesurés pour les rats.

Récemment Malachanne et al. [61] ont proposé un modèle à la fois expérimental et numérique pour identifier une valeur macroscopique de perméabilité de l'os cortical. Des échantillons d'os provenant de fémurs de bœuf sont utilisés. Afin de prendre en compte la géométrie de l'échantillon ainsi que ses paramètres mécaniques, un calcul de structure est associé à l'essai expérimental. La valeur de perméabilité identifiée ($1,1 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2$) se situe entre la perméabilité vasculaire donnée par [111] et la perméabilité moyenne obtenue expérimentalement dans [107].

L'écoulement du fluide osseux est encore mal compris. Il est nécessaire pour la viabilité des ostéocytes ; il a été aussi suggéré que le flux induit par des contraintes mécaniques joue un rôle important dans le remodelage osseux en améliorant le transport moléculaire

[78], en générant des potentiels de surface (Turner et al. [103]) ou en induisant un cisaillement sur la membrane des cellules osseuses ([103], [107], Cowin et al. [26]). La sensibilité de la population cellulaire au cisaillement a été prouvée en milieu de culture (Williams et al. [109], Hung et al. [48]).

1.2 Rappel sur le modèle SiNuPros

L'ensemble des travaux que nous présentons ici repose sur la modélisation qui a été réalisée au sein de l'équipe bisontine. Cette modélisation, SiNuPrOs, est vraisemblablement l'une des plus complètes à ce jour car elle contient 18 paramètres architecturaux et 10 paramètres physiques.

Depuis des années l'os cortical a été vu de deux manières différentes : comme un milieu composite et comme un milieu ayant une structure hiérarchique où plusieurs niveaux peuvent être identifiés. Nous présentons ici brièvement ces niveaux pour mettre en évidence tous les paramètres associés au modèle SiNuPrOs.

L'architecture du système haversien

Il s'agit d'une structure ostéonale contenant des ostéons ayant un diamètre moyen de $100 - 250 \mu m$ (Cowin [25]), et du système interstitiel (SI) qui contient en fait des anciens ostéons sur-minéralisés. L'interface entre les ostéons et le système interstitiel est connue sous la dénomination de ligne cémentante et a typiquement une épaisseur de $1 - 5 \mu m$ (Dong et Guo [32]).

La partie poreuse de l'os cortical comprend un système de canaux : les canaux de Havers qui traversent longitudinalement le centre des ostéons et les canaux de Volkmann, aléatoirement orientés dans un plan perpendiculaire sur l'axe des canaux de Havers. Les canaux de Volkmann et de Havers occupent typiquement jusqu'à 14% de tout le volume de l'os cortical partagé en 8% pour la porosité Haversienne et de 6% pour la porosité de Volkmann. Par conséquent, à ce niveau, il est nécessaire d'ajouter aux quatre paramètres précédemment cités (le diamètre de l'ostéon, l'épaisseur de la ligne cémentante, les porosités de Havers et de Volkmann) les deux paramètres suivants : la distance entre deux ostéons et la distance entre deux canaux de Volkmann. Notons que la ligne cémentante a été considérée comme un matériau homogène isotrope avec un module d'Young de $6 GPa$ et un coefficient de Poisson de $0,3$ (Prendergast et Huiskes [82]).

L'architecture ostéonale

L'ostéon considéré comme un tube n'est pas homogène. Constitué de lamelles emboîtées les unes dans les autres, il est paramétré par l'épaisseur lamellaire et l'épaisseur de l'espace entre deux lamelles. Ces lamelles étant traversées par de petits canaux (les canalicules), deux autres paramètres sont pris en compte : les volumes des canalicules respectivement dans l'ostéon courant et le système interstitiel.

L'architecture de la lamelle

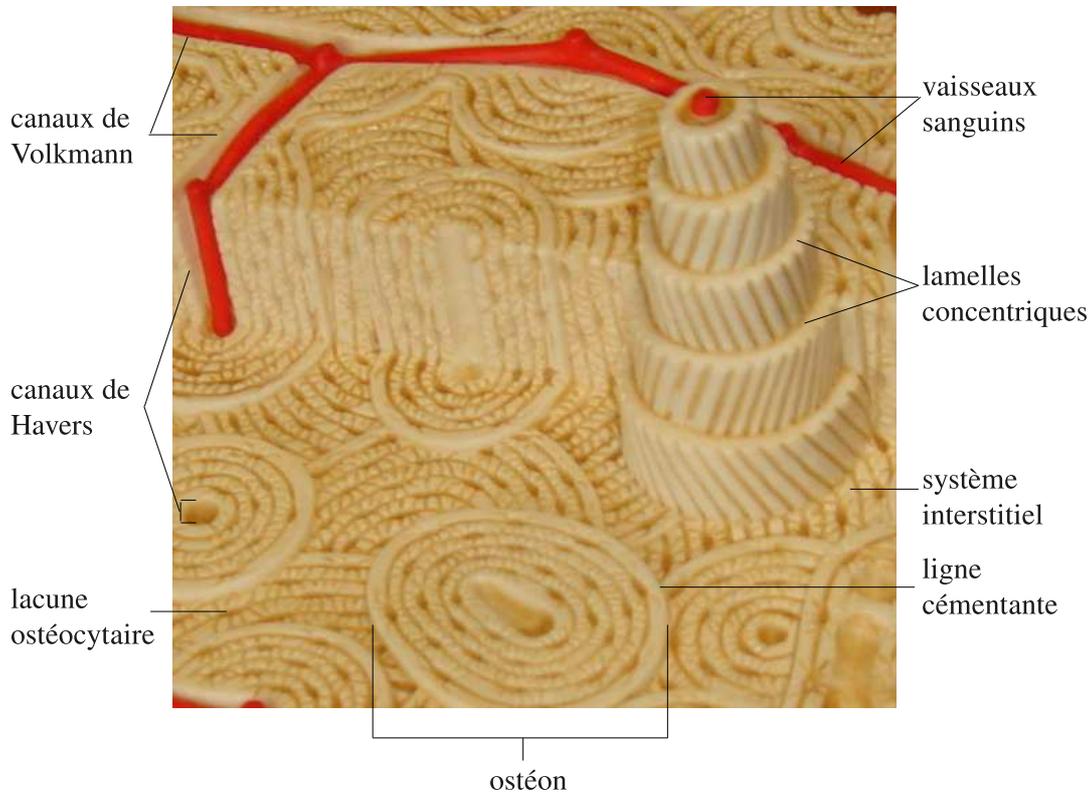


FIG. 1.1 – Système haversien

La lamelle, non homogène, est considérée comme un composite, les fibres étant des entités de collagène (que l'on assimile à des cylindres - seul le collagène du type 1 a été considéré) et la matrice étant un milieu formé de cristaux et de fluide : il est alors nécessaire d'introduire le diamètre de la fibre de collagène, l'écart entre deux telles fibres et l'orientation de ces fibres. Le diamètre d'une fibre de collagène varie entre 40 et 100 *nm*.

L'architecture de la fibre de collagène

La fibre de collagène n'est pas un milieu homogène non plus et son architecture est également complexe. La description qui suit est faite à partir d'une explication biochimique (Rawson [86]). Après une activité cellulaire complexe, une triple spirale de tropocolлагène est sécrétée par des cellules. Des peptides sont alors remplacés par des peptidases de collagène. Ces spirales sont assemblées par les cellules pour former une microfibrille. Plusieurs microfibrilles sont associées pour former une fibrille de collagène lesquelles sont regroupées pour donner naissance à la fibre de collagène. Un processus de minéralisation est possible au niveau de la microfibrille.

La structure minérale

La partie minérale de l'os cortical est composée essentiellement de cristaux d'hy-

droxyapatite (Hap). Ces cristaux sont produits lors d'un autre processus encore très complexe où dans une première étape un noyau est généré par les cellules, puis où, dans une seconde étape, les ions minéraux s'apposent progressivement autour de ce noyau pour former le cristal. La disposition spatiale des cristaux d'Hap n'est pas régulière et ces cristaux ne sont pas géométriquement isolés mais plutôt joints les uns aux autres et sont arrangés en blocs.

La représentation d'une telle structure pourrait être le résultat d'une recherche fondamentale et, dans une première approche, l'utilisation d'une entité appelée Volume Élémentaire de Contenu Minéral ou EVMC (Elementary Volume of Mineral Content) a été suggérée (Crolet et al. [30]). Un tel EVMC est constitué de plusieurs cristaux d'Hap plus ou moins jointifs et il contient uniquement des cristaux d'Hap et du fluide. Un cristal d'Hap est constitué d'une partie solide et une partie fluide appelée "eau liée" et qui peut être plutôt considérée comme un gel. Aucun mouvement du fluide n'est possible dans cette eau liée. Ces EVMC n'ont aucune réalité physiologique mais ils représentent un volume élémentaire typique de la structure cristalline : c'est une alternance de cristaux et de "trous", d'une manière telle que l'ensemble peut constituer un milieu poreux, où la porosité efficace dépend de la minéralisation.

Dans Racila et Crolet [84], une première modélisation de ces EVMC est développée et des relations explicites sont obtenus pour les modules d'Young dans les trois directions. Après de nombreuses simulations, il semble que l'anisotropie qui est présente à ce niveau de l'architecture peut être tout de même assez importante. Comme il est difficile de faire des mesures à cette échelle, un nouveau paramètre appelé le "coefficient d'anisotropie nanoscopique" a été introduit. Si E_x , E_y et E_z sont respectivement les modules d'Young d'un EVMC dans chaque direction, ce "coefficient d'anisotropie nanoscopique" C est utilisé pour changer les propriétés élastiques comme suit :

$$E_x = E_x/C; E_y = E_y/C; E_z = E_z/C$$

Alors les cinq paramètres associés à ces EVMC sont le degré de minéralisation et le pourcentage d'eau liée, ces paramètres étant respectivement définis pour l'ostéon courant et pour le SI ainsi que le coefficient d'anisotropie nanoscopique.

Il faut ajouter aussi toutes les caractéristiques physiques qui sont en nombre de dix (densités du collagène et de l'Hap, modules d'Young de l'Hap et du collagène, coefficients de Poisson de l'Hap et du collagène, tenseurs piézoélectriques et diélectriques du collagène, tenseur diélectrique pour les EVMC et pour le fluide). En conclusion, cette description tant géométrique qu'architecturale fait de SiNuPrOs un modèle particulièrement complet. En tout, il y en a 28 paramètres dans le modèle SiNuPrOs (Predoi-Racila et Crolet [81]). Le nombre de paramètres présentés est important et la complexité de ce modèle semble être trop grande. En fait, cette complexité n'est pas un handicap parce qu'un tel modèle est la meilleure manière d'évaluer l'influence respective de chaque paramètre.

L'ensemble de paramètres associés à cette description architecturale du cortical est utilisé dans le cadre de la théorie mathématique de l'homogénéisation pour obtenir les propriétés physiques de ce milieu à différentes échelles.

Dans tous les modèles qui ont été précédemment développés (Aoubiza et al. [2], Crolet et al. [27]), les composants de base étaient les fibres de collagène et l'Hap considérée comme un milieu continu : avec leurs propriétés physiques il était possible d'initier un processus numérique d'homogénéisation contenant trois étapes : des composants de base à la lamelle, de deux lamelles consécutives à un ostéon et d'un ensemble d'ostéons à l'os cortical.

Dans le modèle SiNuPrOs, les composants de base (collagène de type 1, cristaux d'Hap et fluide osseux) sont pris en compte avec leurs propriétés : le collagène est considéré comme un milieu piézoélectrique et des propriétés diélectriques peuvent être utilisées pour modéliser la présence des ions dans le fluide osseux. Aucun processus de minéralisation n'a été considéré mais plusieurs paramètres importants sont présents comme le pourcentage d'EVMC ou le pourcentage d'eau liée.

Connaissant les propriétés élastiques de l'Hap, le degré de minéralisation et la pression moyenne dans un EVMC, il est possible d'obtenir les propriétés élastiques d'un EVMC. Dans un premier temps, les propriétés élastiques et diélectriques d'un EVMC, les propriétés piézoélectriques du collagène et les propriétés diélectriques du fluide ayant une pression moyenne P_0 sont homogénéisés pour obtenir les propriétés d'une lamelle. Une rotation des fibres de collagène est possible à cette étape [30]. Ensuite, les propriétés piézoélectriques ou les propriétés élastiques et diélectriques (selon le degré de minéralisation) de deux lamelles successives, les propriétés de l'espace interlamellaire et les propriétés du fluide dans les canalicules sont homogénéisées pour obtenir les propriétés d'un secteur ostéonal dans la lamelle courante ou/et dans le système interstitiel (Racila et Crolet [83]). Finalement, les propriétés des divers secteurs ostéonaux et les propriétés du fluide dans les canaux de Havers et de Volkmann sont homogénéisées pour obtenir les propriétés d'un volume élémentaire de l'os cortical.

Il est important de noter que, dans [30], une nouvelle loi de comportement dite "avec seuil" est considérée. Elle modélise, d'une manière "satisfaisante", "l'évanouissement" du phénomène piézoélectrique de l'os cortical après un certain niveau de minéralisation. Les auteurs considèrent que la partie corticale de l'os est constituée de Volumes Osseux Élémentaires (VOE). La méthodologie de l'homogénéisation est développée afin d'obtenir des propriétés équivalentes du VOE en tenant compte de son architecture et des propriétés des composants de base.

1.3 Prise en compte des aspects fluidiques

Le modèle SiNuPrOs, dans sa version 2006, ne prenait en compte le fluide que sous une forme hydrostatique (pression constante par morceaux). Comme on pressentait que le fluide pouvait jouer un rôle important dans le processus de remodelage osseux, on a souhaité prendre en compte de manière plus fine l'espace occupé par du fluide.

Pour mieux mesurer ce rôle que le fluide pourrait jouer dans ce processus, il est bon de rappeler brièvement les étapes du remodelage osseux.

Tout au long de la vie d'un individu, le tissu osseux est en perpétuelle activité avec deux phases principales : une phase de résorption (destruction de l'os) suivi d'une phase de formation d'os. Les deux activités ne sont pas indépendantes mais couplées dans le temps et dans l'espace définissant alors des unités de remodelage. Cette capacité de renouvellement permet à l'os de se réparer et de s'adapter aux contraintes auxquelles il est continuellement soumis. Chez un adulte en bonne santé, 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. Chaque année un homme adulte renouvelle 25% de son os trabéculaire et 4% de son os cortical. Le renouvellement osseux est plus élevé chez l'enfant afin de permettre la croissance et le remodelage actif nécessaire pour répondre à des nouvelles demandes, par exemple, le début de la marche.

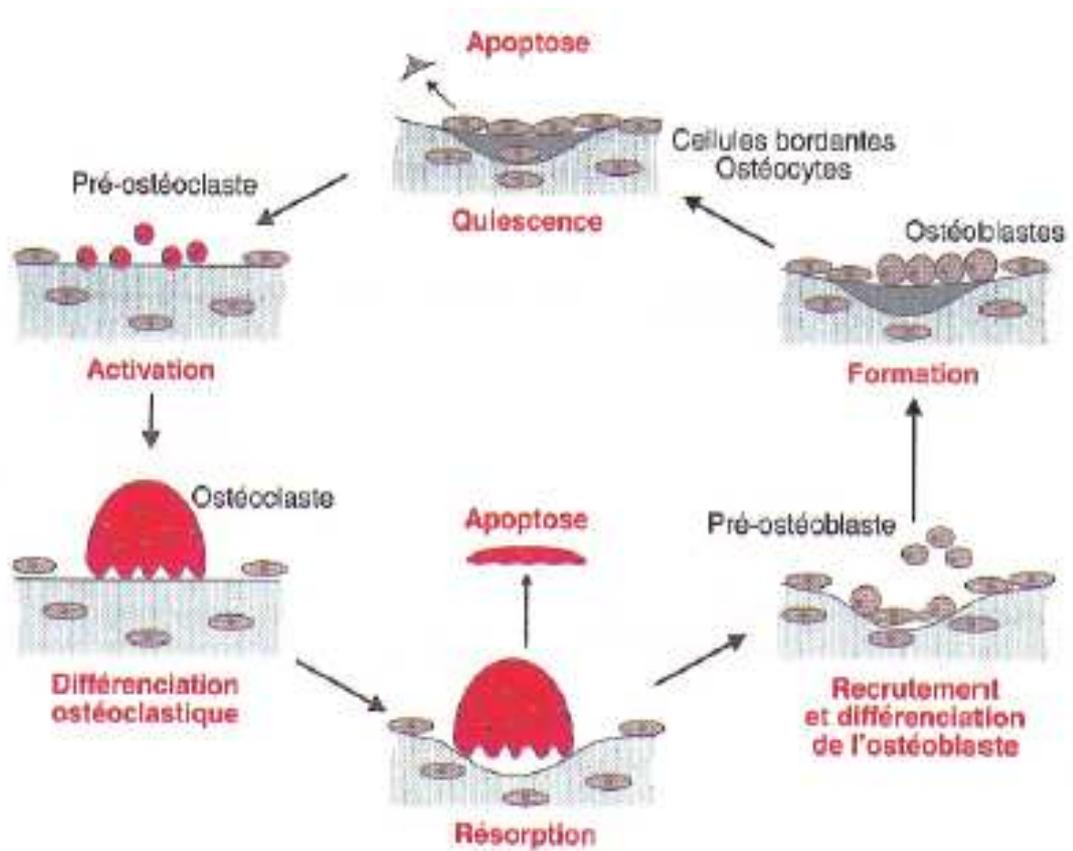


Figure 1.2: Description du remodelage osseux

Au plan cellulaire, les principaux acteurs de ce remodelage sont les cellules osseuses (ostéoblastes, ostéocytes et ostéoclastes). L'analyse quantitative des activités de surface de l'os cortical et trabéculaire menée par Frost [35] a permis de connaître les différents phases du cycle de remodelage osseux:

1. Phase d'activation : à partir d'une surface osseuse "à l'état de veille" ou quiescente, cette phase conduit au recrutement d'ostéoclastes, qui vont "reconnaître" une surface destinée à être résorbée.
2. Phase de résorption : les ostéoclastes multinucléés adhèrent à la surface, forment des micro-chambres de résorption sous lesquelles la phase minérale est dissoute par acidification, et la phase organique (collagène, protéoglycanes, ostéopontine etc.) est mis à nu, puis dégradée par des enzymes spécifiques.
3. Phase d'inversion : cette phase aboutit par le biais des cellules macrophagiques, au "lissage" de la surface résorbée, à la formation de la ligne cémentante. C'est au cours de cette phase que s'effectue le couplage entre la résorption et la formation, par transmission du signal inducteur de la formation osseuse.
4. Phase de formation : les ostéoblastes se positionnent au fond de la lacune précédemment créée et la comblent en apposant une nouvelle matrice osseuse. Durant cette phase, certains ostéoblastes restent enfermés dans cette matrice et deviennent alors des ostéocytes.
5. Phase de quiescence : le tissu osseux revient à "l'état de veille", jusqu'à la nouvelle phase de remodelage.

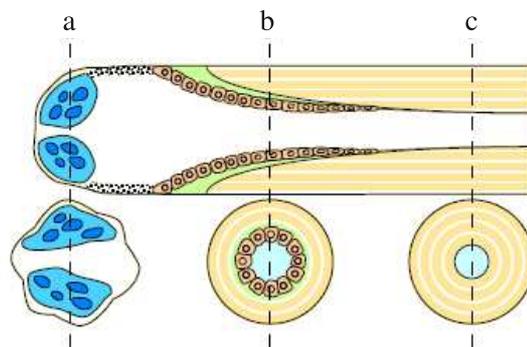


Figure 1.3: Activité d'une unité de remodelage osseux dans l'os cortical. Des ostéoclastes creusent un tunnel, en créant un "cône de pénétration" (a). Ensuite de l'os nouveau est formé dans la région du "cône de fermeture" (b), conduisant à la formation d'une nouvelle Unité de Structure Osseuse (ostéon cortical) (c) (Eriksen et al. [33])

Une unité de remodelage est donc mobile et progresse dans le tissu osseux (comme un module de forage de tunnel dans l'os compact), les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière (Figure 1.3). La résorption précède toujours la formation osseuse, ces deux processus sont couplés et leur régulation n'est pas entièrement connue. Une autre question ouverte est de savoir qui dirige les ostéoclastes en premier lieu.

On comprend bien alors qu'entre ces deux étapes, la résorption et la formation de l'os, il y a, localement, une zone dans laquelle il n'y a plus de structure osseuse. Cette zone est occupée par un fluide osseux et contient divers éléments (protéines, cellules, . . .) qui sont à l'origine du nouvel os formé dans un processus particulièrement complexe.

1.3.1 Modélisation architecturale

Vouloir prendre en compte le fluide dans l'os cortical nécessite une description du milieu dans lequel il peut s'écouler. Il n'est pas nécessaire de faire une nouvelle description architecturale du cortical et l'on va reprendre celle existante dans SiNuPrOs.

Au niveau macroscopique, on observe les canaux de Havers qui sont situés au centre de l'ostéon et orientés selon sa génératrice. Il y a également les canaux de Volkmann qui sont situés dans des plans transverses et relient les canaux de Havers entre eux. L'ordre de grandeur moyen pour le diamètre d'un tel canal est de $50 \mu m$. Le réseau constitué par ces canaux permet les mouvements de fluide d'une région de l'os à l'autre lorsque ce dernier est sollicité mécaniquement. Par ailleurs, il faut noter que l'os est un milieu vascularisé et que les vaisseaux sanguins qui l'alimentent passent par ces canaux. Cet aspect physiologique est maintenant pris en compte dans SiNuPrOs (Racila et Crolet [85]).

Les paramètres de SiNuPrOs que nous retenons pour notre étude sont : le diamètre de l'ostéon, les diamètres des canaux de Havers et de Volkmann et la distance entre deux canaux de Havers ou de Volkmann. Pour des raisons d'ordre pratique, on préfère introduire les diamètres de ces canaux plutôt que les porosités correspondantes.

Au niveau ostéonal, on retrouve les canalicules qui partent du canal de Havers et se dirigent, de manière radiale, vers l'extrémité de l'ostéon sans cependant l'atteindre (ordre de grandeur moyen pour le diamètre : $1 \mu m$).

Au niveau lamellaire, on observe les interstices entre les cristaux d'Hap lorsque la minéralisation n'est pas encore suffisamment avancée. Il est en effet évident que plus le degré de minéralisation est élevé, c'est-à-dire plus le nombre de cristaux d'Hap par unité de volume augmente, plus les mouvements de fluides entre ces cristaux sont limités.

Cette organisation géométrique est idéalisée sur la Figure 1.4.

Quant au système interstitiel, il est en fait formé de parties d'ostéons qui ont été partiellement détruits par les ostéoclastes lors de la première phase du remodelage osseux, ces ostéons étant arrivés à un degré de minéralisation élevé. Le système interstitiel ne comporte donc plus de canal de Havers mais seulement des fragments de canalicules. Son comportement est modélisé comme celui d'un fragment de structure ostéonale sur

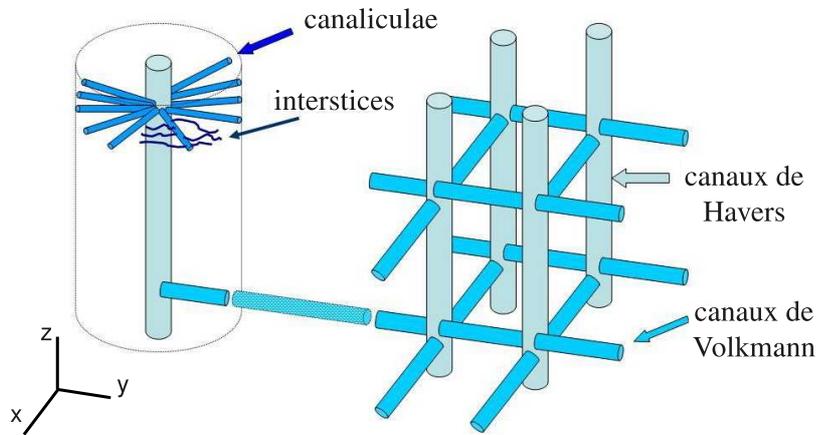


Figure 1.4: Organisation architecturale du fluide (Crolet et Racila [29])

minéralisée.

La description ci-dessus ne serait pas complète si l'espace lacuno ostéocytaire n'était pas introduit. Lors de la seconde phase du remodelage osseux, il y a production cellulaire de fibres de collagène et de noyaux "minéraux", noyaux sur lesquels il y a ensuite apposition d'ions minéraux pour créer les cristaux d'Hap. Les ostéoblastes contribuent fortement à ce processus et, en fin de processus, l'un d'eux va rester "emprisonné" dans la matrice osseuse et devenir un ostéocyte. L'espace qu'il a autour de lui est appelé "lacune ostéocytaire". Sans plus entrer dans les détails, le rôle de l'ostéocyte est celui d'un "régulateur" du remodelage osseux.

La question qui se pose alors est de savoir comment prendre en compte ce volume lacunaire dans SiNuPrOs. Dans l'os vivant, ce volume n'a pas pour fonction l'écoulement du fluide: sa fonction est d'héberger une cellule. Cette dernière est certes baignée et alimentée par le fluide environnant mais il est clair que sa présence est un obstacle majeur à l'écoulement de tout fluide. De plus nous ne disposons d'aucune information sur la quantité de fluide qui peut s'écouler in vivo autour de cette cellule par ce volume aussi, pour l'instant, l'espace lacuno ostéocytaire n'est pas introduit dans SiNuPrOs. Cela pose cependant une difficulté pour toute analyse comparative avec des résultats expérimentaux.

En effet, plusieurs articles déjà publiés sont consacrés à la porosité du tissu osseux et certains d'entre eux tiennent compte de cet espace. Ils ont raison dans la mesure où, travaillant sur un os "mort", vidé de son contenu vivant et actif (cellules, protéines, ...), l'espace lacuno ostéocytaire est devenu un passage permettant l'écoulement de fluide mais la difficulté d'apprécier les résultats qu'ils obtiennent sur cet os "mort" reste entière pour passer à une caractérisation de la perméabilité du tissu "vivant".

La description que nous avons faite précédemment met en évidence une hiérarchisation dans la structuration des réseaux permettant l'écoulement du fluide osseux. Comme pour

la partie solide du cortical, nous introduisons pour la partie fluide la notion de milieu poreux multi-échelle :

- si l'on regarde l'os à l'échelle macroscopique comme un milieu poreux, la perméabilité que l'on doit associer à ce milieu est celle due au seul réseau constitué par les canaux de Havers et de Volkmann. Toute simulation numérique d'écoulement de fluide reposera alors une loi de conservation de masse de fluide associé à une loi de Darcy caractérisée par une perméabilité "macroscopique"
- si l'on se place à l'échelle ostéonale, il y a deux différences majeures à prendre en compte. D'abord la taille des canaux de Havers ou de Volkmann et celle des canalicules, ensuite l'ordre de grandeur de la vitesse d'écoulement : elle devrait être plus grande dans les canaux de Havers et de Volkmann que dans les canalicules. Afin de prendre en compte ces différences, les simulations numériques associées à cette échelle reposent sur une loi d'écoulement "rapide" (Stokes ou Navier Stokes) pour les canaux de Havers ou de Volkmann et une loi de conservation de masse de fluide associé à une loi de Darcy pour l'écoulement par les canalicules caractérisée par une perméabilité "ostéonale"
- enfin, si l'on se place à l'échelle lamellaire, les structures que l'on "voit" sont les canalicules et les EVMC. On a, pour les mêmes raisons que précédemment, une distinction similaire entre les canalicules et les interstices entre les cristaux. Les simulations numériques associées à cette échelle reposent sur une loi d'écoulement "rapide" (Stokes ou Navier Stokes) pour les canalicules et une loi de conservation de masse de fluide associé à la loi de Darcy pour l'écoulement par les interstices (quand cela est possible) caractérisée par une perméabilité "nanoscopique".

En résumé, on peut distinguer trois échelles spatiales et trois échelles en temps car la vitesse du fluide est caractérisée par des ordres de grandeur différents: elle est "rapide" dans les canaux de Havers et "faible" dans les interstices entre les cristaux d'Hap.

1.3.2 Modélisation mathématique

L'outil mathématique que nous allons utiliser est la théorie de l'homogénéisation. Du point de vue mathématique le problème que l'on veut étudier revient à modéliser un milieu poreux constitué par un solide rigide percé de canaux distribués périodiquement, les dimensions de ceux ci étant petites par rapport à celles du milieu. Le solide étant supposé rigide dans cette partie il n'y a pas d'interaction fluide-structure dans le sens habituel du terme.

Preliminaires

La théorie mathématique de l'homogénéisation s'est essentiellement développée ces trente dernières années dans le but de décrire mathématiquement les propriétés des matériaux

composites, c'est-à-dire des matériaux constitués d'au moins deux substances différentes intimement mêlées. L'intérêt pour de telles structures s'explique par les propriétés physiques macroscopiques particulières qu'elles présentent : par exemple la conduction de la chaleur ou du courant électrique s'effectueront différemment - et parfois "mieux" que dans chacun des deux constituants homogènes pris séparément - en raison de leur juxtaposition au niveau microscopique. L'objectif de la théorie d'homogénéisation est précisément de décrire les propriétés moyennes des matériaux au niveau macroscopique en tenant compte de leur arrangement microscopique.

Dans certains cas, on peut considérer avec une bonne approximation que le milieu a une structure périodique dont la géométrie est connue. Si la période ε avec laquelle se répètent les hétérogénéités est petite par rapport aux dimensions globales du domaine étudié, on peut alors calculer les caractéristiques du milieu homogène équivalent. Les seules approximations auront pour origine dans ce cas, celles liées à la résolution numérique d'équations aux dérivées partielles (problèmes aux limites) sur la période de base (microstructure).

Les caractéristiques macroscopiques étant déterminées, il est alors possible d'exprimer le problème aux limites sur le milieu homogène équivalent satisfait par un champ homogénéisé qui décrit les variations macroscopiques de la grandeur physique. Inversement, connaissant ce dernier on peut, par un procédé de localisation, obtenir l'expression d'un champ physique au niveau de la microstructure.

La technique d'homogénéisation basée sur les développements asymptotiques est appelée la méthode des échelles multiples. L'aspect heuristique de cette méthode en fait un outil mathématique efficace qui permet de réaliser le passage d'une structure périodique complexe hétérogène, à une structure plus simple, homogène. Les travaux fondamentaux en ce domaine sont dus à Bensoussan et al. [11] ; ils ont donné lieu à d'importants développements dans de nombreuses directions par de nombreux auteurs que nous ne pouvons pas tous citer ici.

Les théories abstraites relevant de l'analyse fonctionnelle ont donné naissance à la méthode dite "de l'énergie". On a pu ainsi justifier les résultats formels obtenus par la méthode des échelles multiples et énoncer des hypothèses moins restrictives (en particulier de s'affranchir de la périodicité). Mais c'est surtout lorsque les problèmes ne sont plus linéaires que cette méthode est utilisée, car celle du développement asymptotique tombe en défaut. Citons ici les travaux de Murat et Tartar [71].

En ce qui suit on va utiliser la méthode des développements asymptotiques à deux échelles. En notant par ε la grandeur des hétérogénéités (un réel positif qui va tendre vers zéro dans le processus asymptotique) et par u^ε la suite des solutions de l'équation aux dérivées partielles considérée, un développement asymptotique à deux échelles s'écrit

$$u^\varepsilon(x) = u^0(x, \frac{x}{\varepsilon}) + \varepsilon u^1(x, \frac{x}{\varepsilon}) + \varepsilon^2 u^2(x, \frac{x}{\varepsilon}) + \dots$$

où toute fonction $u^i(x, y)$ dans la série ci-dessus dépend des deux variables (la variable macroscopique x et la variable microscopique $y = \frac{x}{\varepsilon}$) et est une fonction Y -périodique

en y (Y étant la période de base). Pour $\varepsilon \ll 1$, y varie beaucoup plus rapidement que x et on peut considérer x comme une constante quand on regarde le problème à l'échelle microscopique. On va donc traiter x et y comme variables indépendantes. L'opérateur de dérivation classique qui ne fait apparaître que la seule échelle macroscopique est remplacé par un nouvel opérateur qui tient compte des deux échelles :

$$\frac{\partial\phi(x, y)}{\partial x} = \frac{\partial\phi(x, y)}{\partial x} + \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial\phi(x, y)}{\partial y}$$

En utilisant cet opérateur et le développement asymptotique de la solution, on obtient des problèmes locaux (ou problèmes cellulaires), par identification de termes de même puissance de ε . Les coefficients homogénéisés dépendent des solutions des problèmes cellulaires.

La convention de sommation sur les indices répétés sera utilisée.

Développement du modèle

Outre l'hypothèse de périodicité on admet que le fluide est newtonien, visqueux et incompressible. Le phénomène étant lent les accélérations et les effets inertiels (les termes non linéaires) sont négligés. L'écoulement peut donc être modélisé par les équations de Stokes. La théorie de l'homogénéisation (Sánchez-Palencia [91]) permet de montrer que la loi de comportement homogénéisée d'un tel fluide est une loi de Darcy. De plus, elle permet d'établir que la perméabilité macroscopique peut être déterminée à partir de la solution d'un problème cellulaire. Pour mettre en évidence ce problème cellulaire, on rappelle le calcul formel qui permet de déduire la loi de Darcy par homogénéisation en utilisant la méthode des développements asymptotiques.

On considère $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ un domaine lipschitzien, borné, de frontière $\partial\Omega$. On suppose que Ω a une structure périodique de période εY , Y étant la cellule de base. La partie fluide du milieu est notée Ω_f^ε pendant que la partie solide est notée Ω_s^ε . Les inconnues sont \mathbf{v}^ε et p^ε c'est à dire la vitesse et la pression du fluide dans les canaux. Elles vérifient les équations suivantes (où $\mathbf{f} \in (L^2(\Omega))^3$ est la densité de forces qui s'exerce sur le fluide, par exemple la gravité, $i, j = 1, 2, 3$ et la convention d'Einstein de sommation sur les indices répétés est utilisée):

$$\left\{ \begin{array}{ll} -\mu\varepsilon^2 \frac{\partial^2 v_i^\varepsilon}{\partial x_j \partial x_j} + \frac{\partial p^\varepsilon}{\partial x_i} = f_i & \text{dans } \Omega_f^\varepsilon \\ \frac{\partial v_j^\varepsilon}{\partial x_j} = 0 & \text{dans } \Omega_f^\varepsilon \\ v_i^\varepsilon = 0 & \text{sur } \partial\Omega_f^\varepsilon \end{array} \right. \quad (1.1)$$

Le système (2.1.1) admet une solution unique $\mathbf{v}^\varepsilon \in H_0^1(\Omega)$, $p^\varepsilon \in L^2(\Omega_f^\varepsilon)/\mathbb{R}$, la pression étant unique à une constante additive près (Temam [99]). Dans la suite, Y_f est la partie de la cellule Y remplie par le fluide, Y_s est la partie solide. La partie commune des frontières de Y_f et Y_s est notée Γ .

Pour déterminer un problème homogène équivalent à (2.1.1) on cherchera \mathbf{v}^ε et p^ε sous la forme des développements asymptotiques:

$$\mathbf{v}^\varepsilon(x) = \mathbf{v}^0(x, y) + \varepsilon \mathbf{v}^1(x, y) + \varepsilon^2 \mathbf{v}^2(x, y) + \dots \quad (1.2)$$

et

$$p^\varepsilon(x) = p^0(x, y) + \varepsilon p^1(x, y) + \varepsilon^2 p^2(x, y) + \dots \quad (1.3)$$

où $y = x/\varepsilon$ et les fonctions \mathbf{v}^i et p^i sont Y -périodiques par rapport à la variable y .

On rappelle que la dérivation par rapport à la variable x_i , $\frac{\partial}{\partial x_i}$, s'écrit

$$\frac{\partial}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} + \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial}{\partial y_i}$$

et par conséquent

$$\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial y_i} + \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial x_i} + \frac{1}{\varepsilon^2} \cdot \frac{\partial^2}{\partial y_i^2}$$

En ordonnant les expressions obtenues suivant les puissances de ε , le système (2.1.1) devient alors

$$\varepsilon^{-1} \frac{\partial p^\varepsilon}{\partial y_i} + \varepsilon^0 \left(-\mu \frac{\partial^2 v_i^\varepsilon}{\partial y_j^2} + \frac{\partial p^\varepsilon}{\partial x_i} \right) + \varepsilon(\dots) = f_i \quad (1.4)$$

$$\varepsilon^{-1} \frac{\partial v_j^\varepsilon}{\partial y_j} + \varepsilon^0 \frac{\partial v_j^\varepsilon}{\partial x_j} = 0 \quad (1.5)$$

Ainsi en remplaçant $\mathbf{v}^\varepsilon(x)$ et $p^\varepsilon(x)$ dans ces dernières relations par les développements asymptotiques (1.2) et (1.3) et en identifiant les coefficients des puissances de ε , on trouve que les fonctions $\mathbf{v}^0(x, y)$, $\mathbf{v}^1(x, y)$ et $p^0(x, y)$, $p^1(x, y)$ vérifient les relations:

$$\frac{\partial p^0}{\partial y_i} = 0 \quad (1.6)$$

$$\frac{\partial p^1}{\partial y_i} - \mu \frac{\partial^2 v_i^0}{\partial y_j^2} + \frac{\partial p^0}{\partial x_i} = f_i \quad (1.7)$$

$$\frac{\partial v_j^0}{\partial y_j} = 0 \quad (1.8)$$

$$\frac{\partial v_j^1}{\partial y_j} + \frac{\partial v_j^0}{\partial x_j} = 0 \quad (1.9)$$

$$v_i^0 = v_i^1 = 0 \text{ sur } \Gamma \quad (1.10)$$

Compte tenu de (1.6), p^0 est une constante par rapport à la variable y soit:

$$p^0 = p^0(x)$$

D'après (1.7), (1.8) et (1.10), $\mathbf{v}^0(x, y)$ satisfait sur Y_f , par rapport à y (x étant ici un paramètre) le problème:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\mu \frac{\partial^2 v_i^0}{\partial y_j^2} + \frac{\partial p^1}{\partial y_i} = f_i - \frac{\partial p^0}{\partial x_i} \\ \frac{\partial v_j^0}{\partial y_j} = 0 \\ v_i^0 = 0 \quad \text{sur } \Gamma \\ \mathbf{v}^0, p^1 \quad \text{sont } Y\text{-périodiques} \end{array} \right. \quad (1.11)$$

On introduit l'espace des fonctions Y -périodiques

$$V_Y = \{\mathbf{u} \in H^1(Y_f) \text{ telle que } \mathbf{u} \text{ est } Y\text{-périodique, } \mathbf{u} = 0 \text{ sur } \Gamma, \text{div}_y \mathbf{u} = 0\} \quad (1.12)$$

muni du produit scalaire

$$\langle \mathbf{u}, \mathbf{w} \rangle_{V_Y} = \int_{Y_f} \frac{\partial u_i}{\partial y_j} \frac{\partial w_i}{\partial y_j} dy$$

qui est un espace Hilbert; la norme associée est équivalente à la norme de $H^1(Y_f)$.

Remarque 1. Une fonction est dite Y -périodique si ses traces sur les faces opposées de Y sont égales.

Remarque 2. Si on prolonge par continuité \mathbf{u} par zéro dans Y_s , on peut écrire Y à la place de Y_f dans (1.12).

Multiplions la première équation de (1.11) par une fonction test $\mathbf{u} \in V_Y$, $\mathbf{u} = (u_i)$, $i = 1, 2, 3$. En intégrant sur Y_f , on obtient

$$-\mu \int_{Y_f} \frac{\partial^2 v_i^0}{\partial y_j^2} u_i dy + \int_{Y_f} \frac{\partial p^1}{\partial y_i} u_i dy = \int_{Y_f} (f_i - \frac{\partial p^0}{\partial x_i}) u_i dy \quad (1.13)$$

En appliquant la formule de Green et en tenant compte de la condition de périodicité on trouve

$$\mu \langle \mathbf{v}^0, \mathbf{u} \rangle_{V_Y} = (f_i - \frac{\partial p^0}{\partial x_i}) \int_{Y_f} u_i dy \quad \forall \mathbf{u} \in V_Y \quad (1.14)$$

Grâce à la linéarité du problème (1.14) on peut mettre \mathbf{v}^0 sous la forme:

$$\mathbf{v}^0 = \frac{1}{\mu} (f_k - \frac{\partial p^0}{\partial x_k}) \mathbf{w}^k \quad (1.15)$$

où \mathbf{w}^k sont des fonctions périodiques, $\mathbf{w}^k \in V_Y$, solutions de

$$\langle \mathbf{w}^k, \mathbf{u} \rangle_{V_Y} = \int_{Y_f} u_k dy \quad \forall \mathbf{u} \in V_Y \quad (1.16)$$

En notant par $(\mathbf{e}^k)_{1 \leq k \leq 3}$ la base orthonormale, on observe que le problème (1.16) est équivalent à

$$\int_{Y_f} (\frac{\partial^2 w_i^k}{\partial y_j^2} + e_i^k) u_i dy = 0 \quad \forall \mathbf{u} \in V_Y \quad (1.17)$$

On rappelle ici le résultat suivant (\langle, \rangle denote le produit scalaire dans $L^2(\mathcal{O})$):

Lemma 3. (Girault [41]) *Soit \mathcal{O} un ouvert régulier de \mathbb{R}^n et soit f une distribution. Alors, il existe une distribution p dans $\mathcal{D}'(\mathcal{O})$ telle que $f = \text{grad } p$ si et seulement si $\langle f, \varphi \rangle = 0$ pour toute fonction $\varphi \in (\mathcal{D}(\mathcal{O}))^3$, avec $\text{div } \varphi = 0$. Si de plus, p a toutes ses dérivées premières $D^i p$, $i = 1, n$, dans $H^{-1}(\mathcal{O})$ alors $p \in L^2(\mathcal{O})$.*

Alors, conformément au Lemme 3, il existe une distribution $\pi^k \in L^2(Y_f)$ telle que le problème cellulaire suivant soit vérifié:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{\partial^2 w_i^k}{\partial y_j \partial y_j} + \frac{\partial \pi^k}{\partial y_i} = e_i^k \\ \frac{\partial w_j^k}{\partial y_j} = 0 \\ w_i^k = 0 \quad \text{sur } \Gamma \\ \mathbf{w}^k, \pi^k \quad \text{sont } Y\text{-périodiques} \end{array} \right. \quad (1.18)$$

Il est naturel de prolonger les fonctions \mathbf{v}^i sur toute la période Y par zéro dans Y_s . La moyenne de \mathbf{v}^0 sur Y , notée \mathbf{v} sera donnée par

$$\mathbf{v}(x) = \frac{1}{|Y|} \int_{Y_f} \mathbf{v}^0(x, y) dy \quad (1.19)$$

En accord avec la formule (1.15) on a

$$v_j(x) = \frac{1}{\mu} K_{ij} (f_i - \frac{\partial p^0}{\partial x_i}) \quad (1.20)$$

où

$$K_{ij} = \frac{1}{|Y|} \int_{Y_f} w_j^i(y) dy \quad (1.21)$$

Remarque 4. La relation (1.20) représente la loi de Darcy. La vitesse moyenne du fluide est donnée par le produit de $f - \text{grad } p^0$ par un tenseur constant de composantes K_{ij} qui dépendent seulement de la géométrie de la période Y .

Revenons maintenant à la relation (1.9). Comme \mathbf{v}^1 est Y -périodique, par intégration sur Y_f on obtient

$$\frac{\partial}{\partial x_j} \left(\int_{Y_f} v_j^0 dy \right) = - \int_{Y_f} \frac{\partial v_j^1}{\partial y_j} dy = - \int_{\partial Y_f} v_j^1 n_j dy = 0$$

où n est la normale extérieure à Y_f . Compte tenu de (1.19), la moyenne de \mathbf{v}^0 vérifie l'équation

$$\frac{\partial v_j}{\partial x_j} = 0 \tag{1.22}$$

Le problème homogénéisé est donné par les relations (1.20) et (1.22) auxquelles il convient de rajouter (voir [91]) la condition

$$v_j n_j = 0$$

sur la frontière du milieu poreux.

Remarque 5. Le tenseur $K = (K_{ij})_{i,j}$ est appelé tenseur de perméabilité macroscopique. Il est symétrique et défini positif. Pour déterminer ses composantes, il faut résoudre le problème cellulaire (1.18). Les solutions sont obtenues par une méthode d'élément finis et, à partir des vitesses calculées en chaque noeud du maillage, on obtient les composantes cherchées par la relation (1.21), l'intégrale qui y figure étant approximée par une méthode de quadrature classique définie sur chaque élément tétraédrique T de sommets A, B, C, D .

$$\int_T f = \frac{\text{vol}(T)}{4} (f(A) + f(B) + f(C) + f(D))$$

1.3.3 Simulations numériques et discussion

Configuration de référence

Avec la méthode présentée ci-dessus, nous sommes en mesure de déterminer le tenseur de perméabilité aux diverses échelles du modèle SiNuPrOs. La configuration de référence (Tableau 1.1) est un ensemble des valeurs pour les paramètres qui donne exactement un pourcentage en masse de 63% pour l'Hap et de 37% pour le collagène c'est-à-dire les pourcentages respectifs de l'Hap et du collagène dans l'os cortical sec (Rho et al. [87]). Il faut préciser que cette configuration de référence n'est pas unique et beaucoup d'autres ensembles réalistes peuvent être exhibés.

Il faut noter que l'orientation des fibres de collagène est un paramètre à part car il est le seul à caractériser le type d'ostéon. N'ayant aucune influence sur la masse d'Hap, il n'est pas présent dans le Tableau 1.1.

Paramètres - Configuration de référence	Valeurs	Unités
diamètre de l'ostéon	140	μm
diamètre du canal de Havers	42	μm
diamètre du canal de Volkmann	36	μm
distance entre deux ostéons	10	μm
distance entre deux canaux de Volkmann	250	μm
épaisseur de la ligne cimentante	2	μm
épaisseur de la lamelle	4	μm
épaisseur interlamellaire	10	nm
volume canaliculaire dans la lamelle courante	3	%
volume canaliculaire dans le système interstitiel	1,8	%
diamètre d'une fibre de collagène	100	nm
distance entre deux fibres de collagène	40	nm
degré de minéralisation dans la lamelle courante	38	%
degré de minéralisation dans le système interstitiel	70	%
pourcentage d'eau liée dans la lamelle courante	8	%
pourcentage d'eau liée dans le système interstitiel	5	%
coefficient d'anisotropie nanoscopique	1,0	

TAB. 1.1 – Valeurs utilisées pour la Configuration de Référence

Afin d'obtenir le tenseur de perméabilité, nous considérons, en accord avec les valeurs des paramètres de la configuration de référence, trois périodes distinctes (Figure 1.5) dans lesquelles nous construisons différents maillages de la partie fluide. Pour la partie macroscopique, on distingue le canal de Havers (vertical) et deux canaux de Volkmann (horizontaux) qui sont inclus dans une matrice à base hexagonale. Il y a lieu de noter que, pour des raisons de simplification dans le maillage à l'échelle macroscopique, ces deux canaux de Volkmann qui devraient se trouver dans le même plan transverse sont en fait localisés dans deux plans transverses distincts et distants de telle manière que la distance séparant les bords des canaux de Volkmann soit de $40 \mu m$. Pour la partie ostéonale, on représente une partie d'une canalicule incluse dans une partie de lamelle. Enfin à l'échelle nanoscopique, on ne maille que l'espace situé entre 8 huitièmes de cristaux d'hydroxyapatite.

Le problème (1.18) est résolu via Comsol. Les fonctions d'influence \mathbf{w}^i , $i = 1, 2, 3$

étant déterminées, on utilise Matlab pour trouver les coefficients homogénéisés $K_{ij}, i, j = 1, 2, 3$.

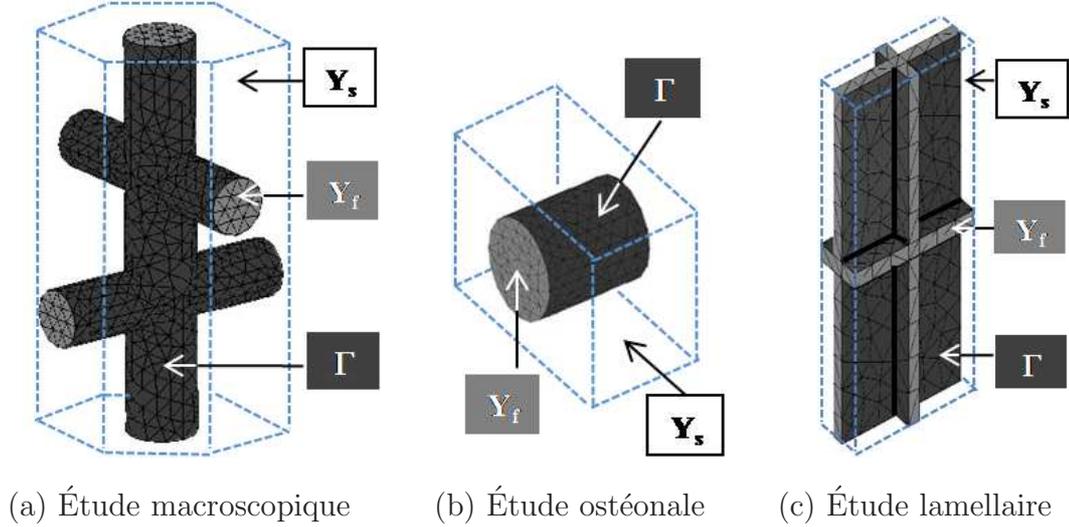


FIG. 1.5 – Différents maillages utilisés pour la détermination de la perméabilité

a) Échelle macroscopique

En ce qui concerne l'échelle macroscopique, les résultats obtenus représentent la perméabilité intrinsèque du cortical et les valeurs sont regroupées au Tableau 1.2 (ces coefficients sont exprimés en m^2).

$$K = \begin{pmatrix} 1,36 \cdot 10^{-12} & 5,57 \cdot 10^{-16} & 4,96 \cdot 10^{-16} \\ * & 1,36 \cdot 10^{-12} & 4,96 \cdot 10^{-16} \\ * & * & 3,78 \cdot 10^{-12} \end{pmatrix}$$

TAB. 1.2 – Tenseur de perméabilité intrinsèque au niveau macroscopique pour la configuration de référence (SiNuPrOs)

Il est important de pouvoir rapprocher ces valeurs numériques de quelques valeurs expérimentales. Nous établissons une comparaison avec les valeurs trouvées dans [61]. Les auteurs font une analyse comparative avec d'autres articles en particulier [111] et la valeur consensuelle qui semble émerger pour le coefficient de perméabilité est de $1,1 \cdot 10^{-13} m^2$. Au vu de l'expérimentation réalisée, il semble que le coefficient de perméabilité mesuré soit le K_{11} : en effet, le montage impose un écoulement dans les plans transverses à la direction des ostéons. Il est relativement aisé avec SiNuPrOs de déterminer une configuration géométrique pouvant donner une perméabilité similaire : les paramètres sont ceux de la configuration de référence sauf le diamètre des canaux de Havers ($50 \mu m$ au lieu de 42), le diamètre des canaux de Volkmann ($24 \mu m$ au lieu de 36), la distance entre deux canaux de Volkmann ($600 \mu m$ au lieu de 250), le diamètre

de l'ostéon (170 μm au lieu de 140) et la distance entre les ostéons (1 μm au lieu de 10). Le tenseur de perméabilité obtenu comme résultat de notre simulation est donné au Tableau 1.3. La valeur du coefficient K_{11} ($1,2 \cdot 10^{-13} m^2$) se rapproche de la valeur expérimentale ($1,1 \cdot 10^{-13} m^2$).

$$K = \begin{pmatrix} 1,2 \cdot 10^{-13} & 4,6 \cdot 10^{-15} & 1,4 \cdot 10^{-16} \\ * & 1,2 \cdot 10^{-13} & 1,4 \cdot 10^{-16} \\ * & * & 5,8 \cdot 10^{-12} \end{pmatrix}$$

TAB. 1.3 – Tenseur de perméabilité intrinsèque au niveau macroscopique pour une configuration similaire à celle de [61] calculée via SiNuPrOs

b) Structures ostéonale et lamellaire

Pour simuler les perméabilités dans une structure ostéonale il faut prendre en compte, via SiNuPrOs, l'organisation des canalicules. Il s'agit de canaux qui sont situés dans des plans transverses à la direction du canal de Havers, qui prennent naissance sur le bord de ce canal et qui vont, de manière radiale, vers la ligne cémentante, sans jamais l'atteindre. Le nombre de canalicules dans un plan transverse n'est pas constant et l'on connaît uniquement la porosité canaliculaire (c'est l'un des paramètres de SiNuPrOs) et le fait que les rayons de canalicules sont compris entre 0,8 et 1,2 μm . On suppose de plus que ces canaux ont un diamètre constant.

Pour développer l'outil d'homogénéisation, il est nécessaire de définir une période ou une pseudo-période (Figure 1.6). Les canalicules étant radiales, on considère le cas de la canalicule orientée selon l'axe Ox . Cette canalicule traverse toutes les lamelles de l'ostéon : on considère donc une portion de secteur angulaire intégralement contenue dans une lamelle. Dans une première étape, on considère que les lamelles sont jointives et donc on ne tient pas compte de l'épaisseur interlamellaire. Cette portion angulaire est modélisée par un cube (Figure 1.5 (b)) et c'est la pseudo période $3 - D$ qui est utilisée pour la détermination du tenseur de perméabilité pour l'ostéon (et le système interstitiel) considéré comme un milieu poreux.

De part la nature radiale de la canalicule, la perméabilité est une fonction de la variable x . On développe donc une méthodologie particulière :

- on choisit une porosité canaliculaire et la valeur du diamètre des canalicules;
- on choisit arbitrairement le nombre de canalicules (N) situés dans un même plan : ce nombre détermine d'abord la largeur "circulaire" de la pseudo période ($= 2\pi/N$) et ensuite, associé à la valeur de la porosité, la hauteur (selon Oz) H de la pseudo période;
- on se positionne en un point x sur la génératrice de la canalicule ($21 \mu m \leq x \leq 70 \mu m$ pour la configuration de référence);

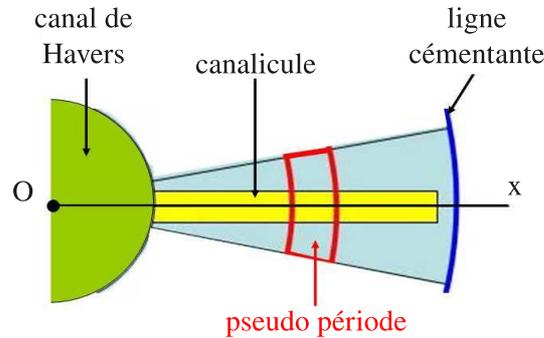


FIG. 1.6 – Période dans la structure ostéonale

- connaissant ce point x et N , il est alors possible de déterminer l'épaisseur (selon Ox) D de la pseudo période.

Remarque 6. *Le fait de ne pas prendre en compte l'épaisseur inter lamellaire simplifie considérablement la modélisation car on peut travailler de manière continue selon l'axe Ox .*

L'application de la méthode présentée précédemment donne les composantes du tenseur de perméabilité en chaque point x . Le point faible de la méthodologie décrite ci-dessus est que les résultats dépendent à priori du nombre de canalicules. En fait, il n'en est rien si le pourcentage du volume canaliculaire reste constant.

Nous présentons à la Figure 1.7 une famille de courbes montrant l'évolution de la composante K_{11} en fonction de x pour un diamètre canaliculaire de $1,6 \mu m$.

La première courbe correspond au cas où il y a 8 canalicules dans le même plan transverse. Les autres courbes sont obtenues pour les nombres de canalicules suivants : 32 et 60. Le graphe de la Figure 4 montre clairement une superposition de toutes ces courbes, ce qui prouve, à posteriori, que le nombre de canalicule n'influence pas les résultats de perméabilité dès qu'il est supérieur ou égal à 8.

Concernant des ordres de grandeur plus précis, le Tableau 1.4 présente les valeurs obtenues au point $x = 21 \mu m$. Le coefficient K_{22} est, par construction géométrique identique au coefficient K_{33} . La différence d'ordre de grandeur entre K_{11} et K_{33} est due au fait que l'épaisseur inter lamellaire n'est pas prise en compte.

c) Échelle nanoscopique

Lorsque l'on regarde la lamelle comme un milieu poreux, les pores étant les interstices éventuels entre les cristaux d'Hap contenus dans les EVMC, la période qu'il est naturel d'introduire est celle de la Figure 1.5 (c). Dans un volume parallélépipédique, on considère l'espace entre les cristaux dans lequel le fluide osseux peut s'écouler. Nous supposons ici que l'écart entre deux cristaux voisins est le même dans toutes les directions. Notons que cette hypothèse est peu réaliste car s'il en était ainsi, tous les cristaux

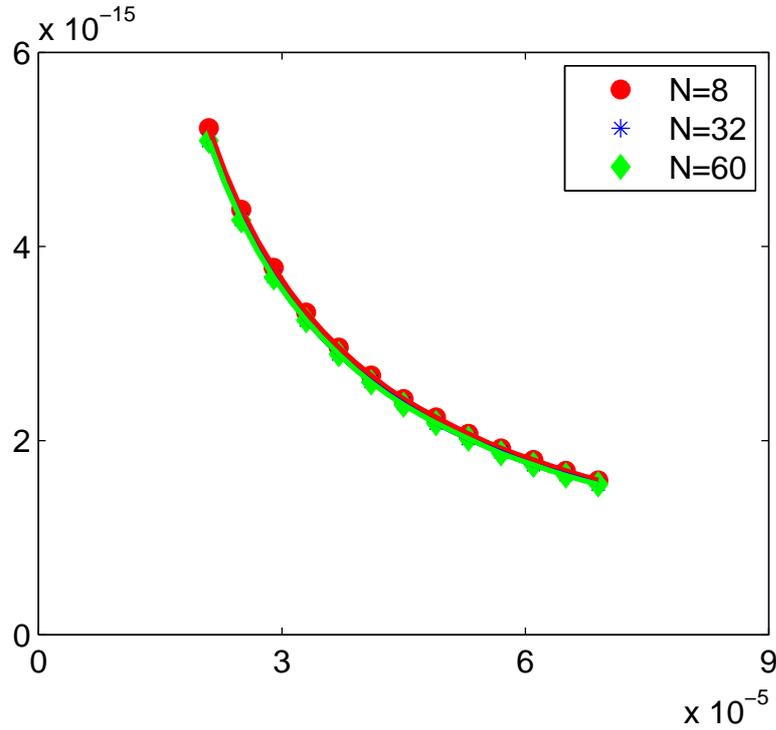


FIG. 1.7 – Famille de fonctions $K_{11}(x)$ selon le nombre de canalicules

$$K = \begin{pmatrix} 5,2 \cdot 10^{-15} & 5,1 \cdot 10^{-20} & 2,9 \cdot 10^{-20} \\ * & 2,6 \cdot 10^{-19} & 2,9 \cdot 10^{-20} \\ * & * & 2,6 \cdot 10^{-19} \end{pmatrix}$$

TAB. 1.4 – Tenseur de perméabilité intrinsèque dans une structure ostéonale pour la configuration de référence (SiNuPrOs)

seraient indépendants les uns des autres. Cependant, nous cherchons un ordre de grandeur pour la perméabilité d'un tel milieu et nous savons que nous obtiendrons ainsi une valeur "haute". Ces résultats sont regroupés au Tableau 1.5.

$$K = \begin{pmatrix} 1,9 \cdot 10^{-20} & 2,3 \cdot 10^{-23} & 4,6 \cdot 10^{-24} \\ * & 1,9 \cdot 10^{-20} & 4,6 \cdot 10^{-24} \\ * & * & 2,2 \cdot 10^{-20} \end{pmatrix}$$

TAB. 1.5 – Tenseur de perméabilité intrinsèque dans une structure lamellaire pour la configuration de référence (SiNuPrOs)

d) Comparaison avec des valeurs expérimentales

Pour l'échelle macroscopique, l'analyse comparative avec des valeurs expérimentales

a déjà été menée avec les résultats de [61]. En ce qui concerne les deux autres échelles, une analyse est plus délicate à mener pour plusieurs raisons :

- nous ne prenons pas en compte l'épaisseur inter lamellaire (la valeur prise pour la configuration de référence est de plus très faible: 10 nm).
- il est difficile d'obtenir des échantillons correspondants exactement à chaque échelle que nous modélisons et les résultats des expériences sont des valeurs représentant l'écoulement sur deux (voire trois) échelles distinctes. Ce ne sont pas des valeurs moyennes car généralement l'écoulement dans un milieu poreux est limité par la plus petite taille des pores.
- certaines études font intervenir la lacune ostéocytaire. Nous avons déjà expliqué pourquoi nous ne la prenons pas en compte dans SiNuPrOs et pourquoi les expérimentateurs sont obligés d'en tenir compte.

Avec toutes ces réserves, il est cependant possible de rapprocher nos résultats de ceux obtenus dans [9], [95]. Dans [9], le coefficient K_{11} vaut $4,6 \cdot 10^{-20} m^2$ pour un diamètre canaliculaire de $0,71 \mu m$ et dans [95] ce coefficient vaut $2.2 \cdot 10^{-19} m^2$.

1.3.4 Effets de certains paramètres architecturaux à l'échelle macroscopique

Il peut être intéressant d'évaluer l'effet de certains paramètres sur ces tenseurs de perméabilité.

Au niveau macroscopique, nous nous intéressons aux effets des variations des seuls paramètres liés à la modélisation du fluide : les diamètres des canaux de Havers et de Volkmann, le diamètre de l'ostéon et la distance entre deux canaux de Havers ou de Volkmann. Ces variations sont regroupées à la Figure 1.8. On ne s'intéresse qu'aux termes diagonaux, les autres étant d'un ordre de grandeur 10^{-3} plus petits.

Ces graphes confirment un résultat auquel on pouvait s'attendre: le coefficient K_{11} présente une forte dépendance avec le diamètre du canal de Volkmann tandis que le coefficient K_{33} dépend fortement du diamètre du canal de Havers. Plus le diamètre augmente et plus la perméabilité augmente. Notons que pour le coefficient K_{33} il y a un autre paramètre qui joue un rôle important: il s'agit du diamètre de l'ostéon. Plus ce dernier augmente, plus le volume de la matrice osseuse augmente et donc plus la perméabilité diminue. Les autres paramètres ont une influence de moindre importance et pour certains d'eux, la valeur des perturbations obtenues est à considérer relativement aux hypothèses prises et aux approximations faites.

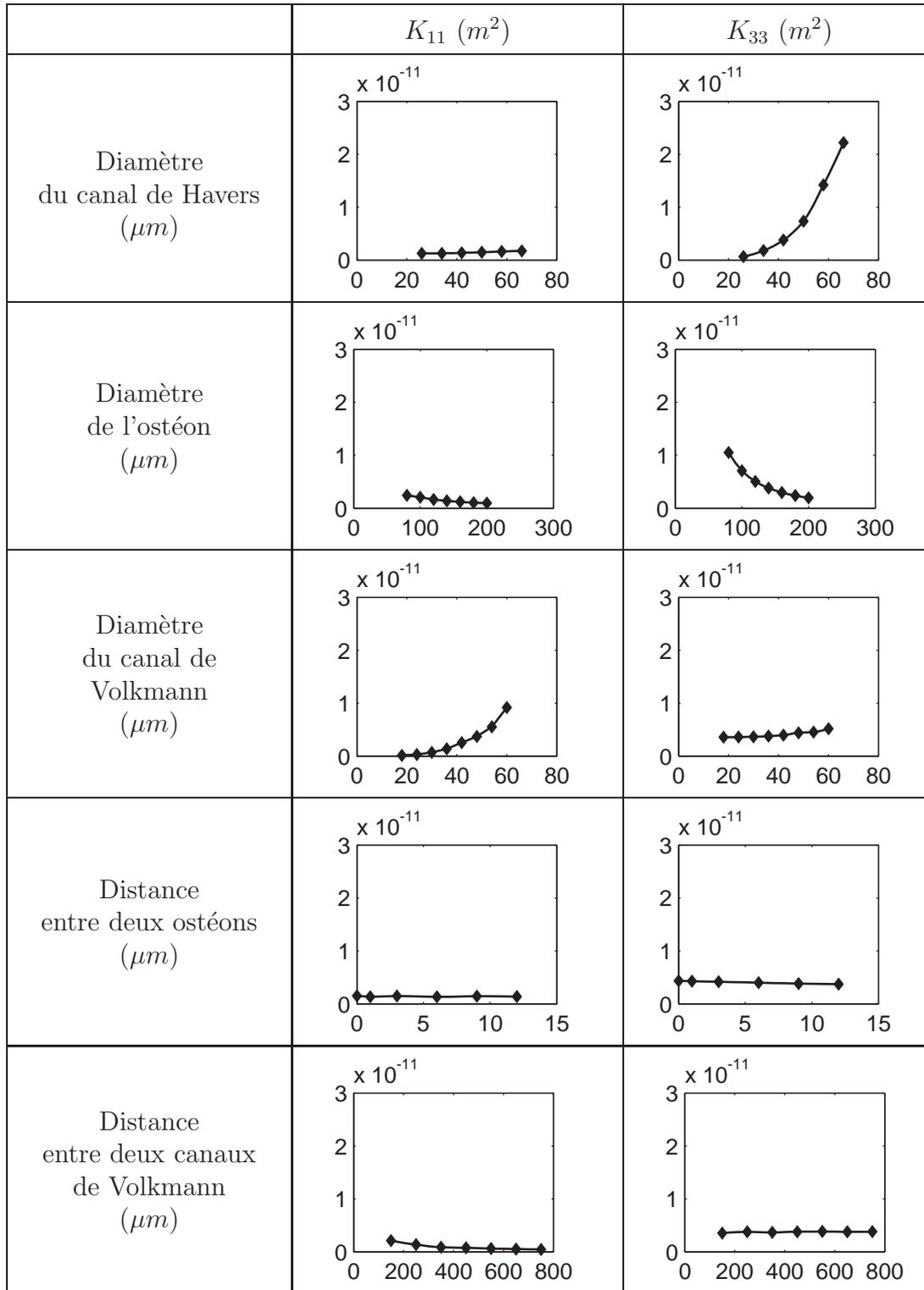


Figure 1.8: Effet des principaux paramètres sur la perméabilité

1.3.5 Conclusions

La modélisation présentée dans ce chapitre s'appuie sur la description architecturale de SiNuPrOs et complète parfaitement cette dernière. Une analyse multi-échelle de la perméabilité semble pertinente pour mieux aborder l'écoulement du fluide dans l'os. Les développements mathématiques basés sur la théorie de l'homogénéisation conduisent à des valeurs pour les principaux coefficients de l'ordre de $3,8 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2$ lorsque l'on se place à l'échelle macroscopique, de l'ordre de $5,4 \cdot 10^{-15}$ lorsque l'on se place à l'échelle ostéonale et de l'ordre de $2,2 \cdot 10^{-20}$ lorsque l'on se place à l'échelle lamellaire avec des valeurs de paramètres correspondant à la configuration de référence de SiNuPrOs.

Le premier intérêt de ce genre de simulation est de pouvoir mener des analyses paramétriques, c'est-à-dire de visualiser les effets des paramètres du modèle sur les coefficients du tenseur de perméabilité. L'étude réalisée montre que pour le coefficient K_{33} les paramètres importants sont, dans l'ordre d'importance, le diamètre du canal de Havers puis le diamètre de l'ostéon et que pour le coefficient K_{11} (ou K_{22}) le paramètre important est le diamètre du canal de Volkmann.

Les valeurs expérimentales ($1,1 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2$ et $4,6 \cdot 10^{-20} \text{ m}^2$) trouvées dans plusieurs études expérimentales sont à rapprocher de ces valeurs théoriques. Le second intérêt d'une telle modélisation se trouve dans la possibilité d'exhiber une configuration architecturale pour laquelle la valeur théorique trouvée se rapproche d'une valeur expérimentale mesurée. Par exemple, il a été possible de déterminer une configuration pour laquelle la valeur théorique de la perméabilité est de $1,2 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2$, valeur qui est à rapprocher de la valeur expérimentale $1,1 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2$ citée précédemment.

2. Viscoélasticité à l'échelle nanoscopique

Nous allons ici, procéder à la modélisation par homogénéisation du comportement mécanique d'un volume élémentaire de contenu minérale (EVMC). Ce dernier avait été modélisé trop grossièrement dans une première étude [84]. Nous sommes conscients de la complexité des phénomènes réels. Les hypothèses simplificatrices que nous allons faire nous permettent de décrire le comportement viscoélastique de notre objet. En utilisant les développements asymptotiques, nous déterminerons le comportement macroscopique d'un mélange des cristaux d'Hap et du fluide.

2.1 Problème mathématique

2.1.1 Mise en équations

Dans ce qui suit on se place dans le cadre d'hypothèses de petites perturbations. Alors, le déplacement et les variations de pressions ainsi que leur dérivées en espace ou en temps sont des infiniment petits équivalents. Ceci nous permet de conclure d'après Morand et Ohayon [69] que les descriptions eulériennes et lagrangiennes coïncident. Le fluide est supposé newtonien.

On considère un milieu occupant un domaine $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ constitué d'une partie solide localisée dans Ω_s^ε et d'une partie fluide localisée dans Ω_f^ε . On suppose que Ω_s^ε et Ω_f^ε sont deux domaines ouverts de Ω connexes et disjoints. On admet que Ω a une structure périodique de période εY , Y étant la cellule de base. Y comprend une partie solide Y_s et une partie fluide Y_f .

En désignant par \mathbf{u}^ε le champ de déplacements sur $\Omega \times (0, T)$, la loi de comportement dans le solide est de la forme

$$\sigma_{ij}^{s\varepsilon} = C_{ijkh}^\varepsilon \varepsilon_{kh}(\mathbf{u}^\varepsilon) \quad (2.1)$$

où ε_{kh} est le tenseur des déformations, $i, j, k, h = 1, 2, 3$ et la convention de sommation sur les indices répétés est utilisée. Nous admettrons que les coefficients élastiques C_{ijkh}^ε

vérifient les hypothèses habituelles de symétrie et de positivité:

$$\begin{aligned} C_{ijkh}^\varepsilon &= C_{khij}^\varepsilon = C_{ijhk}^\varepsilon \text{ et} \\ \exists \alpha > 0 : C_{ijkh}^\varepsilon \varepsilon_{kh}(\mathbf{u}^\varepsilon) \varepsilon_{ij}(\mathbf{u}^\varepsilon) &\geq \alpha \varepsilon_{ij}(\mathbf{u}^\varepsilon) \varepsilon_{ij}(\mathbf{u}^\varepsilon) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Le tenseur des contraintes dans le fluide est donné par :

$$\sigma_{ij}^{f\varepsilon} = -p^\varepsilon \delta_{ij} + (\eta \delta_{ij} \delta_{kh} + 2\mu \delta_{ik} \delta_{jh}) \varepsilon_{kh} \left(\frac{\partial \mathbf{u}^\varepsilon}{\partial t} \right) \quad (2.3)$$

avec p^ε la pression du fluide et δ_{ij} le symbole de Kronecker. On assume que les coefficients de viscosité η et μ vérifient:

$$\mu > 0; \quad \frac{\eta}{\mu} > -\frac{2}{3}\alpha; \quad 0 < \alpha < 1 \quad (2.4)$$

Pour simplifier, on admet que la relation de Stokes est également satisfaite:

$$\eta = -\frac{2}{3}\mu$$

On utilise la relation proposée par (Sánchez-Palencia [91]):

$$p^\varepsilon = -c^2 \rho_f \delta_{kh} \varepsilon_{kh}(\mathbf{u}^\varepsilon) \quad (2.5)$$

c étant la célérité du son et ρ_f la densité du fluide.

En introduisant les notations

$$b_{ijkh}^\varepsilon(x) = \begin{cases} C_{ijkh}^\varepsilon(x) & \text{dans } \Omega_s^\varepsilon \\ c^2 \rho_f \delta_{ij} \delta_{kh} & \text{dans } \Omega_f^\varepsilon \end{cases}$$

et

$$c_{ijkh}^\varepsilon(x) = \begin{cases} 0 & \text{dans } \Omega_s^\varepsilon \\ 2\mu(\delta_{ik} \delta_{jh} - \frac{1}{3} \delta_{ij} \delta_{kh}) & \text{dans } \Omega_f^\varepsilon \end{cases}$$

les relations constitutives (2.1) et (2.3) peuvent être réécrites sous la forme :

$$\sigma_{ij}^\varepsilon = b_{ijkh}^\varepsilon \varepsilon_{kh}(\mathbf{u}^\varepsilon) + c_{ijkh}^\varepsilon \varepsilon_{kh} \left(\frac{\partial \mathbf{u}^\varepsilon}{\partial t} \right)$$

Le champ de déplacements \mathbf{u}^ε vérifie alors l'équation ($\mathbf{f} = (f_i)$ est la densité de forces qui s'exerce sur le milieu):

$$-\frac{\partial}{\partial x_j} (\sigma_{ij}^\varepsilon) = f_i \text{ dans } \Omega \quad (2.6)$$

avec les conditions de transmission

$$\begin{cases} [[\mathbf{u}^\varepsilon]] & = 0 \\ [[\sigma_{ij}^\varepsilon n_j]] & = 0 \end{cases} \quad (2.7)$$

sur $\partial\Omega_s^\varepsilon \cap \partial\Omega_f^\varepsilon$, où n est la normale extérieure correspondante et $[[\cdot]]$ est le saut de la fonction à l'interface.

Sur une partie de la frontière du domaine Ω , notée Γ_u on impose le déplacement \mathbf{u}^* pendant que sur la frontière restante, notée Γ_l , le milieu est soumis à un chargement \mathbf{l} :

$$\begin{cases} u_i^\varepsilon & = u_i^* & \text{sur } \Gamma_u \\ \sigma_{ij}^\varepsilon n_j & = l_i & \text{sur } \Gamma_l \end{cases} \quad (2.8)$$

On suppose que \mathbf{u}^ε vérifie les conditions initiales

$$\mathbf{u}^\varepsilon(x, 0) = \frac{\partial \mathbf{u}^\varepsilon}{\partial t}(x, 0) = 0 \quad (2.9)$$

La formulation variationnelle correspondante au problème décrit par (2.6), (2.7), (2.8) et (2.9) est donnée par:

Trouver $\mathbf{u}^\varepsilon \in V^\varepsilon$ telle que

$$b^\varepsilon(\mathbf{u}^\varepsilon, \mathbf{v}^\varepsilon) + c^\varepsilon\left(\frac{\partial \mathbf{u}^\varepsilon}{\partial t}, \mathbf{v}^\varepsilon\right) = \int_{\Omega} \mathbf{f}\mathbf{v}^\varepsilon dx + \int_{\Gamma_l} \mathbf{l}\mathbf{v}^\varepsilon ds \quad \forall \mathbf{v}^\varepsilon \in V^\varepsilon \quad (2.10)$$

où

$$V^\varepsilon = \{\mathbf{v}^\varepsilon \in [H^1(\Omega)]^3, \mathbf{v}^\varepsilon = 0 \text{ sur } \Gamma_u\}$$

et les formes bilinéaires b^ε et c^ε sont définies par

$$b^\varepsilon(\mathbf{u}^\varepsilon, \mathbf{v}^\varepsilon) = \int_{\Omega} b_{ijkh}^\varepsilon \varepsilon_{kh}(\mathbf{u}^\varepsilon) \varepsilon_{ij}(\mathbf{v}^\varepsilon)$$

$$c^\varepsilon(\mathbf{u}^\varepsilon, \mathbf{v}^\varepsilon) = \int_{\Omega} c_{ijkh}^\varepsilon \varepsilon_{kh}(\mathbf{u}^\varepsilon) \varepsilon_{ij}(\mathbf{v}^\varepsilon)$$

Remarque 7. *Le problème (2.10) admet une unique solution Sanchez-Hubert [90]. Aucune des deux formes bilinéaires n'est coercive. A partir des conditions (2.2) et (2.4) il est possible de démontrer que la somme $b^\varepsilon + c^\varepsilon$ est une forme bilinéaire coercive. Les problèmes associés au solide et au fluide sont donc couplés.*

Pour déterminer un problème homogène équivalent à (2.10) on suppose que les coefficients sont Y -périodiques

$$C_{ijkh}^\varepsilon(x) = C_{ijkh}\left(\frac{x}{\varepsilon}\right) = C_{ijkh}(y) \quad (2.11)$$

et on considère \mathbf{u}^ε et \mathbf{v}^ε sous la forme de développements asymptotiques:

$$\mathbf{u}^\varepsilon(x, t) = \mathbf{u}^0(x, t) + \varepsilon \mathbf{u}^1(x, y, t) + \dots$$

et

$$\mathbf{v}^\varepsilon(x) = \mathbf{v}^0(x) + \varepsilon \mathbf{v}^1(x, y) + \dots$$

où $y = \frac{x}{\varepsilon}$ et $\mathbf{u}^I, \mathbf{v}^I$ sont Y -périodiques par rapport à la variable y .

Si l'on note par $V = \{v \in H^1(\Omega), v = 0 \text{ sur } \Gamma_u\}$ et par $V_Y = \{\mathbf{v} \in H_{loc}^1(\Omega), v$ Y -périodique, $\frac{1}{|Y|} \int_Y v dy = 0\}$, alors $u_i^0, v_i^0 \in V$ et $u_i^I, v_i^I \in V \times V_Y (I = 1, 2, \dots)$.

En tenant compte du nouvel opérateur de dérivation

$$\frac{\partial}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} + \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial}{\partial y_i}$$

le problème (2.10) devient

$$\begin{aligned} & \varepsilon^{-2} \left[\int_{\Omega} b_{ijkh} \frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial y_h} \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial y_j} dx + \int_{\Omega} c_{ijkh} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial y_j} dx \right] \\ & \varepsilon^{-1} \left\{ \int_{\Omega} b_{ijkh} \left(\frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial y_j} + \frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial y_h} \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial x_j} \right) dx + \int_{\Omega} c_{ijkh} \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial x_h} \right) \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial y_j} + \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial x_j} \right] dx \right\} \\ & + \varepsilon^0 \left[\int_{\Omega} b_{ijkh} \frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial x_j} dx + \int_{\Omega} c_{ijkh} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^\varepsilon}{\partial x_h} \right) \frac{\partial v_i^\varepsilon}{\partial x_j} dx \right] \\ & = \int_{\Omega} f_i v_i^\varepsilon dx + \int_{\Gamma_l} l_i v_i^\varepsilon ds \quad \forall \mathbf{v}^\varepsilon \in V^\varepsilon \end{aligned} \tag{2.12}$$

En remplaçant \mathbf{u}^ε et \mathbf{v}^ε par les développements asymptotiques et en ordonnant les expressions suivant les puissances de ε , on obtient, en égalant les termes en ε^0 dans (2.10):

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} b_{ijkh} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \left(\frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} + \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} \right) dx + \int_{\Omega} c_{ijkh} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \left(\frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} + \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} \right) dx \\ & = \int_{\Omega} f_i v_i^0 dx + \int_{\Gamma_l} l_i v_i^0 ds \quad \forall v_i^0 \in V, v_i^1 \in V \times V_Y \end{aligned} \tag{2.13}$$

Comme v^1 est arbitraire on peut choisir $v_i^1 = v_i^0(x)$ dans (2.13) et l'on obtient:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} b_{ijkh} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx + \int_{\Omega} c_{ijkh} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\ & = \int_{\Omega} f_i v_i^0 dx + \int_{\Gamma_l} l_i v_i^0 ds \quad \forall v_i^0 \in V \end{aligned} \quad (2.14)$$

Ensuite on soustrait (2.14) de (2.13). Il vient

$$\int_{\Omega} b_{ijkh} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} dx + \int_{\Omega} c_{ijkh} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} dx = 0, \quad \forall v_i^1 \in V \times V_Y \quad (2.15)$$

Le problème (2.15) pourrait être résolu pour $u_i^1 \in V \times V_Y$ si le déplacement u_i^0 était donné.

2.1.2 L'espace de Laplace

Dans le but de faciliter les calculs d'homogénéisation nous allons appliquer aux problèmes (2.14) et (2.15) la transformation de Laplace. Notons alors par U_i^0 et U_i^1 les transformées de Laplace de u_i^0 et u_i^1 prolongées par zéro pour $t < 0$.

Pour tout complexe λ dont la partie réelle vérifie $Re(\lambda) \geq \nu$ où ν est un réel strictement positif

- la transformée de Laplace de (2.14) s'écrit:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} b_{ijkh} \left(\frac{\partial U_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial U_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx + \lambda \int_{\Omega} c_{ijkh} \left(\frac{\partial U_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial U_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\ & - \int_{\Omega} c_{ijkh} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \Big|_{t=0} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx = \frac{1}{\lambda} \int_{\Omega} f_i v_i^0 dx + \frac{1}{\lambda} \int_{\Gamma_l} l_i v_i^0 ds \quad \forall v_i^0 \in V \end{aligned} \quad (2.16)$$

- la transformée de Laplace de (2.15) s'écrit:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} b_{ijkh} \left(\frac{\partial U_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial U_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} dx + \lambda \int_{\Omega} c_{ijkh} \left(\frac{\partial U_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial U_k^1}{\partial y_h} \right) \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} dx \\ & - \int_{\Omega} c_{ijkh} \left(\frac{\partial u_k^0}{\partial x_h} + \frac{\partial u_k^1}{\partial y_h} \right) \Big|_{t=0} \frac{\partial v_i^1}{\partial y_j} dx = 0 \quad \forall v_i^1 \in V \times V_Y. \end{aligned} \quad (2.17)$$

Grace à la linearité du problème (2.17) on peut mettre U^1 sous la forme:

$$U^1(x, y; \lambda) = -\Pi_l^{kh}(y; \lambda) \frac{\partial U_k^0(x; \lambda)}{\partial x_h} - \frac{1}{\lambda} \pi_l^{kh}(y, 0) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \quad (2.18)$$

où Π_l^{kh} sont les transformée de Laplace de π_l^{kh} et vérifient les problèmes variationnels suivants:

$$\begin{aligned} & \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \Pi_l^{kh}(y; \lambda)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \lambda \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial \Pi_l^{kh}(y; \lambda)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \\ &= \int_Y b_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \lambda \int_Y c_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \quad \forall v_i \in V_Y \end{aligned} \quad (2.19)$$

et

$$\int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y; 0)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \lambda \int_Y c_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy = 0 \quad \forall v_i \in V_Y \quad (2.20)$$

Dans l'espace physique, la relation (2.18) devient

$$u^1(x, y, t) = -\pi_l^{kh}(y, t) * \frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} - \pi_l^{kh}(y, 0) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \quad (2.21)$$

où la notation " $f(t) * g(t)$ " désigne le produit de convolution en temps

$$f(t) * g(t) = \int_0^t f(t - \tau) g(\tau) d\tau$$

En remplaçant (2.18) dans (2.14) et en séparant les domaines d'intégration on obtient

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} \left[\frac{1}{|Y|} \int_Y \left(b_{ijkh} - b_{ijlm} \frac{\partial \Pi_l^{kh}(y; \lambda)}{\partial y_m} \right) dy \right] \frac{\partial U_k^0(x)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\ &+ \lambda \int_{\Omega} \left[\frac{1}{|Y|} \int_Y \left(c_{ijkh} - c_{ijlm} \frac{\partial \Pi_l^{kh}(y; \lambda)}{\partial y_m} \right) dy \right] \frac{\partial U_k^0(x)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\ &- \frac{1}{\lambda} \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, 0)}{\partial y_m} dy \right) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\ &= \frac{1}{\lambda} \int_{\Omega} f_i v_i^0 dx + \frac{1}{\lambda} \int_{\Gamma_l} l_i v_i^0 ds \quad \forall v_i^0 \in V \end{aligned} \quad (2.22)$$

2.1.3 Retour à l'espace physique

Nous appliquons la transformée de Laplace inverse \mathcal{L}^{-1} aux problèmes (2.19) et (2.20). On obtient

$$\begin{aligned} & \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} \right) \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \\ &= \delta(t) \int_Y b_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \delta'(t) \int_Y c_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy - \delta(t) \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, 0)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \quad \forall v_i \in V_Y \end{aligned}$$

et

$$0 = \delta(t) \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, 0)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \delta'(t) \int_Y c_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \quad \forall v_i \in V_Y$$

où $\delta(t)$ denote la distribution de Dirac, $\delta'(t)$ étant sa première dérivée ($\mathcal{L}^{-1}(1) = \delta(t)$).

En soustrayant ces deux égalités on obtient

$$\begin{aligned} & \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} \right) \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \\ &= \delta(t) \left[\int_Y b_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy - \int_Y (b_{ijlm} + c_{ijlm}) \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, 0)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \right] \quad \forall v_i \in V_Y \end{aligned} \quad (2.23)$$

Mais la distribution de Dirac s'annule pour $t > 0$, donc le problème (2.23) devient

$$\int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy + \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} \right) \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy = 0 \quad \forall t > 0, v_i \in V_Y \quad (2.24)$$

Pour $t = 0$, la fonction δ prend une "valeur" infinie et afin que l'énergie du corps soit finie le terme multiplié par $\delta(t)$ en (2.23) doit être nul en $t = 0$

$$\int_Y (b_{ijlm} + c_{ijlm}) \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, 0)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy = \int_Y b_{ijkh} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \quad \forall v_i \in V_Y \quad (2.25)$$

Remarque 8. Le problème décrit par (2.24) et (2.25) est appelé problème cellulaire.

L'image par \mathcal{L}^{-1} de (2.16) nous donne le problème homogénéisé (pour $t \geq 0$):

$$\begin{aligned}
 & \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y b_{ijkh} dy \right) \frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & - \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} dy \right) * \frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & + \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y c_{ijkh} dy \right) \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & - \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} dy \right) * \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \quad (2.26) \\
 & - \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y c_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} dy \right) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & - \int_{\Omega} \left(\frac{1}{|Y|} \int_Y b_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, 0)}{\partial y_m} dy \right) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & = \int_{\Omega} f_i v_i^0 dx + \int_{\Gamma_l} l_i v_i^0 ds \quad \forall v_i^0 \in V
 \end{aligned}$$

soit

$$\begin{aligned}
 & \int_{\Omega} b_{ijkh}^H \frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx - \int_{\Omega} g_{ijkh}^{bH}(0) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & - \int_{\Omega} g_{ijkh}^{bH}(t) * \frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx + \int_{\Omega} c_{ijkh}^H \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \quad (2.27) \\
 & - \int_{\Omega} g_{ijkh}^{cH}(t) \frac{\partial u_k^0(x, 0)}{\partial x_h} \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx - \int_{\Omega} g_{ijkh}^{cH}(t) * \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k^0(x, t)}{\partial x_h} \right) \frac{\partial v_i^0}{\partial x_j} dx \\
 & = \int_{\Omega} f_i v_i^0 dx + \int_{\Gamma_l} l_i v_i^0 ds \quad \forall v_i^0 \in V
 \end{aligned}$$

où

$$b_{ijkh}^H = \frac{1}{|Y|} \int_{Y_s} C_{ijkh} dy + c^2 \rho_f \delta_{ij} \delta_{kh} \frac{|Y_f|}{|Y|} \quad (2.28)$$

$$c_{ijkh}^H = 2\mu(\delta_{ik} \delta_{jh} - \frac{1}{3} \delta_{ij} \delta_{kh}) \frac{|Y_f|}{|Y|} \quad (2.29)$$

$$g_{ijkh}^{bH}(t) = \frac{1}{|Y|} \int_{Y_s} C_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} dy + \frac{1}{|Y|} \int_{Y_f} c^2 \rho_f \delta_{ij} \delta_{lm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} dy \quad (2.30)$$

$$g_{ijkh}^{cH}(t) = \frac{1}{|Y|} \int_{Y_f} 2\mu(\delta_{il} \delta_{jm} - \frac{1}{3} \delta_{ij} \delta_{lm}) \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t)}{\partial y_m} dy \quad (2.31)$$

En renotant \mathbf{u}^0 par \mathbf{u} , on observe que la loi de comportement homogénéisée est donnée par

$$\begin{aligned} \sigma_{ij}^H &= b_{ijkh}^H \frac{\partial u_k(x, t)}{\partial x_h} - g_{ijkh}^{bH}(0) \frac{\partial u_k(x, 0)}{\partial x_h} - g_{ijkh}^{bH}(t) * \frac{\partial u_k(x, t)}{\partial x_h} \\ &+ c_{ijkh}^H \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k(x, t)}{\partial x_h} \right) - g_{ijkh}^{cH}(t) \frac{\partial u_k(x, 0)}{\partial x_h} - g_{ijkh}^{cH}(t) * \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_k(x, t)}{\partial x_h} \right) \end{aligned} \quad (2.32)$$

donc le milieu diphasique considéré a le comportement macroscopique d'un matériau viscoélastique (voir Tschoegl [101]). On peut mettre le problème homogénéisé sous la forme:

$$\begin{cases} \frac{\partial \sigma_{ij}^H}{\partial x_j} + f_i = 0 & \text{dans } \Omega \times (0, T) \\ u_i = u_i^* & \text{sur } \Gamma_u \times (0, T) \\ \sigma_{ij}^H n_j = l_i & \text{sur } \Gamma_l \times (0, T) \end{cases}$$

Par ailleurs \mathbf{u} vérifie les conditions initiales:

$$\mathbf{u}(x, 0) = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}(x, 0) = 0$$

2.2 Résultats numériques

On observe que les coefficients homogénéisés b_{ijkh}^H dépendent seulement des propriétés physiques de la phase solide, de la phase fluide et de la géométrie de la cellule de base Y . Les coefficients homogénéisés c_{ijkh}^H dépendent seulement des propriétés physiques de la phase fluide et de la géométrie de la cellule. Par contre pour déterminer les coefficients homogénéisés décrits par les relations (2.30) et (2.31) on doit trouver les fonctions d'influence π^{kh} qui vérifient le problème cellulaire (2.24) – (2.25).

Pour résoudre les problèmes (2.24) et (2.25) on utilise les logiciels Comsol et Matlab. On commence par la résolution du problème (2.25). Une fois que nous avons trouvés les fonctions $\pi^{kh}(y, 0)$ on considère l'approximation par différences finies en temps du problème (2.24). On partage l'intervalle d'étude $[0, T]$ en M intervalles de longueur $k = \Delta t = \frac{T}{M}$ et on pose $t_n = n\Delta t$. Alors

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t_n)}{\partial y_m} \right) \simeq \frac{\frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t_n)}{\partial y_m} - \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t_{n-1})}{\partial y_m}}{\Delta t}$$

et le problème (2.24) s'écrit:

$$\int_Y (b_{ijlm} + \frac{1}{\Delta t} c_{ijlm}) \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t_n)}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy = \int_Y \frac{1}{\Delta t} c_{ijlm} \frac{\partial \pi_l^{kh}(y, t_{n-1})}{\partial y_m} \frac{\partial v_i}{\partial y_j} dy \quad (2.33)$$

Les fonctions d'influence étant déterminées, on utilise Matlab pour trouver les coefficients g_{ijkh}^{bH} et g_{ijkh}^{cH} . Dans nos simulations les coefficients élastiques C_{ijkh} et la viscosité du fluide ont les mêmes valeurs en tout point y de la partie solide Y_s respectivement de la partie fluide Y_f .

Nous choisissons la cellule de base Y (voir Figure 2.1) de telle sorte que sa composition comprenne 34 % de solide et 66 % de fluide (en volume). Cette cellule a pour dimensions $13 \times 6 \times 23$ l'unité étant le nanomètre.

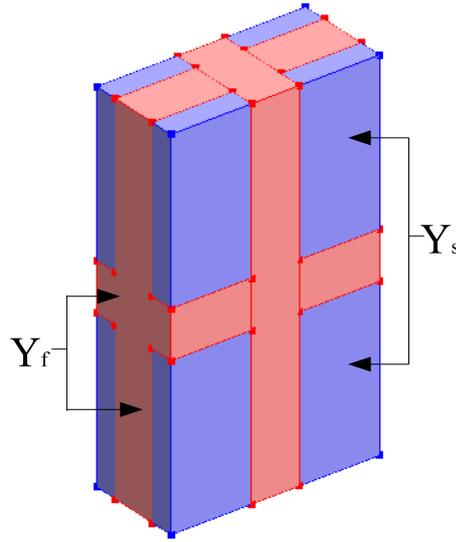


Figure 2.1: Cellule de base $Y = Y_s \cup Y_f$

Dans ce cas précis, les coefficients homogénéisés b_{ijkh}^H et c_{ijkh}^H sont donnés par

$$b_{ijkh}^H = \begin{pmatrix} 47,029 \cdot 10^9 & 15,725 \cdot 10^9 & 15,725 \cdot 10^9 & 0 & 0 & 0 \\ 15,725 \cdot 10^9 & 47,029 \cdot 10^9 & 15,725 \cdot 10^9 & 0 & 0 & 0 \\ 15,725 \cdot 10^9 & 15,725 \cdot 10^9 & 47,029 \cdot 10^9 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 15,652 \cdot 10^9 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 15,652 \cdot 10^9 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 15,652 \cdot 10^9 \end{pmatrix}$$

respectivement

$$c_{ijkh}^H = \begin{pmatrix} 0,0311 & -0,0155 & -0,0155 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0155 & 0,0311 & -0,0155 & 0 & 0 & 0 \\ -0,0155 & -0,0155 & 0,0311 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,0466 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,0466 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0,0466 \end{pmatrix}$$

A titre d'exemple on présente sur la Figure 2.2 les valeurs des coefficients g_{1111}^{bH} et g_{1111}^{cH} pour trois pas de temps $t_0 = 0$ s, $t_1 = 0,1$ s et $t_2 = 0,2$ s. On observe la décroissance de ces coefficients avec le temps.

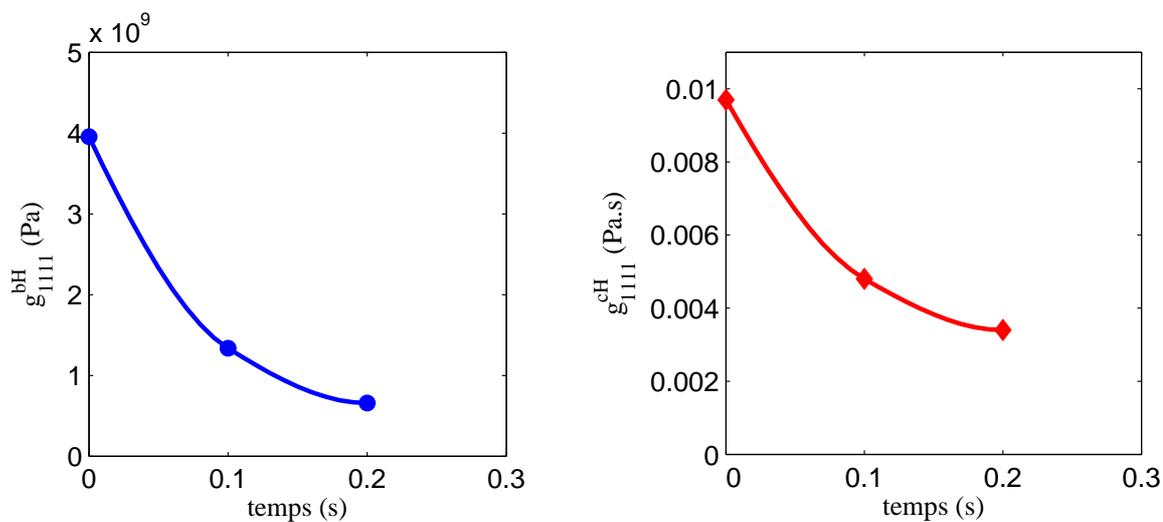


Figure 2.2: Décroissance en temps pour deux coefficients homogénéisés

2.3 Conclusions

Le processus d'homogénéisation vers lequel nous nous sommes dirigés a été mené à terme, malgré des expressions compliqués. Les résultats numériques sont conformes à ce que l'on attend. La méthode développée est complexe et relativement fastidieuse, ce qui peut entraîner facilement des erreurs.

Dans les simulations numériques que nous avons faites la géométrie des cristaux d'hydroxyapatite est parfaitement parallélépipédique. Ce point de vue est idéalisé par rapport à l'architecture réelle. Nous nous sommes aperçus que la géométrie des constituants avait une forte influence sur les résultats. Nous n'avons pas poursuivi plus avant les test numériques.

3. Étude du comportement du fluide au niveau macroscopique

Les éléments que nous avons à notre disposition nous permettent de modéliser l'os cortical comme un matériau poroélastique. Un tel matériau comprend un matériau solide (souvent appelé matrice) de nature élastique et un ensemble de pores remplis de fluide. Si l'on se place à l'échelle macroscopique, ces pores (canaux de Havers, de Volkmann et canalicules) sont interconnectés. Par contre, à l'échelle ostéonale, ces pores (canalicules) ne sont pas forcément interconnectés. A l'échelle lamellaire, ces pores sont constitués par les interstices entre les cristaux d'Hap et si certains d'entre eux sont interconnectés, il peut arriver de trouver des pores "isolés" dont l'apparition relève d'une juxtaposition imparfaite de plusieurs cristaux d'Hap.

3.1 Historique

Il existe trois approches majeures pour modéliser la poroélasticité.

Les origines de la première approche, dite de milieu équivalent, résident dans la mécanique des solides. Cette approche apparaît sous une forme primaire dans le travail de Biot [13] et gagne en complexité avec le temps et avec les travaux de Nur et Byerlee [73], Rice et Cleary [88], Carroll [19], Rudnicki [89], Thompson et Willis [100]. Un volume, de petite taille, du milieu poreux est utilisé pour obtenir les équations d'état du solide saturé par le fluide. Ces équations sont supposées valables pour un point dans le continuum. Cette première approche a ensuite évolué vers l'approche volume élémentaire représentatif (VER) utilisée actuellement pour les matériaux composites. La longueur du VER est supposée beaucoup plus grande que celle de la microstructure voire les pores. C'est par rapport à cette longueur que la microstructure est moyennée dans le processus de formation du modèle continu. La poroélasticité de Biot est consistante avec la notion de VER même si la terminologie n'existait pas quand cette théorie a été formulée.

La deuxième approche se base aussi sur la représentation du milieu sous forme de deux phases : une matrice solide déformable et un fluide saturant l'espace interstitiel. Contrairement à la première approche qui respecte la géométrie microscopique de chacune de ces phases, cette seconde approche privilégie une vision macroscopique en

postulant l'existence de chaque phase en chaque point de l'espace Coussy [23]. Ainsi, à tout point de l'espace, on associe des caractéristiques physiques de la matrice solide et des caractéristiques physiques du fluide. Cette façon de procéder est basée sur le fait que la déformation essentiellement observable est celle de la matrice solide et qu'elle est donc privilégiée dans la description du milieu poreux. La déformation et la cinématique de cette phase sont donc décrites comme pour les milieux continus à une seule phase. L'aspect poreux est pris en compte par l'ajout d'équations caractérisant le mouvement du fluide. Sur le plan pratique, cela revient à résoudre deux problèmes distincts (un pour la matrice solide et l'autre pour le mouvement du fluide) mais couplés. La condition de couplage relie le mouvement du fluide à la variation de volume des pores. L'étude que nous allons développer ci-après s'inscrit dans cette deuxième approche.

La troisième approche majeure est due à Burridge et Keller [18]. Comme la première, elle introduit une échelle microscopique pour laquelle elle considère l'existence d'une cellule de base dont la duplication géométrique permet la reconstruction du domaine tout entier. Ces auteurs ont reformulé de manière dynamique le même système d'équations en utilisant une méthode d'homogénéisation à deux échelles; pour cela, ils s'inspirent de la formulation développée par Bensoussan et al. [11]. Ainsi, avec les caractéristiques existant dans la cellule de base pour la matrice solide et pour le fluide, ils obtiennent une loi de comportement poroélastique homogénéisée.

Ces trois approches se distinguent par deux points fondamentaux : la nature du point (monophasique dans la première et biphasique dans les deux autres) et le formalisme du moyennage (effectif avec un VER, intrinsèque dans la seconde et homogénéisé dans la dernière).

3.2 Problématique physique

Le seul phénomène physique qui est pris en compte pour modéliser le comportement mécanique du fémur entier est la poroélasticité avec une loi de comportement linéairement élastique pour la structure et une loi de Darcy pour le comportement du fluide. Il est nécessaire d'ajouter une condition de couplage entre la matrice solide et la phase fluide. On impose alors un terme source apparaissant dans l'équation de Darcy qui est lié à la déformation de la structure et on modélise l'action du fluide sur la structure par un gradient de pression.

Dans une première simulation 3D du fémur global, on constate un écoulement horizontal du fluide à mi-diaphyse. La notion de condition limite sur la face interne du cortical est donc remise en cause. On préfère introduire la modélisation de la moelle osseuse. Pour cela on détaille une analyse spécifique sur ses propriétés (perméabilité de la moelle, viscosité du fluide) et on cherche la position de points dans l'os cortical telle que l'influence de la modélisation de la moelle osseuse y soit faible.

Les conditions aux limites considérées concernent d'une part la condition d'ancrage (déplacements nuls) à la base du fémur et un chargement de nature physiologique sur la

tête fémorale. Par nature physiologique il faut comprendre une répartition de charges sur la partie supérieure de la tête fémorale pour laquelle la résultante est orientée de 16° par rapport à la verticale. Dans les simulations numériques réalisées, cette résultante dépend du temps. Elle est linéaire par morceaux: nulle aux instants $t = 0 \text{ s}$ et $t = 1 \text{ s}$ et valant 1000 N à l'instant $t = 0,5 \text{ s}$.

3.2.1 Considérations géométriques

Le fémur est un os long qui forme à lui seul le squelette de la cuisse. Il est constitué d'un tronçon tubulaire appelée diaphyse et de deux extrémités plus larges et arrondies dénommée épiphyses (Figure 3.1). La diaphyse est essentiellement composée d'os cortical alors que l'épiphyse est composée d'os spongieux entouré d'une couche d'os cortical. A l'intérieur de la diaphyse on retrouve le canal médullaire qui contient la moelle osseuse jaune. L'enveloppe externe de l'os cortical est appelée périoste et l'enveloppe interne de l'os cortical est dénommée endoste.

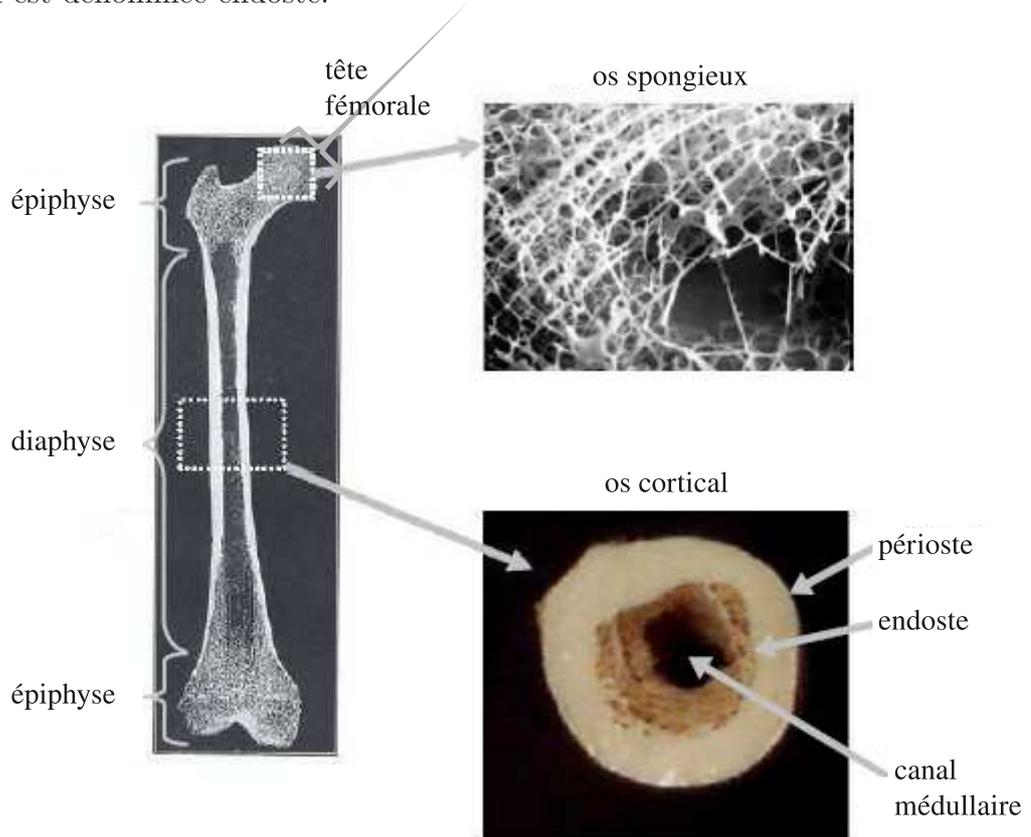


Figure 3.1: Structure du fémur: os cortical et os spongieux (Bossy [14])

Dans ce qui suit on considère que le domaine fémoral est constitué de trois domaines géométriques : l'enveloppe corticale Ω^{Cort} , le tissu spongieux (ou trabéculaire) Ω^{Sp} et la moelle osseuse Ω^M .

3.2.2 Modélisation mathématique

Le modèle mathématique que nous proposons s'appuie sur la théorie de la poroélasticité. Par la suite nous utilisons la convention de sommation d'Einstein pour les indices répétés et nous adoptons les notations suivantes:

- σ le tenseur des contraintes dans la matrice solide de $\Omega = \Omega^{Cort} \cup \Omega^{Sp} \cup \Omega^M$,
- u le vecteur déplacement d'un point de la matrice solide de Ω ,
- v, p les champs vitesse et pression du fluide,
- η la viscosité dynamique du fluide,
- K le tenseur de perméabilité intrinsèque de Ω ,
- C le tenseur d'élasticité du milieu solide occupant Ω ,
- n le vecteur normal extérieur à Ω ,
- ρ_s (respectivement ρ_f) la densité de la matrice solide (respectivement la densité du fluide),
- g le vecteur accélération gravitationnelle de composantes $(0, 0, -g_3)$ où $g_3 = 9,81 \text{ m/s}^2$

De plus, on définit classiquement les entités suivantes :

- le tenseur de déformations de composantes

$$\varepsilon_{kh} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_k}{\partial x_h} + \frac{\partial u_h}{\partial x_k} \right) \quad (3.1)$$

- le tenseur des contraintes de composantes

$$\sigma_{ij} = C_{ijkh} \varepsilon_{kh} \quad (3.2)$$

- la vitesse de filtration du fluide (loi de Darcy)

$$v_i = -\frac{1}{\eta} K_{ij} \left(\frac{\partial p}{\partial x_j} - \rho_f g_j \right) \quad (3.3)$$

- le niveau piézométrique (la charge hydraulique)

$$H = \frac{p}{\rho_f g_3} + x_3 \quad (3.4)$$

Remarque 9. La loi de Darcy (3.3) est applicable car d'une part le milieu considéré est continu, homogène par morceaux, anisotrope et d'autre part car K est un tenseur. Dans nos simulations, seule la partie corticale sera anisotrope. L'os trabéculaire et la moelle seront modélisés comme des milieux isotropes.

Remarque 10. *L'utilisation de la variable H donnée par (3.4) dans l'équation de Darcy conduit à une loi plus simple dont l'expression ressemble à la loi initiale trouvée par Darcy (1856):*

$$v_i = -\frac{\rho_f g_3}{\eta} K_{ij} \frac{\partial H}{\partial x_j} \quad (3.5)$$

Cette équation exprime le fait que c'est le niveau piézométrique qui détermine le sens de l'écoulement et pas la pression intrinsèque.

Le problème physique que nous venons de décrire et qui correspond à la modélisation du comportement mécanique poroélastique du fémur se formalise mathématiquement comme suit par (pour $t \in (0, T)$) :

- une équation d'état exprimant la conservation de la quantité de fluide

$$S \frac{\partial H}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(-\frac{\rho_f g_3}{\eta} K_{ij} \frac{\partial H}{\partial x_j} \right) = Q_s \quad \text{dans } \Omega \times (0, T) \quad (3.6)$$

- une équation d'état exprimant l'équilibre dans le solide élastique, prenant en compte la gravité

$$\rho_s \frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2} - \frac{\partial}{\partial x_j} (\sigma_{ij}) = -\rho_s g_i + F_i \quad \text{dans } \Omega \times (0, T) \quad (3.7)$$

- des conditions de couplages exprimant

- l'action de la déformation de la structure sur le fluide

$$Q_s = -\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_i} \right) \quad (3.8)$$

- l'action du fluide sur la structure

$$F_i = \rho_f g_i \frac{\partial H}{\partial x_i} - \rho_f g_i \quad (3.9)$$

- des conditions aux limites

- sur le niveau piézométrique en haut et en bas du fémur

$$\begin{cases} H = H_{haut} \\ H = H_{bas} \end{cases}$$

- sur la valeur de la résultante du chargement décrite précédemment

- sur la fixation du fémur à sa base

$$u(x, t) = 0 \quad (3.10)$$

– sur le vecteur des contraintes et le flux de fluide sur les autres bords du fémur

$$\begin{cases} \sigma_{ij}n_j & = 0 \\ \left(\frac{\rho_f g_3}{\eta} K_{ij} \frac{\partial H}{\partial x_j} \right) n_i & = 0 \end{cases} \quad (3.11)$$

• des conditions initiales sur les déplacements du solide et le niveau piézométrique

$$\begin{cases} u(x, t = 0) & = 0 \\ \frac{\partial u}{\partial t}(x, t = 0) & = 0 \\ H(x, t = 0) & = \Theta(H_{bas}, H_{haut}) \end{cases} \quad (3.12)$$

où Θ est une fonction linéaire.

Remarque 11. *Le terme S apparaissant dans l'équation (3.6) est fonction des compressibilités de la matrice solide et du fluide. Ces dernières sont suffisamment petites (10^{-9} voir $10^{-10} m^{-1}$) pour que le terme $S \frac{\partial H}{\partial t}$ soit négligé.*

Remarque 12. *Les résultats numériques qui seront présentés par la suite sont relevés à l'instant $t = 0,5$ s donc pour $\|F^{ext}\| = 1000$.*

3.2.3 Difficultés

Nous souhaitons développer une analyse par éléments finis du problème formalisé ci-dessus. Pour cela, il faut avoir des valeurs numériques pour les différents paramètres. Si cela est relativement facile pour les caractéristiques physiques (tenseurs élastique et de perméabilité) du cortical car elles peuvent être obtenues avec le code SiNuPrOs, il n'en est pas de même pour d'autres paramètres. Plus précisément, les premiers résultats montrent que nos simulations sont sensibles à plusieurs paramètres dont la localisation dans l'os, la viscosité du fluide, l'épaisseur de la paroi du cortical et surtout la modélisation de la moelle osseuse. En effet, il s'avère indispensable d'affiner la modélisation de la moelle osseuse car la perméabilité de cette dernière a une forte influence sur l'écoulement dans la partie corticale.

La validation du modèle SiNuPrOs est en cours et se développe en deux phases. La première concerne les développements réalisés avant cette étude et se déroule en collaboration avec l'Institut Rizzoli à Bologne. Elle traite pour l'instant la partie diaphysaire d'un fémur. Les chercheurs italiens nous fournissent des données géométriques et des caractéristiques élastiques d'échantillons prélevés à plusieurs niveaux et sur chaque face de la diaphyse. Les valeurs des paramètres de SiNuPrOs qui ne sont pas déterminées expérimentalement sont obtenues lors d'une phase de calage avec les seules données du plan médian de la diaphyse. Les résultats théoriques obtenus pour les autres échantillons montrent une bonne corrélation avec les observations expérimentales.

La seconde phase concerne les aspects fluides. La validation n'a été réalisée qu'à partir de données bibliographiques qui sont d'ailleurs peu nombreuses.

Il est donc important de pouvoir définir un ensemble de valeurs physiquement plausibles et physiologiquement acceptables avant de faire une étude définitive.

3.3 Analyse comparative

Nous effectuons une analyse comparative en étudiant l'effet de chacun de ces paramètres (perméabilité de la moelle osseuse, viscosité du fluide et épaisseur de la paroi de l'os cortical) en fonction de la localisation dans l'os.

3.3.1 Descriptif

Nous nous intéresserons essentiellement aux résultats obtenus à mi-diaphyse. Nous considérons à cet effet 4 points de référence situés sur chacune des faces :

- antérieure: (-0,011; 0; 0,17)
- médiale: (0; -0,011; 0,17)
- postérieure: (0,011; 0; 0,17)
- latérale: (0; 0,011; 0,17)

	Unité	Anterieur	Medial	Posterieur	Lateral
C_{11}	<i>GPa</i>	10,00	17,08	9,21	15,91
C_{12}	—	3,80	5,96	3,68	5,32
C_{13}	—	4,36	6,54	4,10	6,79
C_{22}	—	10,00	17,08	9,21	15,91
C_{23}	—	4,36	6,54	4,10	6,79
C_{33}	—	16,63	25,47	15,27	23,89
C_{44}	—	3,94	6,56	3,54	6,21
C_{55}	—	3,94	6,56	3,54	6,21
C_{66}	—	3,14	5,84	2,79	5,54

Table 3.1: Coefficients élastiques de l'os cortical à mi-diaphyse

Pour cette zone, les valeurs des coefficients élastiques de l'os cortical obtenus par SiNuPrOs sont données dans le tableau 3.1. Ces valeurs sont en accord avec les valeurs expérimentales mesurées par les chercheurs de l'Institut Rizzoli, Italie.

Les caractéristiques de l'os trabéculaire sont définies par un module d'Young égal à 2,005 *GPa* et un coefficient de Poisson égal à 0,269 (Follet [34]). La densité de la matrice solide est de 2 430 kg/m^3 pour l'os cortical respectivement de 1 800 kg/m^3 pour l'os spongieux et de 1 000 kg/m^3 pour la moelle osseuse. Dans chaque sous-domaine on considère que le fluide a une densité de 1 000 kg/m^3 .

Le problème décrit par (3.6)-(3.12) est résolu via Comsol par une méthode directe sur PC avec processeur Intel Core Duo, 2 GHz avec une mémoire vive de 2 Go, en 620 secondes (7 596 éléments, 49 612 degrés de liberté).

3.3.2 Etude des variations de la perméabilité de la moelle osseuse

Dans cette section on analyse les variations de la pression et des vitesses (transverse et longitudinale) du fluide pour des valeurs de la perméabilité K de Ω^M (la moelle osseuse) comprises entre 10^{-10} et $10^{-7} m^2$.

Vu que nous faisons varier la perméabilité, l'échelle la plus adaptée est l'échelle logarithmique et sur la Figure 3.2 on présente l'évolution de la pression en fonction du logarithme de cette perméabilité pour plusieurs viscosités du fluide. On constate que pour des perméabilités faibles (10^{-10} et $10^{-9} m^2$) il n'y a pas de différences notables; elles n'apparaissent que pour des perméabilités importantes (10^{-8} et $10^{-7} m^2$). Ces résultats sont présentés pour chacune des quatre faces. On note l'allure similaire des pressions sur les faces antérieure et latérale.

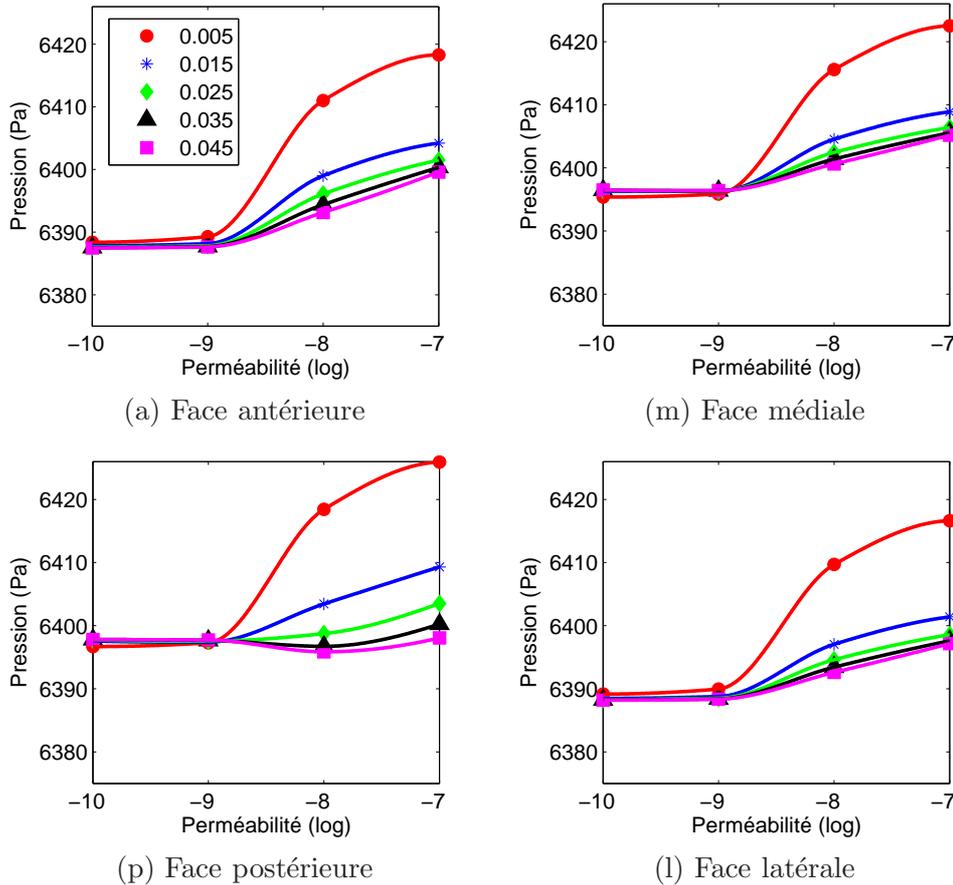


Figure 3.2: Pression en fonction de la perméabilité pour plusieurs viscosités.

Dans le cas où l'on considère une viscosité proche de la viscosité du sang ($0,035 Pa \cdot s$) on constate la spécificité de chaque face (Figure 3.3). Cependant on observe que les faces médiale et postérieure ont des comportements voisins ainsi que les faces antérieure et latérale (pour des perméabilités inférieures ou égales à $10^{-9} m^2$).

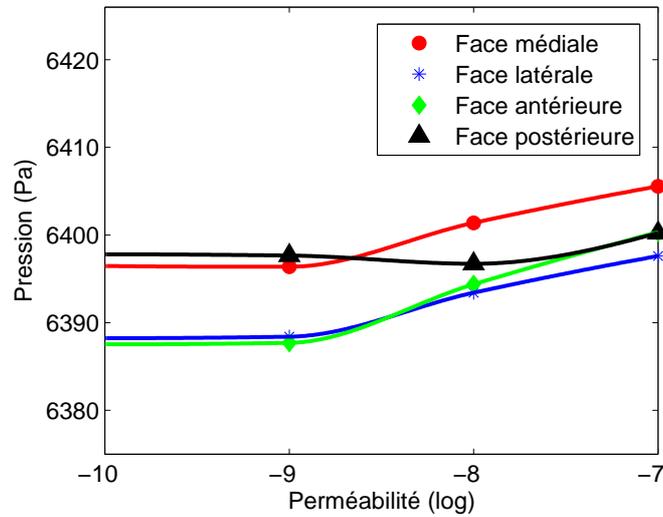


Figure 3.3: Pression en fonction de la perméabilité pour une viscosité de $0,035 \text{ Pa} \cdot \text{s}$

En ce qui concerne les effets de la perméabilité sur la vitesse longitudinale nous observons un comportement similaire pour toutes les faces (Figure 3.4). Une viscosité faible est associée à des vitesses plus grandes (en norme).

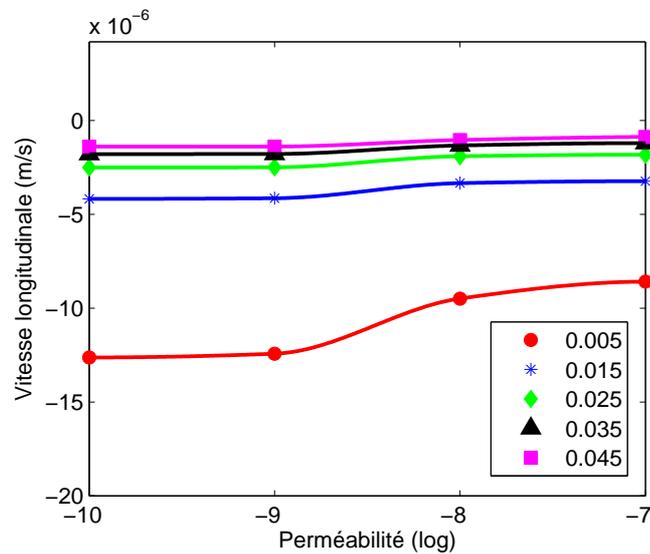


Figure 3.4: Vitesse longitudinale en fonction de la perméabilité

Les vitesses transverses sont quasiment constantes pour des perméabilités inférieures à 10^{-9} m^2 pour toutes les valeurs de viscosité considérées. Il en est de même pour des perméabilités supérieures à 10^{-9} m^2 mais pour des viscosités supérieures à $0,020 \text{ Pa} \cdot \text{s}$. Pour des valeurs de viscosité plus petites on remarque la similitude des faces antérieure et médiale (Figure 3.5 (a) et (m)) et des faces postérieure et latérale respectivement (Figure 3.5 (p) et (l)). Si on regarde leur normes, les vitesses transverses sont très

faibles (en moyenne il y a une division par 10 par rapport au vitesses longitudinales).

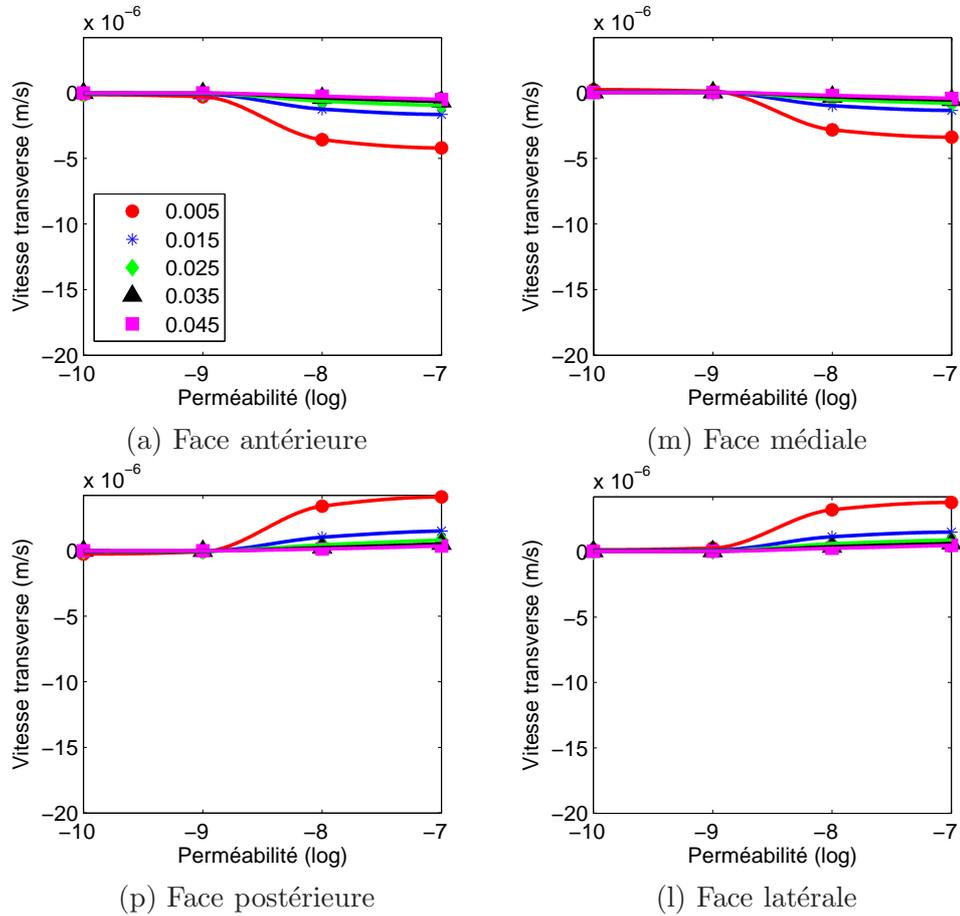


Figure 3.5: Vitesse transverse en fonction de la perméabilité pour plusieurs viscosités.

Pour une valeur de viscosité du fluide proche de celle de sang, l'influence de la perméabilité est négligeable pour les vitesses longitudinales (Figure 3.6 (VL)). Il y en est de même pour les vitesses transverses si la perméabilité est inférieure à $10^{-9} m^2$, sinon on voit une différence apparaitre entre les faces antérieure-médiale et postérieure-latérale respectivement (Figure 3.6 (VT)).

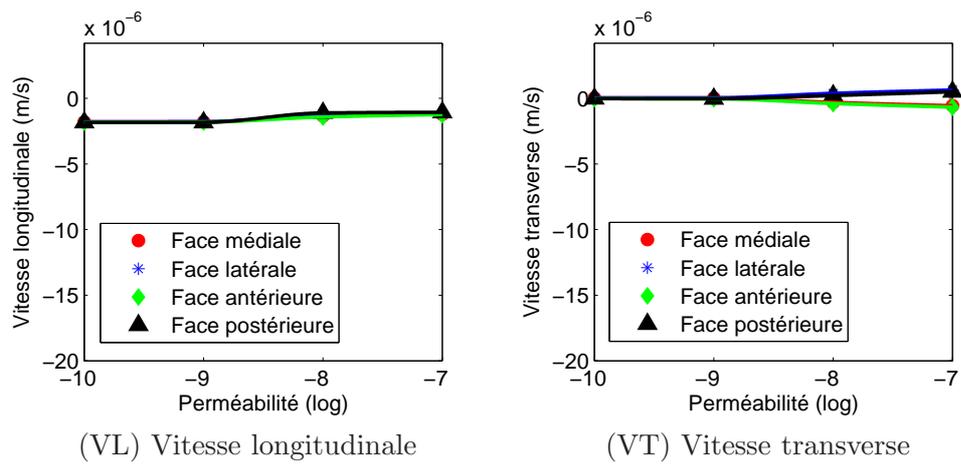


Figure 3.6: Vitesse en fonction de la perméabilité pour une viscosité de $0,035 \text{ Pa} \cdot \text{s}$.

3.3.3 Etude des variations de la viscosité du fluide

Dans ce qui suit on va faire varier la viscosité dynamique η du fluide entre 0,005 et 0,045 $Pa \cdot s$ dans le but d'observer l'influence de ce paramètre sur la pression et les vitesses (longitudinale et transverse) du fluide.

Sur la Figure 3.7 sont présentés les variations de la pression en fonction de la viscosité pour chacune des quatre faces et pour des perméabilités différentes. On constate que pour une viscosité inférieure à 0,020 $Pa \cdot s$ on a un effet significatif. Indépendamment des faces la pression varie de la même manière pour des perméabilités inférieures à $10^{-9} m^2$ tandis qu'un écart d'environ 6 Pa peut être observé pour les autres valeurs de perméabilité.

Pour des perméabilités de $10^{-7} m^2$ et $10^{-8} m^2$, les résultats obtenus ne sont pas acceptables physiquement. Nous ne retenons pas ces valeurs pour la simulation globale du fémur.

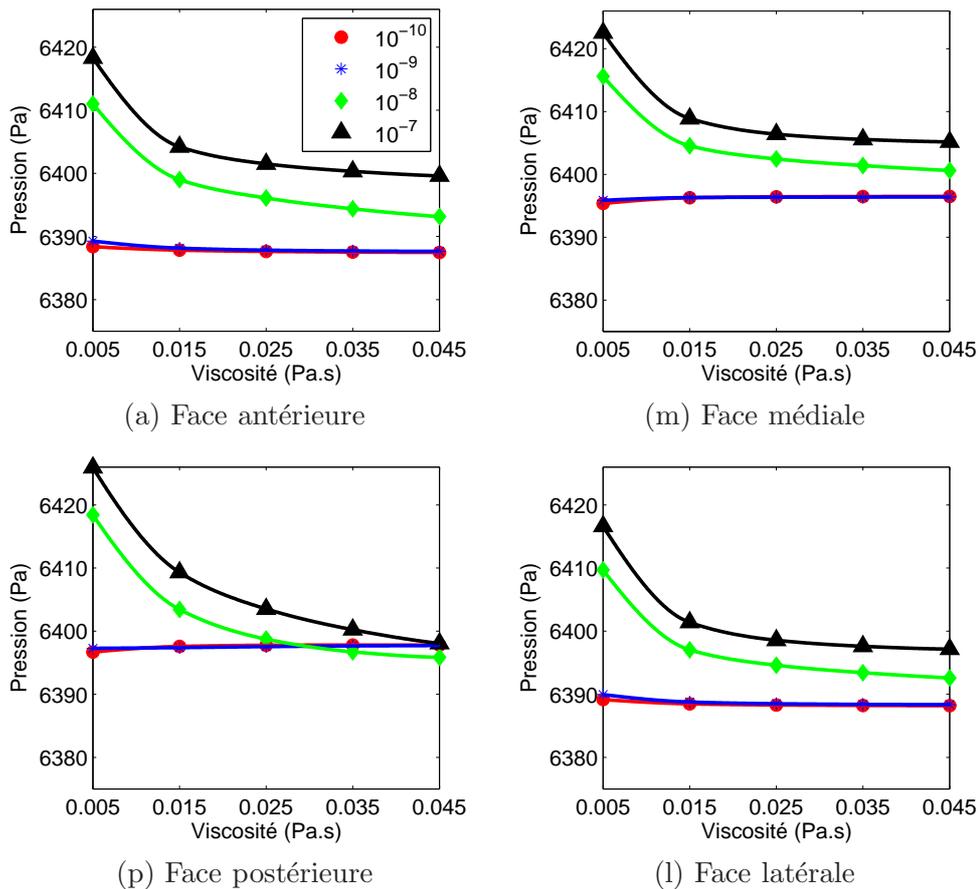


Figure 3.7: Pression en fonction de la viscosité pour plusieurs perméabilités.

Dans le cas où l'on considère une perméabilité de $10^{-9} m^2$ on remarque le comportement voisin des faces antérieure et latérale et des faces médiale et postérieure respectivement (Figure 3.8). On retrouve l'écart d'environ 6 Pa mentionné ci-dessus.

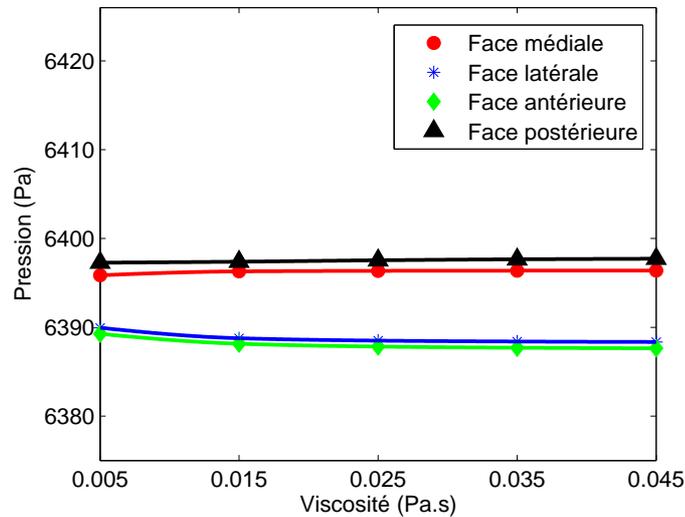


Figure 3.8: Pression en fonction de la viscosité pour une perméabilité de $10^{-9} m^2$

Comme le montre la Figure 3.9 la vitesse longitudinale à des apparences très proches pour chaque face. Notons que cette vitesse est presque constante pour des valeurs de viscosité supérieures à $0,020 Pa \cdot s$.

En ce qui concerne l'effet de la viscosité sur la vitesse transverse on observe aussi des différences pour des valeurs inférieures à la valeur seuil $0,020 Pa \cdot s$. Cette vitesse varie de la même manière pour les faces antérieure et médiale et pour les faces postérieure et latérale respectivement (Figure 3.10). Elle est presque constante pour des perméabilités inférieures à 10^{-9} et de signes contraires pour les faces antérieure et postérieure.

Pour une perméabilité $K = 10^{-9} m^2$ de la moelle osseuse, la localisation dans l'os n'influence pas la vitesse longitudinale (Figure 3.11 (VL)). Des petites variations peuvent être observées sur la vitesse transverse quand la viscosité est inférieure à $0,020 Pa \cdot s$ (Figure 3.11 (VT)).

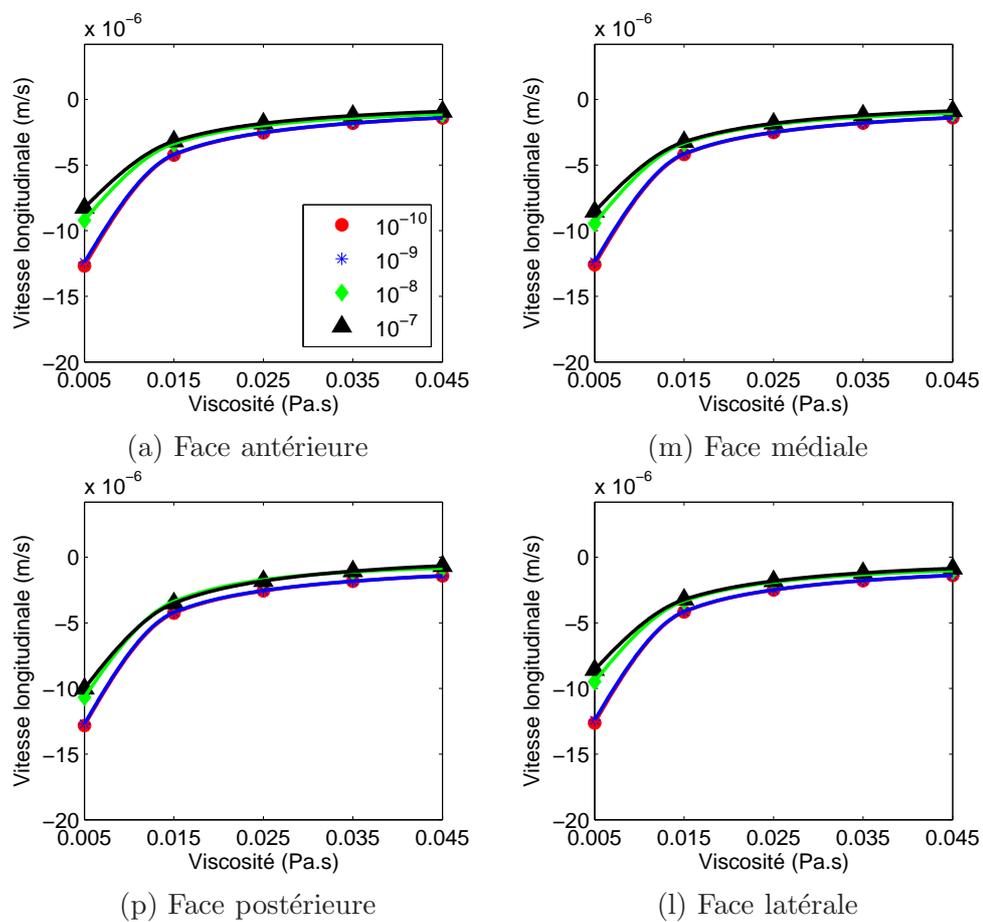


Figure 3.9: Vitesse longitudinale en fonction de la viscosité pour plusieurs perméabilités.

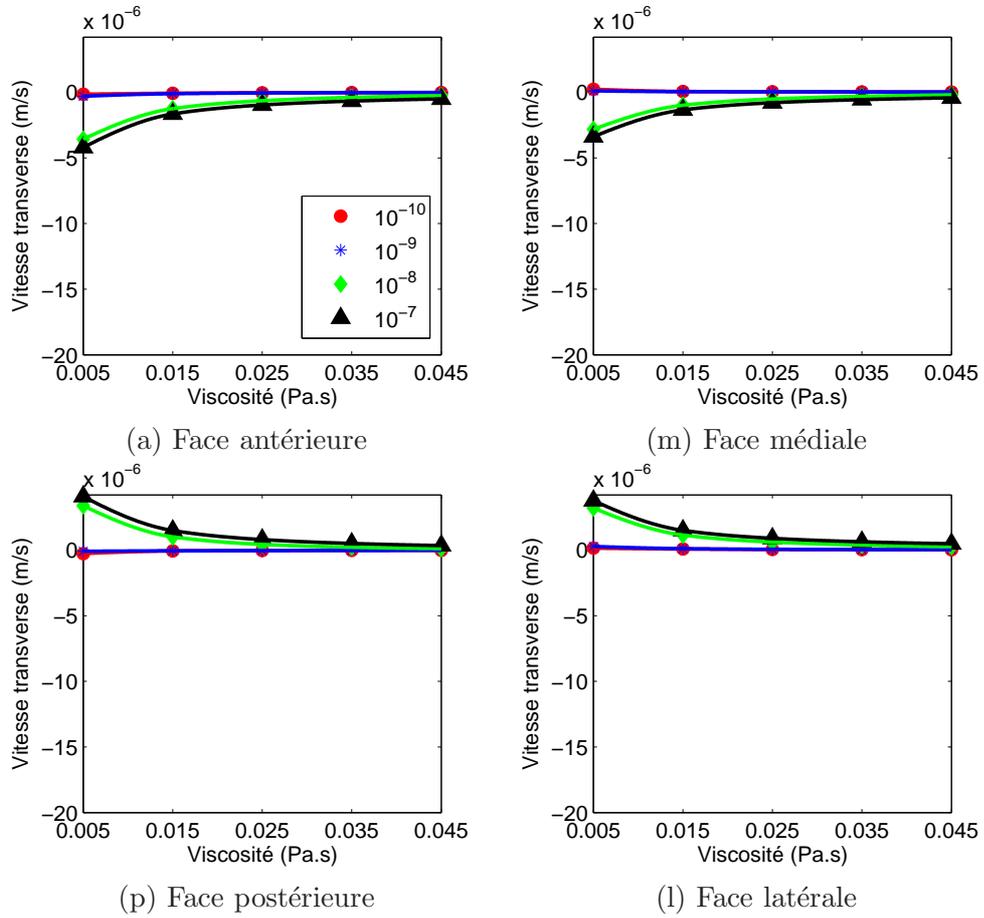


Figure 3.10: Vitesse transverse en fonction de la viscosité pour plusieurs perméabilités.

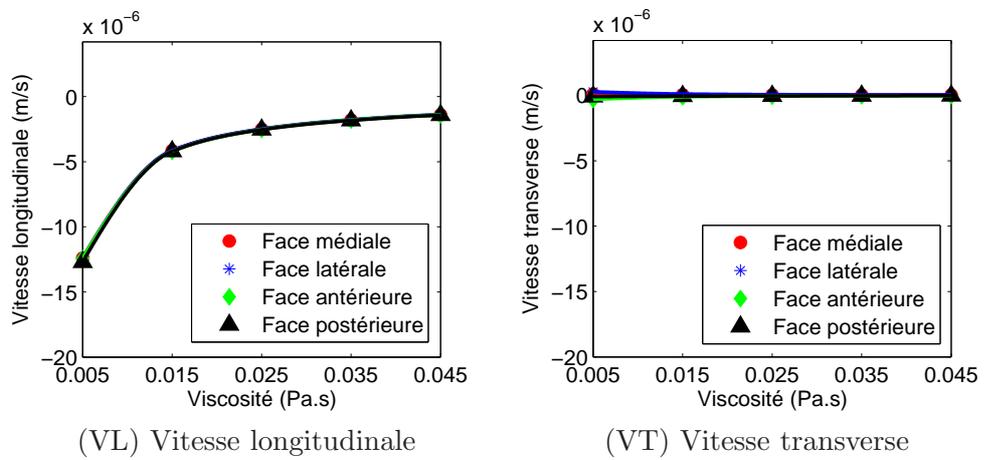


Figure 3.11: Vitesse en fonction de la viscosité pour une perméabilité de $10^{-9} m^2$.

3.3.4 Etude des variations de l'épaisseur de la paroi corticale du fémur

On poursuit l'analyse comparative et on s'intéresse à l'effet que l'épaisseur du cortical à mi-diaphyse peut avoir sur la pression et les vitesses (longitudinale et transverse) du fluide. Dans la suite on notera e l'épaisseur de la paroi corticale du fémur. On considère deux cas différents: celui où l'épaisseur du cortical est de 3 mm et celui où l'épaisseur du cortical est de 6 mm . On constate que le paramètre majeur est la distance du point d'observation au canal médullaire; on note d cette distance. Dans un premier cas d'observation, on se place à une distance de $1,5\text{ mm}$ de ce canal. Dans un deuxième cas, le point d'observation est situé à $0,5\text{ mm}$ du bord extérieur du fémur c'est à dire à une distance $d = 2,5\text{ mm}$ dans le cas où $e = 3\text{ mm}$ et à une distance $d = 5,5\text{ mm}$ dans le cas où $e = 6\text{ mm}$.

Pour une viscosité de $0,005\text{ Pa.s}$ et plusieurs perméabilités (Figure 3.12), on note des variations importantes de la pression si le point d'observation est situé à une distance $d = 1,5\text{ mm}$. Pour le deuxième cas d'observation on constate que l'effet de la perméabilité de la moelle osseuse est moindre surtout lorsque $e = 6\text{ mm}$. On observe des comportements voisins pour les faces médiale et latérale ainsi que pour les faces antérieure et postérieure. De plus, pour ces deux dernières faces les pressions sont similaires pour une épaisseur corticale de 6 mm dans les deux cas d'observations.

En terme de vitesse longitudinale, les faces antérieure et postérieure ont des apparences similaires. La perméabilité de la moelle osseuse a un effet infime quand l'épaisseur du cortical est de 6 mm (Figure 3.13,(a) et (p)). Cette remarque est encore valable pour la face latérale (Figure 3.13,(l)). Par contre si $e = 3\text{ mm}$ on note des différences importantes surtout pour la face médiale (Figure 3.13,(m)).

Regardons maintenant la vitesse transverse. Si l'on se place sur les faces médiale ou latérale (Figure 3.14, (m) et (l)), cette vitesse présente des variations significatives pour le premier cas d'observation ($d = 1,5\text{ mm}$, $e = 3\text{ mm}$ ou $e = 6\text{ mm}$). Sur les faces antérieure et postérieure, l'effet de la perméabilité de la moelle osseuse est non négligeable seulement si l'épaisseur du cortical est de 3 mm et le point d'observation se trouve à une distance $d = 1,5\text{ mm}$ du canal médullaire (Figure 3.14, (a) et (p)).

Par contre, si la viscosité augmente à $0,035\text{ Pa.s}$, on observe que l'effet de la perméabilité de la moelle osseuse n'est important que si elle est supérieure à 10^{-9} m^2 . Les résultats présentés à la Figure 3.15 sont obtenus pour la face latérale. L'analyse des résultats pour les autres faces conduit à la même conclusion.

Ensuite, on fixe la perméabilité à 10^{-9} m^2 et on fait varier la viscosité du fluide entre $0,005\text{ Pa.s}$ et $0,045\text{ Pa.s}$. Sur la Figure 3.16 on représente l'allure de la pression et des vitesses longitudinale et transverse pour la face latérale et on note des valeurs très proches pour des viscosités supérieures à $0,020\text{ Pa.s}$.

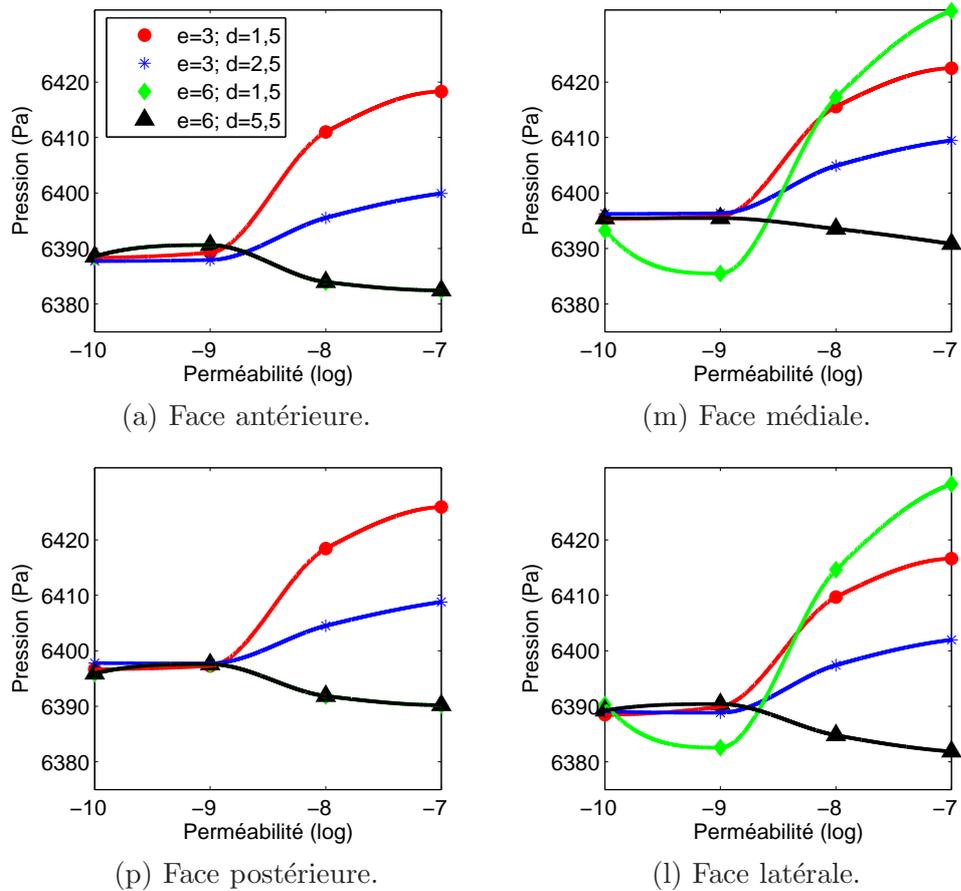


Figure 3.12: Pression en fonction de la perméabilité de la moelle osseuse dans différentes configurations. La viscosité du fluide est fixée à $0,005 Pa.s$.

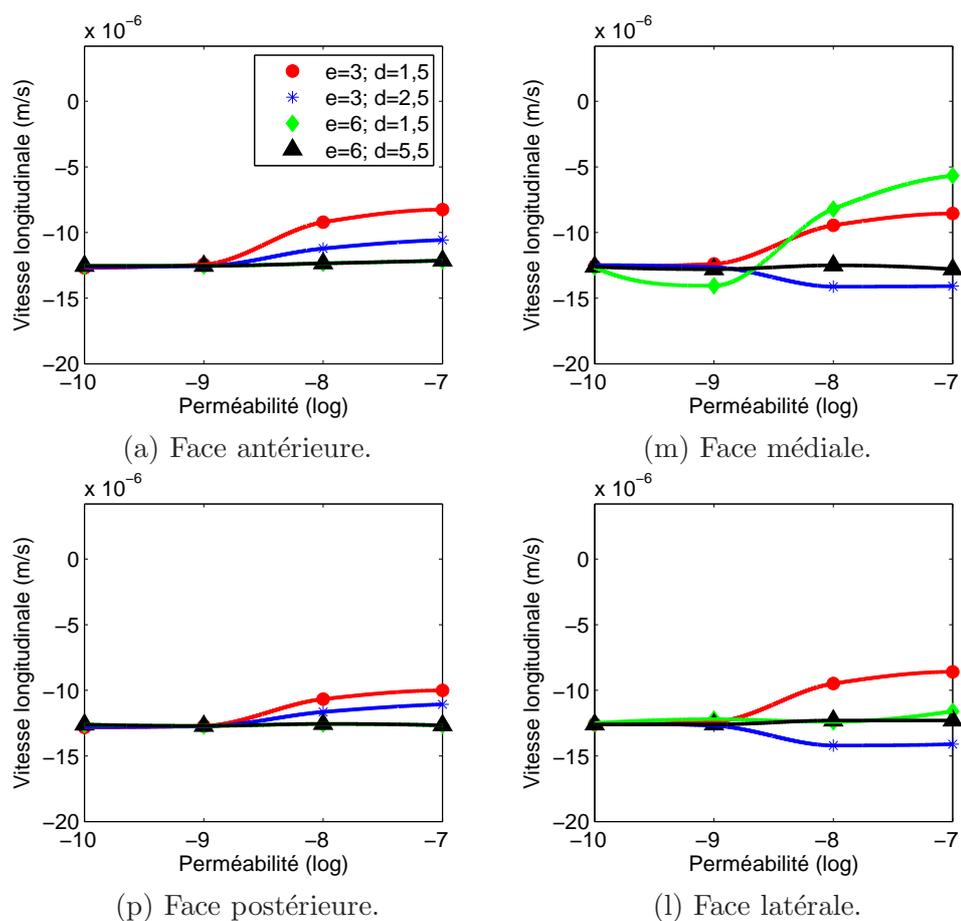


Figure 3.13: Vitesse longitudinale en fonction de la perméabilité de la moelle osseuse dans différentes configurations. La viscosité du fluide est fixée à $0,005 Pa.s$.

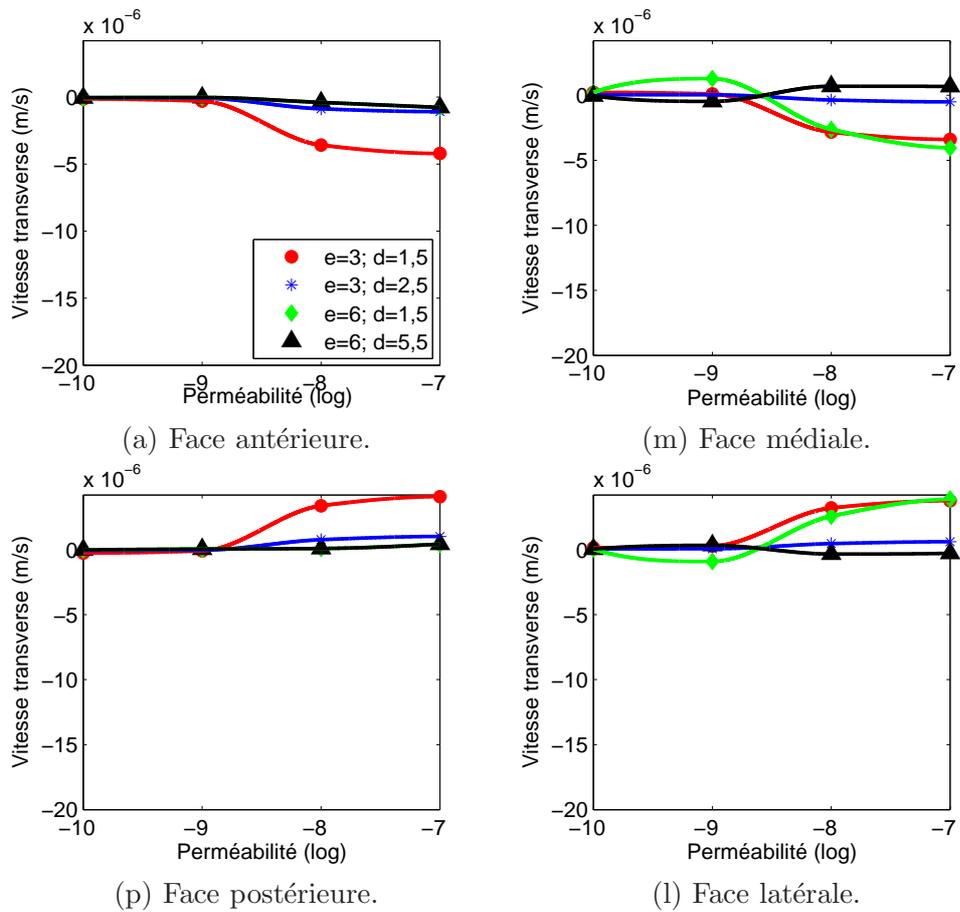


Figure 3.14: Vitesse transverse en fonction de la perméabilité de la moelle osseuse dans différentes configurations. La viscosité du fluide est fixée à $0,005 Pa.s$.

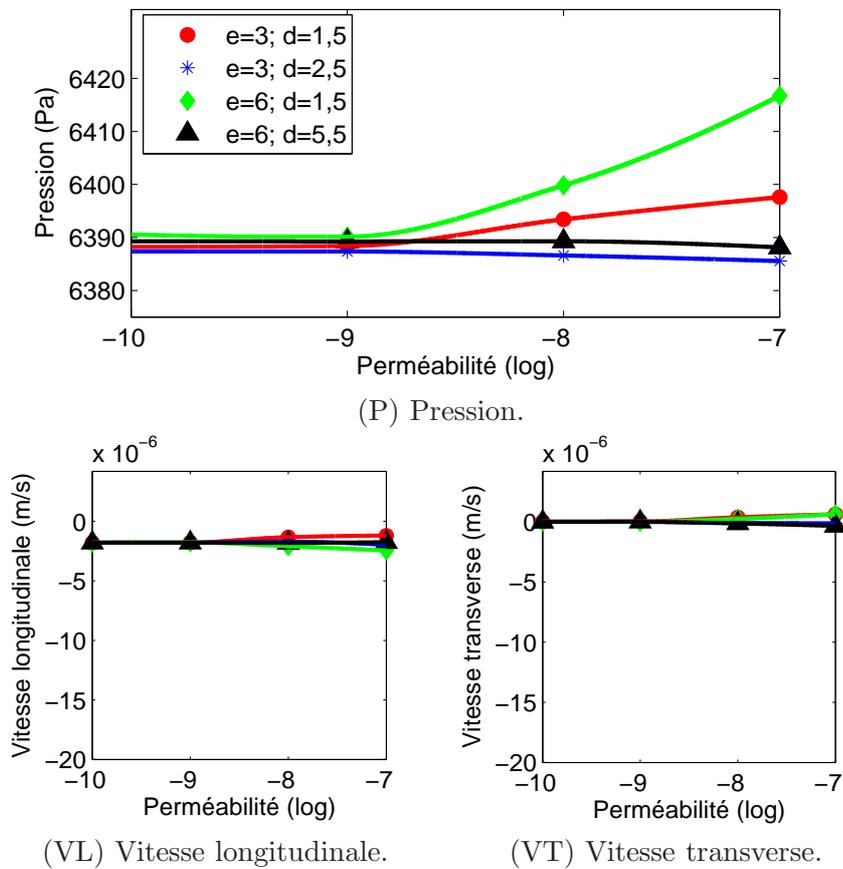


Figure 3.15: Champs physiques en fonction de la perméabilité de la moelle osseuse dans différentes configurations. La viscosité du fluide est fixée à $0,035 Pa.s$. Cas de la face latérale.

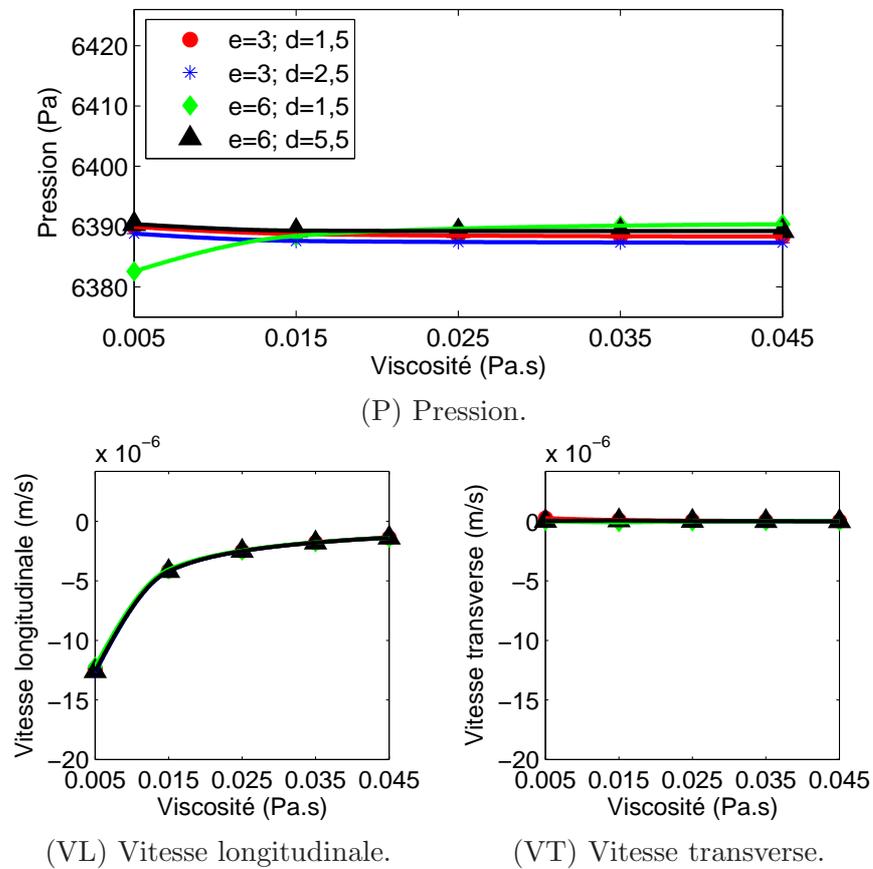


Figure 3.16: Champs physiques en fonction de la viscosité du fluide dans différentes configurations. La perméabilité de la moelle osseuse est fixée à $10^{-9} m^2$. Cas de la face latérale.

3.3.5 Ordres de grandeur et conclusions

Dans cette section, on donne des informations sur la grandeur des champs physiques étudiés. La valeur maximale de la pression dans le fluide ($6,42 \text{ kPa}$) est obtenue lorsqu'on considère une faible viscosité ($0,005 \text{ Pa.s}$) et une forte perméabilité de la moelle osseuse (10^{-7} m^2). Pour obtenir la pression minimale ($6,39 \text{ kPa}$) il faut prendre une forte viscosité ($0,045 \text{ Pa.s}$) et une faible perméabilité (10^{-10} m^2). Notons que les variations de la pression sont petites et qu'elles sont de l'ordre de 20 Pa dans le cas où la viscosité du fluide est de $0,035 \text{ Pa.s}$ et la perméabilité de la moelle osseuse est de 10^{-9} m^2 .

En ce qui concerne les ordres des grandeurs de la vitesse longitudinale, le maximum ($-12 \text{ }\mu\text{m/s}$) est atteint pour une faible viscosité ($0,005 \text{ Pa.s}$) et une faible perméabilité de la moelle osseuse (10^{-10} m^2). Le minimum ($-0,9 \text{ }\mu\text{m/s}$) est obtenu pour une forte viscosité ($0,045 \text{ Pa.s}$) et une forte perméabilité (10^{-7} m^2). Pour la perméabilité et la viscosité que nous avons choisi comme références, la vitesse varie entre $-1,9 \text{ }\mu\text{m/s}$ et $-1,1 \text{ }\mu\text{m/s}$.

On constate que, entre la vitesse longitudinale et la vitesse transverse, il y a un rapport 10, la vitesse transverse étant dix fois plus faible (en valeur absolue) que la vitesse longitudinale.

En conclusion, il faut souligner l'importance de la perméabilité de la moelle osseuse qui joue un rôle lorsque l'épaisseur du cortical est faible et lorsqu'on est prêt du canal médullaire. La viscosité du fluide a un effet important si elle est inférieure à $0,020 \text{ Pa.s}$. Comme nous la considérons supérieure nous pourrions ultérieurement négliger ce paramètre.

La position du point d'observation peut-être importante. On constate des différences notoires pour les comportements de la pression et de la vitesse longitudinale: ces différences apparaissent entre les faces antérieure et postérieure qui ont des apparences similaires et les faces médiale et latérale qui ont également des apparences similaires.

Vu les ordres de grandeur des perméabilités (Chapitre 1) les résultats obtenus en vitesse et en pression dans ces simulations caractérisent l'écoulement dans les canaux de Havers et de Volkmann.

Dans ce qui suit on utilise comme valeurs de ces paramètres physiques:

- la perméabilité de la moelle osseuse: 10^{-9} m^2
- la viscosité du fluide: $0,035 \text{ Pa.s}$
- l'épaisseur de la paroi corticale à mi diaphyse: 3 mm

4. Mise en évidence du processus de mécanotransduction

Un objectif majeur de l'orthopédie actuelle est de comprendre le mécanisme du remodelage osseux. De nombreux papiers ont déjà été consacrés à ce phénomène et l'on distingue habituellement deux approches : la première propose des lois de remodelage macroscopique (Huiskes et al. [47]) qui permettent de présenter un remodelage qui va correspondre à la vision qu'on a de ce phénomène. La limitation majeure de ces approches apparaît avec l'étude des pathologies. La seconde approche repose sur une analyse locale de divers champs physiques (déformations, contraintes, fluides, ...). C'est une approche plus fondamentaliste pour laquelle la difficulté sous-jacente est de faire le lien avec la sollicitation mécanique qui existe au niveau macroscopique.

Le remodelage osseux est lié au phénomène de mécanotransduction que l'on peut résumer ainsi : toute sollicitation mécanique à laquelle un os est soumis à l'échelle macroscopique est transformée en un signal que les cellules qui vivent dans l'os sont capables de détecter. La nature et l'intensité de ce signal sont actuellement inconnues. Pour apporter un élément de réponse à la nature de ce signal, il faut être en mesure de pouvoir estimer les grandeurs physiques existant au sein de ce matériau en un point où la cellule va adhérer. En effet, les ostéoblastes ou les ostéoclastes ne peuvent développer leur activité que s'ils ont au préalable adhéré à une surface. Or l'architecture osseuse est extrêmement complexe : on peut schématiquement la représenter comme un milieu poreux avec ses pores et sa matrice minérale. La cellule est donc localisée dans un pore, accrochée à une surface de la matrice minérale.

La modélisation SiNuPrOs nous permettant de récupérer des informations aux sous échelles, nous nous intéressons aux champs physiques existant dans une structure ostéonale dans laquelle le remodelage osseux va avoir lieu.

4.1 Description de la géométrie

Un modèle mathématique par sa nature n'est pas une duplication d'un phénomène naturel mais son idéalisation. Comme un portrait il essaie de capturer l'essentiel du phénomène et néglige certains détails qui rendraient les calculs très compliqués. Dans cet esprit on idéalise l'ostéon comme un tube cylindrique ayant une longueur finie dans

la direction longitudinale, les extrémités de ce tube étant occupées par du système interstitiel. Il est composé de lamelles concentriques au canal de Havers. Ce dernier est modélisé comme un cylindre, de longueur finie. Les canaux de Volkmann situés dans des plans perpendiculaires à la direction du canal de Havers ne sont pas représentés. Le système interstitiel est le complémentaire de cette ensemble ostéon-canaux.



Figure 4.1: Structure ostéonale (Predoi-Racila [80])

4.2 Description de la configuration étudiée

Nous supposons que:

- les ostéoclastes ont détruit une partie d'os sur minéralisé
- la partie bordante de la structure ostéonale est constituée de cortical normalement minéralisé (si elle avait été sur minéralisée elle aurait été détruite)
- à l'intérieur, il y a une cavité remplie de liquide, le canal de Havers étant détruit ; il reste un double accès (haut et bas) à cette cavité pour le passage du fluide et du vaisseau sanguin.
- le vaisseau sanguin qui traverse cette cavité est déjà reconstruit par les cellules endothéliales (il sera ultérieurement dans le canal de Havers)

Cette configuration correspond à ce que nous appelons une "structure ostéonale vide".

L'effet d'un tel vaisseau sanguin a été étudié dans Miladi et Racila [68]. Il est montré que la présence de la paroi du vaisseau sanguin induit une décroissance de la pression sanguine qui peut être importante ($0,8 \text{ kPa}$). Cet effet ne peut pas être ignoré car l'ordre de grandeur de la pression dans la structure ostéonale a une valeur moyenne de $1 - 10 \text{ kPa}$. Il semble que cette influence est constante pour un module d'Young de la

paroi du vaisseau supérieur à 1 *MPa*. En réalité, comme les variations dans la structure ostéonale sont petites (10–80 *Pa*), ces variations sont importantes. Une meilleure quantification de la pression dans une structure ostéonale exige donc de prendre en compte les vaisseaux sanguins dans les canaux de Havers et de Volkmann et l’introduction d’une pression oscillante pour modéliser l’effet pulsatile de l’écoulement sanguin. Les auteurs concluent qu’il n’est pas nécessaire de mailler la paroi du vaisseau sanguin (opération coûteuse du point de vue du calcul) mais il suffit de changer la valeur de la pression appliquée.

Dans [29] les auteurs veulent simuler l’effet de la présence des cellules et pour cela ils introduisent une double viscosité dans la cavité. Ils observent des modifications dans l’écoulement mais des simulations numériques réalisées suite à cette publication montrent qu’il est difficile d’aller plus avant avec un tel outil.

4.3 Descriptif de la première étude

Dans la présente étude nous regardons ce que les cellules ”sentiraient” si elles étaient localisées dans la cavité ci-dessus. Pour construire notre outil de simulation, nous considérons une structure ostéonale localisée en un point quelconque du plan mi-diaphysaire.

Description du problème géométrique

La géométrie de notre domaine d’étude est celle présentée à la Figure 4.1 dans laquelle on a supprimé les lamelles ostéonales. Ce domaine se réduit donc à deux parties :

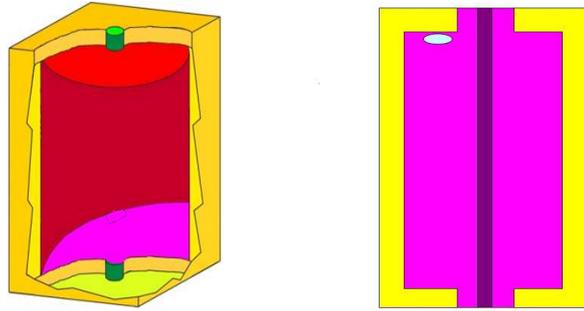
- la première, notée Ω^{env} , est constituée par l’enveloppe formé d’os cortical normalement minéralisé (en jaune sur la Figure 4.2). Ce n’est pas encore du système interstitiel mais il le deviendra lorsque la minéralisation se sera développée à cet endroit;
- la seconde, notée Ω^{cav} , est une cavité contenant du fluide osseux. Cette cavité est traversée par un vaisseau sanguin (en mauve sur la Figure 4.2 b)).

On suppose qu’il existe au moins une cellule (en fait il y en a plusieurs) qui vient d’adhérer en une région de la périphérie de la cavité (bleu clair sur la Figure 4.2 b)). Notre objectif est de déterminer quelques grandeurs physiques au voisinage de ce point.

Description du problème physique

Le fluide osseux arrive et sort de la cavité par les orifices haut et bas de la structure ostéonale. Ce fluide possède un mouvement propre, sous forme d’une recirculation, à l’intérieur de la cavité caractérisé par des champs de pression et de vitesse. Si nous pouvons déterminer ces champs, nous aurons leurs valeurs dans la région où se trouve la cellule et nous pourrions étudier le cisaillement que le fluide induit en cet endroit.

L’écoulement du fluide est régi par deux équations d’état différentes :



a) Représentation 3D b) Représentation 2D

Figure 4.2: Structure ostéonale vide

- une équation de conservation s'appuyant sur la loi de Darcy dans la partie corticale,
- une équation de Brinkmann dans la cavité.

Cette structure ostéonale est soumise à un champ de contraintes environnantes et elle se déforme sous cette action. Ceci est modélisé en introduisant une équation d'élasticité linéaire dans le cadre des petites déformations. Un couplage cohérent de cette équation avec la loi de conservation basée sur Darcy nous permet de modéliser la poroélasticité.

Ce couplage dit "interne", a lieu en chaque point du domaine Ω^{env} et se traduit par un terme source apparaissant dans l'équation de Darcy (terme lié à la déformation de la structure) et par un gradient de pression modélisant l'action du fluide sur la structure. Dans nos simulations on considère aussi un couplage "frontière" qui a lieu à l'interface commune entre les deux domaines via la continuité des contraintes totales.

Les conditions aux limites et initiales considérées concernent les champs de déplacements, vitesse, la pression et le niveau piézométrique qui sont obtenus lors de la résolution du problème fluide-structure à l'échelle macroscopique présenté au Chapitre 3.

Description du problème mathématique

Les notations utilisés pour la formulation mathématique du problème au niveau ostéonal sont:

- σ le tenseur des contraintes dans la matrice solide de Ω^{env} ,
- u le vecteur déplacement d'un point de la matrice solide de Ω^{env} ,
- v^D le vecteur vitesse du fluide dans Ω^{env} car donné par la loi de Darcy,
- v^B le vecteur vitesse du fluide dans Ω^{cav} car donné par l'équation de Brinkman,

- p^D (respectivement p^B) la pression du fluide dans Ω^{env} (respectivement dans Ω^{cav}),
- K^D (respectivement K^B) le tenseur de perméabilité intrinsèque de Ω^{env} (respectivement de Ω^{cav}),
- C le tenseur d'élasticité du milieu solide occupant Ω^{env} ,
- η la viscosité dynamique du fluide,
- ρ_f la densité du fluide,
- n^D (respectivement n^B) la normale extérieure à Ω^{env} (respectivement à Ω^{cav})

Les deux sous-domaines Ω^{env} et Ω^{cav} sont deux ouverts de \mathbb{R}^3 de frontières lipschitziennes et Γ^i , $i = 1, 9$ et Γ sont des variétés ouvertes de \mathbb{R}^3 telles que:

$$\overline{\Omega^{env}} \cap \overline{\Omega^{cav}} = \Gamma, \partial\Omega^{env} = \Gamma \cup (\cup_{i=1}^6 \Gamma^i), \partial\Omega^{cav} = \Gamma \cup \Gamma^7 \cup \Gamma^8 \cup \Gamma^9.$$

Le problème physique que nous avons décrit dans la section précédente se formalise mathématiquement de la manière suivante (pour $t \in (0, T)$):

- une équation d'état exprimant la conservation de la quantité de fluide dans Ω^{env}

$$\begin{cases} \frac{\partial v_i^D}{\partial x_i} = Q_s \\ v_i^D = -\frac{\rho_f g_3}{\eta} K_{ij}^D \frac{\partial H}{\partial x_j} \end{cases} \quad (4.1)$$

- une équation d'état exprimant l'équilibre dans la matrice élastique du Ω^{env}

$$-\frac{\partial}{\partial x_j}(\sigma_{ij}) = F_i \quad (4.2)$$

- une équation de type Brinkman pour le fluide saturant la cavité Ω^{cav}

$$\frac{\partial p^B}{\partial x_i} - \eta \frac{\partial^2 v_i^B}{\partial x_j^2} + \eta (K^B)_{ij}^{-1} v_j^B = 0 \quad (4.3)$$

- des conditions de couplages:

– dans le domaine poroélastique Ω^{env}

$$\begin{cases} Q_s = -\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_i} \right) \\ F_i = \rho_f g_i \frac{\partial H}{\partial x_i} - \rho_f g_i \end{cases} \quad (4.4)$$

– à l'interface Γ entre les sous-domaines

$$\begin{cases} H & = \frac{p^B}{\rho g_3} + x_3 \\ (\sigma_{ij} - p^D \delta_{ij}) n_j^D & = -(-p^B \delta_{ij} + \eta(\frac{\partial v_i^B}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j^B}{\partial x_i})) n_j^B \end{cases} \quad (4.5)$$

• des conditions aux limites:

– sur les déplacements de la matrice solide et sur le flux de fluide ($x \in \partial\Omega^{env} - \Gamma$)

$$\begin{cases} u(x, t) & = u^0(x, t) \\ \left(\frac{\rho_f g_3}{\eta} K_{ij}^D \frac{\partial H}{\partial x_j} \right) n_i^D & = \phi^0 \end{cases} \quad (4.6)$$

– concernant le fluide occupant la cavité ostéonale ($x \in \partial\Omega^{cav} - \Gamma$)

$$(-p^B \delta_{ij} + \eta(\frac{\partial v_i^B}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j^B}{\partial x_i})) n_j^B = -p^0 n_i^B \quad (4.7)$$

• des conditions initiales:

$$\begin{cases} u(x, t = 0) & = 0 \\ p^B(x, t = 0) & = P(x) \quad \text{avec } P(x)|_{\partial\Omega^{cav} - \Gamma} = p^0(x, t = 0) \\ v^B(x, t = 0) & = 0 \\ \frac{\partial u}{\partial t}(x, t = 0) & = 0 \\ H(x, t = 0) & = \Lambda(P(x)) \end{cases} \quad (4.8)$$

où Λ est une fonction linéaire par rapport à x_3 .

Remarque 13. *Le terme d'accélération n'apparaît pas dans l'équation (4.2) ni dans l'équation (4.3) car il est négligeable. Il n'y a pas de prise en compte de la gravité car ceci est déjà fait au niveau macroscopique.*

Le système ci-dessus est résolu par une méthode éléments finis via Comsol sur PC classique en 165 secondes (2 911 éléments, 17 894 degrés de liberté).

4.4 Premiers résultats et discussion

La résolution du problème ci-dessus nous permet de déterminer les champs de pression et de vitesse dans cette cavité. Notre objectif est de développer une analyse comparative entre les quatre faces d'un fémur (antérieure, latérale, postérieure et médiale). Nous considérons donc quatre structures ostéonales situées à mi diaphyse sur chacune de ces faces et nous utilisons les résultats de l'étude macroscopique pour générer les conditions

aux limites des quatre problèmes correspondants aux quatre faces. Chacune de ces structures ostéonales a pour dimensions $166 \times 166 \times 288$, l'unité étant le micron.

A ce stade de la modélisation apparaît une difficulté supplémentaire : la coque "corticale" de la structure ostéonale n'est pas homogène, elle est constituée de plusieurs types d'ostéons. Selon l'équipe de l'Institut Rizzoli, trois types d'ostéons sont présents dans cette région du fémur : des ostéons $0 - 90$, $90 - 90$ et O . Les deux premiers type d'ostéons ont été décrits par Ascenzi et Benvenuti [3], Ascenzi et Bonucci [4]. L'ostéon de type O a été observé par les chercheurs de l'Institut Rizzoli (Beraudi et al. [12]). L'ostéon de type $0 - 90$ est l'ostéon pour lequel les fibres de collagène de deux lamelles consécutives sont orientées à 0° respectivement 90° par rapport à l'axe vertical. Si les fibres de collagène qui composent deux lamelles consécutives sont orientées à 90° respectivement -90° alors l'ostéon est de type $90 - 90$. Dans une même lamelle on considère que les fibres de collagène sont unidirectionnelles.

Il est impossible de connaître les proportions respectives de chacun d'eux dans la constitution de cette coque. Nous choisissons alors d'étudier le cas où la coque est formée de manière homogène d'un seul type d'ostéon. Ainsi, à chacun des 4 problèmes décrits ci-dessus correspondent 3 problèmes se différenciant par les propriétés physiques de la coque. Nous devons finalement résoudre 12 problèmes.

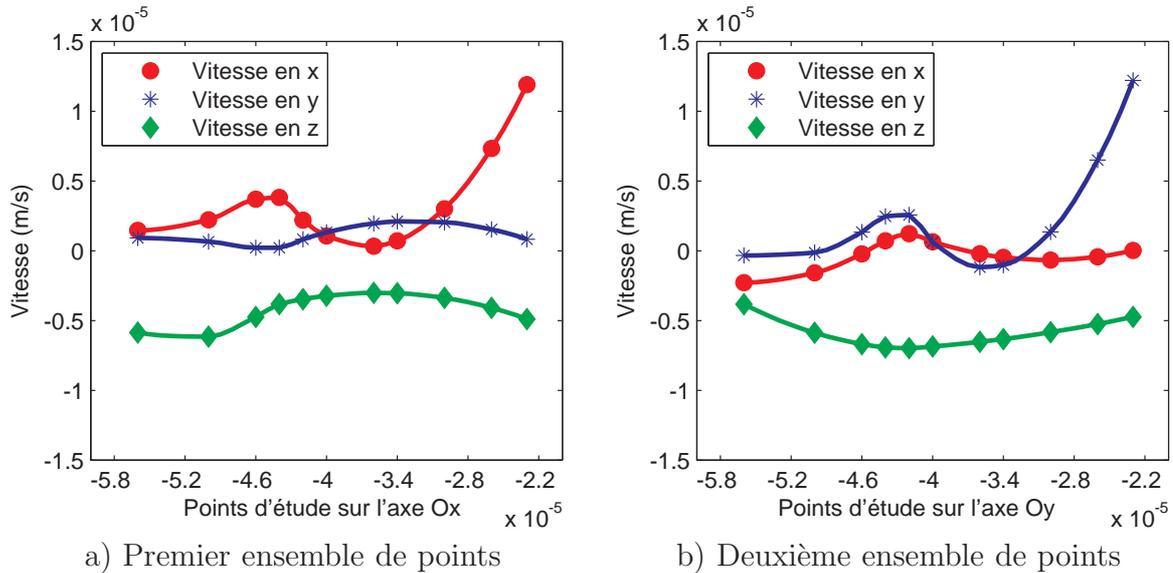


Figure 4.3: Vitesse du fluide en divers endroits

A titre d'exemple on considère la face antérieure et on représente sur la Figure 4.3 les composantes de la vitesse pour deux ensembles de points situés à mi diaphyse (dans le même plan transverse). De plus le premier ensemble est constitué de points situés sur l'axe Ox (Figure 4.3 a) axe horizontal correspondant à l'abscisse de ces points) tandis que le deuxième ensemble de points est formé par des points situés sur l'axe Oy (Figure 4.3 b) axe horizontal correspondant à l'ordonnée de ces points).

Pour les points situés sur l'axe Ox , la vitesse radiale est donnée par la composante

en x de la vitesse (en rouge sur Figure 4.3 a)). Pour les points considérés sur l'axe Oy , la vitesse radiale est donnée par la composante en y de la vitesse (en bleu sur Figure 4.3 b)). On observe la similitude de ces deux entités. On peut aussi constater le comportement voisin des autres composantes de la vitesse.

De manière plus spécifique, considérons maintenant deux points A et B de la structure ostéonale, situés sur l'axe Oy à une distance de $20 \mu m$ un de l'autre (A et B se retrouvent dans le deuxième ensemble de points) et regardons les valeurs des 3 composantes de la vitesse, de la pression et du cisaillement sur chaque face du fémur (Tableau 4.1 et Tableau 4.2).

Face	Antérieure	Médiale	Postérieure	Latérale
$v_1^B (\mu m/s)$	-0,44	-0,43	-0,43	-0,43
$v_2^B (\mu m/s)$	6,50	6,44	6,42	6,49
$v_3^B (\mu m/s)$	-5,25	-5,21	-5,10	-5,25
$p^B (Pa)$	7 422,3	7 420,8	7 419,3	7 422,2
Cisaillement (Pa)	$4,37 \cdot 10^{-2}$	$4,33 \cdot 10^{-2}$	$4,22 \cdot 10^{-2}$	$4,36 \cdot 10^{-2}$

TAB. 4.1 – Valeurs relevées au point A . Cas de l'ostéon 0 – 90.

Face	Antérieure	Médiale	Postérieure	Latérale
$v_1^B (\mu m/s)$	-0,23	-0,23	-0,22	-0,22
$v_2^B (\mu m/s)$	1,33	1,31	1,33	1,32
$v_3^B (\mu m/s)$	-6,69	-6,63	-6,44	-6,68
$p^B (Pa)$	7 486,4	7 484,2	7 483,1	7 486,3
Cisaillement (Pa)	$-2,84 \cdot 10^{-2}$	$-2,83 \cdot 10^{-2}$	$-2,65 \cdot 10^{-2}$	$-2,83 \cdot 10^{-2}$

TAB. 4.2 – Valeurs relevées au point B . Cas de l'ostéon 0 – 90.

Si l'on considère le point A (Tableau 4.1), on observe que la composante en x de la vitesse, v_1^B , varie très peu lorsque l'on considère successivement chacune des faces. Cette variation est de l'ordre du $10^{-2} \mu m/s$. Il en est de même pour les composantes en y et z mais aussi pour la vitesse dans le point B (Tableau 4.2).

La variation de la pression sur les quatre faces est comprise entre 0,1 et 3 Pa s'il s'agit du point A et entre 0,1 et 3,3 Pa si l'on se place dans le point B . La valeur moyenne de la pression est de 7,4 kPa ; un écart d'environ 65 Pa peut être noté entre les pressions dans les deux points, la valeur dans le point B étant plus grande.

A son tour, le cisaillement ne présente pas des variations importantes quand on passe d'une face à l'autre. Il est de l'ordre du $4 \cdot 10^{-2} Pa$ si l'on se place dans le point A et

$-3 \cdot 10^{-2} Pa$ si l'on considère le point B . Entre les deux points considérés, A et B on constate une différence d'environ $7 \cdot 10^{-2} Pa$.

Il s'avère que le fluide a des comportements similaires pour les ostéons de type 90–90 et O respectivement.

En conclusion, si l'on observe effectivement des différences pour chaque grandeur physique, ces dernières ne paraissent pas significatives. Il semble donc difficile de pouvoir déduire une information sur une caractéristique du processus de mécano transduction à partir de cette analyse.

Par ailleurs, l'étude dynamique du fémur montre des oscillations dans tous les champs physiques avec une fréquence de l'ordre de 1 Hz. Bien que cette fréquence soit faible, cela veut dire que les ostéoblastes situés dans le fémur reçoivent chaque seconde un signal variant entre sa valeur maximale et son opposée. Or cette situation n'existe pas, par exemple, dans un humérus.

En résumé, nos simulations numériques et cette analyse dynamique montrent que le processus de mécanotransduction ne peut pas être lié à de tels champs.

4.5 Descriptif de la seconde étude

La lecture de l'article Cavalcanti-Adam et al. [20] nous a donné une autre vision de la cellule. Les cellules responsables du remodelage sont de nature "adhérentes" c'est-à-dire qu'elles ont besoin de se positionner sur une surface pour pouvoir se reproduire et activer leur fonction dans le processus.

L'adhésion de ces cellules sur une surface se réalise par l'intermédiaire d'intégrines. Les intégrines constituent une famille importante de récepteurs transmembranaires impliqués dans les interactions avec la matrice extracellulaire (MEC). Elles interagissent avec la MEC grâce à leurs domaines extracellulaires mais aussi avec les composantes du cytosquelette et les molécules de signalisation à travers leurs domaines intracellulaires. Les intégrines peuvent réguler non seulement l'adhésion cellulaire mais aussi la mobilité, la forme, la croissance et la différenciation de la cellule (Siebers et al. [94]). Elles agissent aussi comme transmetteurs de la signalisation "inside-out" (de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur) et "outside-in" (de l'extérieur vers l'intérieur) selon Coppolino et Dedhar [22].

Ces récepteurs sont composés des sous-unités α et β . Ils sont classés selon le type de la chaîne β partagée par différentes chaînes α , qui détermine un répertoire spécifique de ligands. Plusieurs sous-unités de l'intégrine ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_v, \beta_1, \beta_2, \beta_3$) ont été détectés dans les cellules osseuses (Brighton et Albelda [16], Hughes et al. [46], Cowin [25]). Les ligands auxquels les intégrines de l'ostéoblaste lient la MEC incluent la fibronectine, le collagène, la vitronectine et l'ostéopontine. L'intégrine $\alpha_5\beta_1$ lie la fibronectine alors que $\alpha_1\beta_1, \alpha_2\beta_1, \alpha_3\beta_1$ et $\alpha_v\beta_1$ lient le collagène de type I (Ganta et al. [39]). Pour la cellule ostéoclaste, l'intégrine $\alpha_2\beta_1$ interagit avec le collagène pendant que $\alpha_v\beta_3$ est associée à la vitronectine, l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse.

La répartition des intégrines sur la surface de la cellule est telle que la distance séparant deux tels récepteurs est de l'ordre de 50 nm [20]. Or la taille moyenne d'une cellule impliquée dans l'une ou l'autre des deux phases du remodelage est de l'ordre de 20 μm . Toute cellule peut donc "analyser finement" le milieu sur lequel elle souhaite adhérer grâce à ces "récepteurs".

Le modèle SiNuPrOs, qui a été conçu de manière fine, permet de descendre à l'échelle des intégrines. En effet, le diamètre des fibres de collagène est d'environ 100 nm et la taille des cristaux d'Hap de l'ordre de 10 nm.

Un calcul élémentaire montre qu'une cellule de forme circulaire ayant un diamètre de 20 μm dispose d'environ 150 000 intégrines pour analyser la surface sur laquelle elle s'est posée. Elle pourrait donc être capable de discerner une surface collagénique d'une surface minérale si un facteur l'y incite. Or il faut se rappeler que le collagène est un matériau piézo électrique. Il est alors naturel de s'interroger sur les conséquences que le chargement à l'échelle macroscopique du fémur peut avoir sur le potentiel électrique qu'une fibre de collagène peut inhiber en étant sollicitée à l'échelle nanoscopique.

Il est important de rappeler que dans [83] les auteurs ont montré que si le collagène était inclus dans une matrice fortement minéralisée, alors ses propriétés d'induction

d'un potentiel électrique s'évanouissaient alors qu'elles étaient bien présentes lorsque ce matériau n'était pas enrobé.

Dans la configuration qui nous intéresse, les fibres de collagène ont été partiellement "dénudées" lorsque les ostéoclastes ont détruit la zone minéralisée. On peut donc imaginer qu'il serait intéressant de connaître le potentiel électrique existant à la surface du collagène ainsi réactivé.

4.6 Problème à l'échelle nanoscopique

4.6.1 Description de la géométrie

Nous considérons un point situé dans la cavité, sur la face interne de la coque. La cellule adhère au voisinage de ce point de telle sorte que ce point soit recouvert. A titre d'exemple, nous considérons la situation de la Figure 4.4. La cellule (en bleu) adhère au "plafond" de la cavité et via ses intégrines (en rouge) elle s'accroche à du matériau qui est, soit du collagène soit des EVMC.

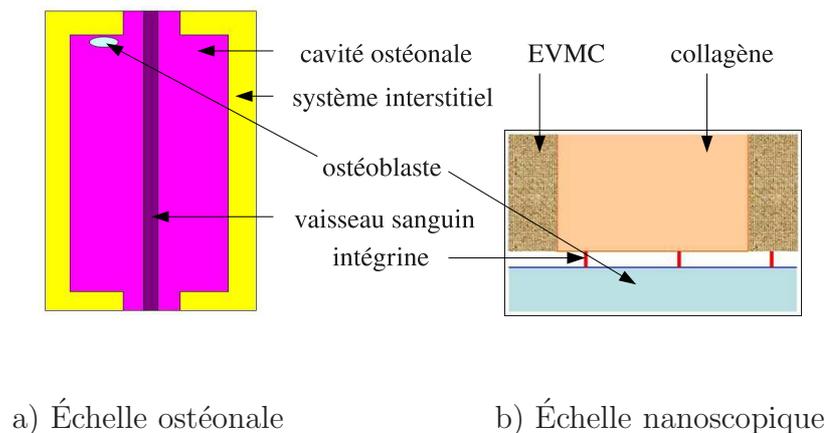


FIG. 4.4 – Adhésion d'une cellule

Ces EVMC ont un contenu minéral variable allant de 10 % à 80 %. On sait que l'os humain ne minéralise pas au delà de cette valeur car il est déjà détruit par les ostéoclastes.

Nous considérons donc un domaine de forme parallélépipédique Ω (cf Figure 4.5 ci après) qui contient deux sous domaines :

- la fibre de collagène (orientée verticalement ou horizontalement) noté Ω^C
- le milieu osseux environnant considéré comme un milieu poreux dont la porosité et la perméabilité dépendent du degré de minéralisation, noté Ω^{MP}

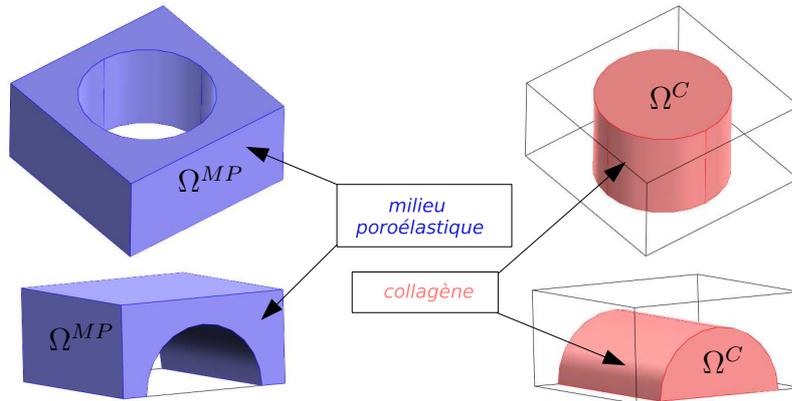


Figure 4.5: Décomposition du domaine $\Omega = \Omega^{MP} \cup \Omega^C$

On considère que ces volumes font partie de la structure osseuse et que seules les faces inférieures sont des surfaces qui ont été rendues libres suite à la phase de destruction des ostéoclastes. Ces faces sont en contact direct avec le fluide qui occupe le domaine creusé par les ostéoclastes.

Il est important de noter que dans cette étude, on ne fait pas la distinction géométrique de tous les cristaux d'Hap. On considère que le fluide remplit entièrement les pores de la matrice solide. On précise que, si aux échelles macroscopique (os) et microscopique (structure ostéonale), les pores sont connectés entre eux et forment un réseau de canaux interconnectés dans lequel le fluide s'écoule, par contre, au niveau nanoscopique (EVMC) on peut trouver des pores isolés, ie non connectés au réseau précédent. C'est le cas de pores qui apparaissent lorsque les cristaux d'Hap s'apposent de manière non parfaite en créant une cavité fermée.

4.6.2 Description du problème physique

Les phénomènes physiques qui sont pris en compte sont les suivants :

- dans le domaine Ω^{MP}
 - la poroélasticité avec une loi de comportement linéairement élastique pour la structure et une loi de Darcy pour le comportement du fluide
 - la présence d'ions minéraux dans le fluide contenu dans ce sous domaine. Pour des raisons de simplification, on ne considère que la présence d'ions calcium CA^{++}
- dans le domaine Ω^C
 - la piézoélectricité du collagène

A ces phénomènes physiques modélisés par des équations d'état, il convient de rajouter des couplages :

- pour la poroélasticité
 - le terme source apparaissant dans l'équation de Darcy est lié à la déformation de la structure
 - le fluide a une action sur la structure par le biais d'un gradient de pression
- pour l'action du milieu poreux sur la fibre de collagène, on distingue l'action de la partie solide sur la surface commune avec la fibre de collagène ; elle génère l'effet piézo électrique dans le collagène
- l'action de la fibre de collagène sur le milieu poreux est négligée
- pour le potentiel électrique existant dans le fluide (présence d'ions) et dans le collagène (milieu piézo), on impose la continuité de ce potentiel à la surface commune.

Les conditions aux limites considérées concernent d'une part les champs de déplacements, vitesse et pressions qui sont obtenus lors de la résolution du problème fluide-structure à l'échelle ostéonale présenté en Section 4.3.

Elles concernent ensuite le potentiel existant sur la face supérieure de la fibre (cas vertical, sinon faces latérales dans le cas horizontal). Cette face étant intérieure au domaine qui est minéralisé, on considère qu'elle est reliée à la masse et on ne s'intéresse qu'au potentiel existant sur la surface libre de la fibre.

Elles concernent la surface libre :

- pour la partie de la fibre, on impose la pression du fluide environnant
- pour la partie milieu poreux, on impose l'égalité des pressions de fluide, ce qui se traduit par un flux nul

Les champs physiques qui interviennent à cette échelle nanoscopique sont induits (pour la plus part d'entre eux) par des champs similaires existant à l'échelle immédiatement supérieure. On a choisi d'orienter le domaine d'études parallèlement au champs de vitesse du fluide, ie seule une face du domaine Ω^{MP} "voit" une composante normale non nulle de la vitesse. Sur la face opposée à celle-ci on impose une pression. Sur les autres faces on suppose que les composantes normales de la vitesse sont nulles. Pour les autres champs (contraintes dans la matrice solide, dans le collagène, déplacements électriques dans le fluide, dans le collagène respectivement) la composante normale sur les faces extérieures restantes (des sous-domaines correspondants) est négligeable mais non nulle car sinon il n'y aurait aucune évolution de ces champs dans l'os.

Étant seulement intéressés par le potentiel sur la surface libre du collagène, on choisit de négliger ces composantes normales. La densité de charge électrique est supposée strictement positive dans le domaine Ω^{MP} .

4.6.3 Hypothèses supplémentaires

Afin de compléter le modèle mathématique pour assurer sa fermeture, il est nécessaire d'apporter des précisions sur plusieurs points :

- la nature du tenseur de piézoélectricité
- les relations liant plusieurs paramètres importants (les propriétés élastiques du contenu minéral, le flux du fluide, le tenseur de perméabilité, celui de la permittivité diélectrique et la densité volumique de charge) au degré de minéralisation.

Le tenseur piézoélectrique

Il y a une incertitude sur la nature du tenseur de piézo électricité car ce phénomène est difficile à observer sur un tissu biologique comme le collagène.

On présente d'abord un bref historique de la piézoélectricité des biopolymères. Elle a été signalée d'abord pour la kératine en 1941 (Martin [63]). Plus tard d'autres matériaux biologiques ont été reconnus comme piézoélectriques (le tendon, la dentine, l'aorte, le collagène, la chitine etc.). Cependant l'os est le tissu le plus étudié.

La piézoélectricité de l'os a été observée en 1957 par Fukada et Yasuda [38]. Par la suite, d'autres chercheurs ont confirmé leurs conclusions et ont contribué davantage à ce domaine Basset et Becker [6], Shamos et al. [93]. Il est admis que la polarisation électrique dans l'os influence sa croissance (Fukada [36]) donc on peut supposer que le signal piézoélectrique dans l'os joue un rôle important dans la croissance osseuse (Ounaies [75]).

La plupart des polymères piézoélectriques possèdent une symétrie uniaxiale dans leurs textures semi-cristallines. Dans un système d'axes rectangulaires dont la troisième axe est l'axe d'orientation, les trois composantes de la polarisation, P_1 , P_2 , P_3 , sont liées au six composantes du tenseur des contraintes σ_{11} , σ_{22} , σ_{33} , σ_{12} , σ_{23} , σ_{13} , par 18 coefficients, d_{ijk} ($i, j, k = 1, 2, 3$):

$$\Delta P_i = d_{ijk} \sigma_{jk}$$

Certains de ces 18 coefficients sont nuls en accord avec la symétrie du milieu (Nye [74]). Selon Fukada [37] il y a quatre expressions possibles pour le tenseur des coefficients piézoélectriques.

Deux semblent correspondre à notre configuration; il s'agit des tenseurs D et C qui ont les expressions suivantes :

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & d & d & 0 \\ 0 & 0 & 0 & d & -d & 0 \\ d & d & d & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & d & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -d & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (4.9)$$

La symétrie du D a été observée pour la plupart des biopolymères naturels qui ne montrent que de la piézoélectricité de cisaillement. La symétrie du C peut être retrouvé dans certaines structures des systèmes vivants comme l'os ou le tendon [37].

Dans la suite de nos développements, nous retenons le tenseur C et nous regarderons les résultats pour le tenseur D dans une configuration particulière.

4.6.4 Formalisme mathématique

Par la suite on va utiliser la convention de sommation d'Einstein, les notations ci-dessous:

- σ^{MP} le tenseur des contraintes dans la matrice solide du Ω^{MP}
- σ^C le tenseur des contraintes dans le sous domaine piézoélectrique Ω^C
- u^{MP}, u^C les vecteurs déplacements respectivement d'un point de la matrice solide du Ω^{MP} , d'un point de Ω^C
- v, p les champs vitesse et pression du fluide
- η la viscosité dynamique du fluide
- K le tenseur de perméabilité du Ω^{MP}
- E le vecteur champ électrique dans Ω^C
- D le vecteur déplacement électrique dans Ω^C
- φ^{MP}, φ^C les potentiels électriques respectivement dans le fluide, dans la fibre de collagène
- C le tenseur d'élasticité du milieu solide occupant Ω^{MP}
- s^E le tenseur de compliance du collagène
- d la matrice des coefficients piézoélectriques
- ϵ_0 la permittivité diélectrique du vide ($8,854187817 \cdot 10^{-12} F/m$)
- $\epsilon^{MP}, \epsilon^C$ les tenseurs de permittivités diélectriques relatives
- n^{MP}, n^C les vecteurs normales extérieures à Ω^{MP} et à Ω^C respectivement
- ρ, ρ_f la densité volumique de charge respectivement la densité du fluide

et les relations suivantes pour $i, j, k, h = 1, 2, 3$:

$$\epsilon_{kh}^{MP} = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{\partial u_k^{MP}}{\partial x_h} + \frac{\partial u_h^{MP}}{\partial x_k} \right)$$

$$\varepsilon_{kh}^C = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{\partial u_k^C}{\partial x_h} + \frac{\partial u_h^C}{\partial x_k} \right)$$

$$E_k = -\frac{\partial \varphi^C}{\partial x_k}$$

$$\sigma_{ij}^{MP} = C_{ijkh} \varepsilon_{kh}^{MP}$$

$$\begin{cases} \varepsilon_{ij}^C = s_{ijkh}^E \sigma_{kh}^C + d_{kij} E_k \\ D_i = d_{ikh} \sigma_{kh}^C + \epsilon_0 \epsilon_{ik}^C E_k \end{cases}$$

Nous admettons que les coefficients élastiques et piézoélectriques vérifient les hypothèses habituelles de symétrie :

$$C_{ijkh} = C_{khij} = C_{ijhk}$$

$$d_{ijk} = d_{ikj}$$

$$\epsilon_{ij}^{MP} = \epsilon_{ji}^{MP}$$

On suppose que le milieu poreux est isotrope du point de vue de la répartition des pores sur une section donc les composantes du tenseur de perméabilité sont données par $K_{ij} = K \delta_{ij}$.

On considère le cas de la fibre de collagène verticale. Les deux sous-domaines Ω^{MP} et Ω^C sont deux ouverts de \mathbb{R}^3 de frontières lipschitziennes et Γ^i , $i = 1, 8$ et Γ sont des variétés ouvertes de \mathbb{R}^3 telles que :

$$\overline{\Omega^{MP}} \cap \overline{\Omega^C} = \Gamma, \partial\Omega^{MP} = \Gamma \cup (\cup_{i=1}^6 \Gamma^i), \partial\Omega^C = \Gamma \cup \Gamma^7 \cup \Gamma^8$$

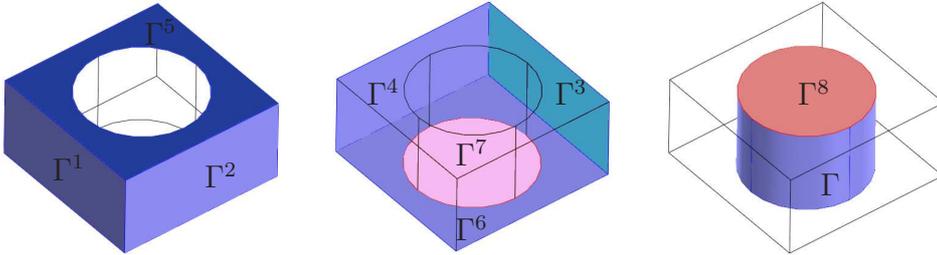


FIG. 4.6 – Partition des frontières du domaine $\Omega = \Omega^{MP} \cup \Omega^C$ (fibre verticale)

Le problème d'évolution se formalise de la manière suivante :

Trouver $(u^{MP}, v, p, \varphi^{MP}, u^C, \varphi^C)$ qui vérifient les équations d'état :

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{\partial}{\partial x_j}(\sigma_{ij}^{MP}) = F_i \quad \text{dans } \Omega^{MP} \\ \frac{\partial}{\partial x_i}(v_i) = Q_s \quad \text{dans } \Omega^{MP} \\ \eta K_{ij}^{-1} v_j + \frac{\partial p}{\partial x_i} = 0 \quad \text{dans } \Omega^{MP} \\ -\frac{\partial}{\partial x_i} \left(\epsilon_0 \epsilon_{ij}^{MP} \frac{\partial \varphi^{MP}}{\partial x_j} \right) = \rho \quad \text{dans } \Omega^{MP} \\ -\frac{\partial}{\partial x_j} \left((s^E)^{-1}_{ijkh} (\epsilon_{kh}^C - d_{kij} E_k) \right) = 0 \quad \text{dans } \Omega^C \\ \frac{\partial}{\partial x_i}(D_i) = 0 \quad \text{dans } \Omega^C \end{array} \right. \quad (4.10)$$

les conditions aux limites (pour le cas vertical) :

$$\left\{ \begin{array}{l} u^{MP} = u^1 \quad \text{sur } \cup_{i=1}^6 \Gamma^i \\ p = p^1 \quad \text{sur } \Gamma^3 \\ \left(\frac{1}{\eta} K_{ij} \frac{\partial p}{\partial x_j} \right) n_i^{MP} = \phi^1 \quad \text{sur } \Gamma^1 \\ \left(\frac{1}{\eta} K_{ij} \frac{\partial p}{\partial x_j} \right) n_i^{MP} = 0 \quad \text{sur } \Gamma \cup \Gamma^2 \cup \Gamma^4 \cup \Gamma^5 \cup \Gamma^6 \\ \left(\epsilon_0 \epsilon_{ij}^{MP} \frac{\partial \varphi^{MP}}{\partial x_j} \right) n_i^{MP} = 0 \quad \text{sur } \cup_{i=1}^6 \Gamma^i \\ (s^E)^{-1}_{ijkh} (\epsilon_{kh}^C - d_{kij} E_k) n_j^C = -p^2 n_i^C \quad \text{sur } \Gamma^7 \\ (s^E)^{-1}_{ijkh} (\epsilon_{kh}^C - d_{kij} E_k) n_j^C = 0 \quad \text{sur } \Gamma^8 \\ D_j n_j^C = 0 \quad \text{sur } \Gamma^7 \\ \varphi^C = 0 \quad \text{sur } \Gamma^8 \end{array} \right. \quad (4.11)$$

les conditions de couplage :

$$\left\{ \begin{array}{l} F = \frac{\partial p}{\partial x_i} \quad \text{dans } \Omega^{MP} \\ Q_s = -\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial u_i^{MP}}{\partial x_i} \right) \quad \text{dans } \Omega^{MP} \\ u^{MP} = u^C \quad \text{sur } \Gamma \\ v = \frac{\partial u^C}{\partial t} \quad \text{sur } \Gamma \\ F_i^C = -\sigma_{ij}^{MP} n_j^{MP} \quad \text{sur } \Gamma \\ \varphi^{MP} = \varphi^C \quad \text{sur } \Gamma \end{array} \right. \quad (4.12)$$

Les conditions initiales sont choisies de manière à rester cohérentes sur l'ensemble des échelles. Pour le potentiel électrique, l'état initial est déterminé par la valeur de la densité de charge à $t = 0$. On a des conditions aux limites similaires pour le cas de la fibre horizontale, en accord avec la géométrie.

Remarque 14. Dans (4.12) nous avons imposé l'égalité des potentiels à l'interface. En réalité il existe une perte de charge lors du passage de l'interface et on devrait avoir $\varphi^{MP} = \alpha\varphi^C$ avec $0 < \alpha < 1$. N'ayant pas d'information sur ce coefficient α et sachant que la difficulté principale est la connaissance du coefficient piézoélectrique, on considère, dans une première modélisation, $\alpha = 1$.

Le système ci-dessus est résolu via Comsol par une méthode directe sur PC classique, en 90 secondes (1 318 éléments, 11 624 degrés de liberté).

4.6.5 Résultats

Cadre des simulations numériques

Avant de présenter les résultats, il est important de préciser les relations existant entre diverses entités. Le paramètre principal est la minéralisation ; dans nos simulations, elle variera entre 10 et 80%.

Les variations de minéralisation induisent des variations sur d'autres facteurs : les caractéristiques élastiques de la structure, le flux du fluide, la perméabilité, la densité de charge électrique et la permittivité du fluide. On supposera par contre que les coefficients de piézoélectricité du collagène et de permittivité diélectrique sont constants (9,60 10^{-14} C/N et 2,3 respectivement, selon Goes et al. [42]). De même pour la densité du fluide (1000 kg/m^3).

Les variations de ces facteurs en fonction du degré de minéralisation sont inconnues à ce jour aussi, nous proposons des variations linéaires (caractéristiques élastiques de la structure, densité de charge électrique, permittivité du fluide) et log linéaires (flux, perméabilité).

Les intervalles de variations de nos paramètres sont regroupés dans le Tableau 4.3.

Les résultats que nous présentons ci-après concernent l'os cortical situé à mi-diaphyse d'un fémur et on étudie le comportement de spécimens situés sur les 4 faces du fémur (antérieure, postérieure, médiale et latérale). Pour chacune d'elle, nous étudions deux configurations géométriques (fibre verticale et fibre horizontale). Pour chaque cas, on s'intéresse au potentiel existant à la surface libre de la fibre de collagène.

D'une manière générale (indépendamment des variations des facteurs considérés), ce potentiel a l'allure présentée sur la Figure 4.7.

Il est à noter que les spectres sont différents dans ces deux configurations. Lorsque les facteurs cités précédemment varient, les spectres varient également. Ces figures montrent que le potentiel n'est pas constant sur la surface considérée. Nous allons donc nous intéresser aux valeurs extrémales et ensuite à l'écart entre ces valeurs extrémales. Nous ne présenterons, dans les graphes ci-dessous, que cette différence de potentiel.

	Unité	Minimum	Maximum
C_{11}	<i>GPa</i>	1.96	15.69
C_{12}	<i>GPa</i>	0.51	4.08
C_{13}	<i>GPa</i>	1.10	8.78
C_{22}	<i>GPa</i>	0.80	6.38
C_{23}	<i>GPa</i>	0.88	7.06
C_{33}	<i>GPa</i>	3.98	31.82
C_{44}	<i>GPa</i>	0.75	6.02
C_{55}	<i>GPa</i>	0.94	7.48
C_{66}	<i>GPa</i>	0.44	3.49
densité de charge	C/m^3	$1.92 \cdot 10^{-9}$	$1.92 \cdot 10^{-7}$
permittivité du fluide	–	72	81
vitesse	m/s	$1.00 \cdot 10^{-19}$	$2.56 \cdot 10^{-11}$
perméabilité	m^2	$2.20 \cdot 10^{-20}$	$1.38 \cdot 10^{-13}$

TAB. 4.3 – Valeurs minimales et maximales des paramètres utilisés pour l'étude nanoscopique

Analyse comparative

Nous présentons essentiellement les résultats obtenus dans le cas de la face antérieure. Ceux qui sont obtenus pour les autres faces sont totalement similaires et confirment les conclusions que nous déduisons de cette analyse dont le but est de comparer les conséquences de l'orientation des fibres de collagène. Cet aspect est important car, comme on l'a vu dans Crolet et Racila [28], l'orientation des fibres de collagène détermine les propriétés mécaniques du cortical.

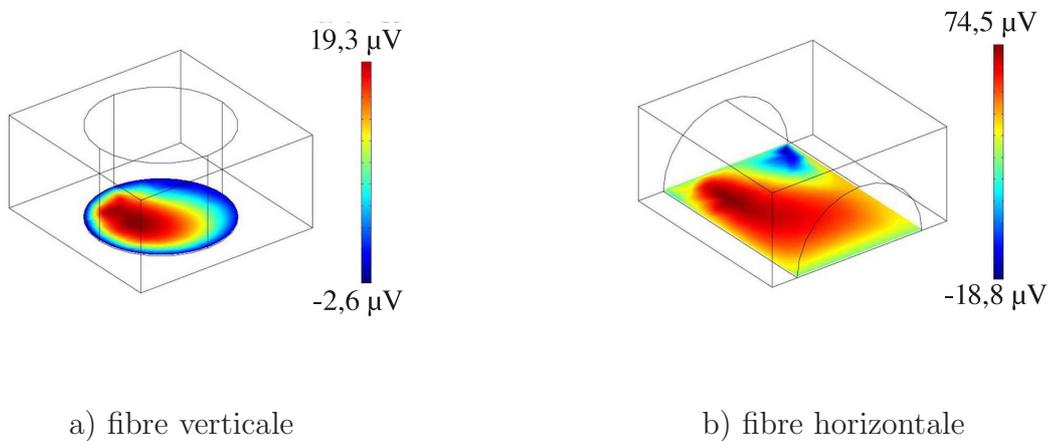


FIG. 4.7 – Exemples de potentiel pour la face antérieure à une minéralisation de 40 %

a). Effet de la minéralisation

On s'intéresse d'abord à la variation du degré de minéralisation. On constate (Figure 4.8) qu'il y a une décroissance de la différence de potentiel que la fibre soit horizontale ou verticale. Lorsque la minéralisation augmente les deux courbes ont tendance de se rapprocher. Cette décroissance est donc plus forte pour les faibles minéralisations que pour les fortes minéralisations.

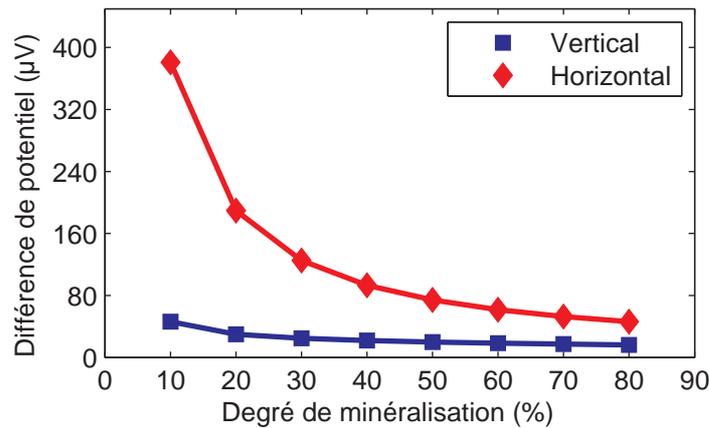


FIG. 4.8 – Décroissance de la différence de potentiel en fonction de la minéralisation (face antérieure)

Une décroissance similaire de la différence de potentiel peut être observée sur chaque face du fémur (voir Tableau 4.4).

	DP (µ V) fibre verticale	DP (µ V) fibre horizontale	DP (µ V) fibre verticale	DP (µ V) fibre horizontale
face antérieure	46	381	16,2	46,1
face postérieure	39,7	336,3	6,9	41,7
face latérale	40,8	324,4	14,6	40
face médiale	31,6	337,9	7	41,9

pour une minéralisation de 10% pour une minéralisation de 80%

TAB. 4.4 – Différences de potentiel pour deux minéralisations

b). Effet de la relaxation

Les simulations numériques ont ensuite porté sur les conséquences de la relaxation. On suppose qu'elle est parfaite et que le corps revient toujours à sa position initiale. En d'autres termes, pour la charge, on impose une force sur la tête fémorale, la structure se déforme alors en se dotant d'un champ de contraintes résiduel. Lors de la relaxation, la charge n'est plus appliquée sur la tête fémorale et la structure se déforme pour retrouver sa géométrie initiale sous l'effet du champ de contraintes résiduel qui revient à sa

valeur originale (0). On constate que les valeurs extrémales de la différence de potentiel s'échangent au signe près. Si ce résultat est physiquement logique, il faut noter qu'il a une conséquence importante sur le phénomène qui nous intéresse : en effet, dans ce processus, la différence de potentiel reste constante. Ceci présente une grande importance puisque cela implique que la cellule reçoit un signal constant pendant le cycle charge-décharge. Ce résultat est un élément très positif pour faire de cette différence de potentiel le meilleur candidat possible permettant d'expliquer la mécano-transduction. Outre le fait que nous n'avons pas pu obtenir de relations consistantes avec les autres champs physiques, il faut être conscient que ces autres champs physiques sont tous sujets à des inversions lors du cycle charge-relaxation : le fluide va osciller, les contraintes dans la structure vont s'inverser.

c). Densité volumique de charge

Il paraît important de lever une incertitude sur l'effet de la densité volumique de charge. En effet, on pourrait croire que les décroissances observées sont essentiellement dues à la diminution de cette densité. En fait, il n'en est rien comme le montre l'étude suivante. Nous considérons une valeur donnée de minéralisation (entre 10 et 50 %). Pour cette valeur, la densité volumique de charge est constante.

On fait alors varier la force appliquée sur la tête du fémur. Sur la Figure 4.9, on considère d'abord une charge unitaire qui vaut en fait 1 000 N, puis on la divise par un facteur 2, puis 3, etc. jusqu'à la diviser par un facteur 8. On détermine ensuite la différence de potentiel pour chacune de ces charges, à minéralisation fixée, c'est-à-dire à densité spatiale de charge fixée.

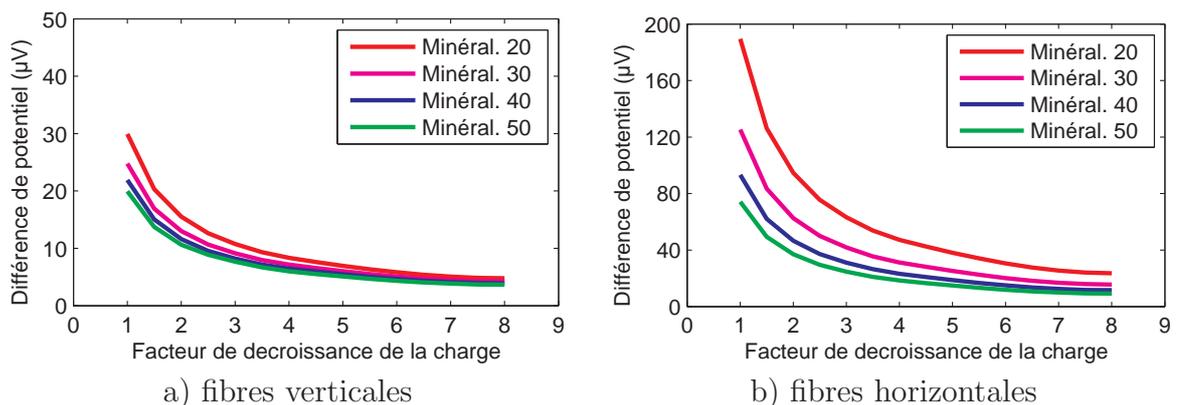


FIG. 4.9 – Effets de la décroissance de la charge sur la différence de potentiel pour divers minéralisations

On constate que la différence de potentiel est toujours décroissante lorsque la charge décroît et que cette différence de potentiel diminue en intensité lorsque la minéralisation augmente.

Ce résultat permet de mettre en évidence plusieurs points. Tout d'abord, la décroissan-

ce de la densité volumique contribue à la décroissance du potentiel mais elle n'en est pas le seul facteur. Ensuite, la Figure 4.9 montre l'importance de l'activité physique sur l'activation du phénomène de remodelage. En effet, plus les efforts appliqués à l'os sont importants et plus la sollicitation mécanique qui en résulte au niveau des fibres de collagène génère un potentiel important.

d). Tenseur de piézoélectricité D

En considérant le deuxième tenseur des coefficients piézoélectriques décrit par (4.9) i.e. le tenseur

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & d & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -d & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

les conclusions sur l'effet de la minéralisation, l'effet de la relaxation et la densité volumique de charge restent valables. Ce qui fait la différence entre les deux tenseurs, C et D , est l'intensité du potentiel électrique donc de la différence de potentiel. Par exemple si l'on fait varier la minéralisation et l'on étudie une fibre de collagène horizontale située sur la face antérieure, on obtient une différence de potentiel inférieure à celle obtenue en utilisant le tenseur C (voir Figure 4.8 et Figure 4.10).

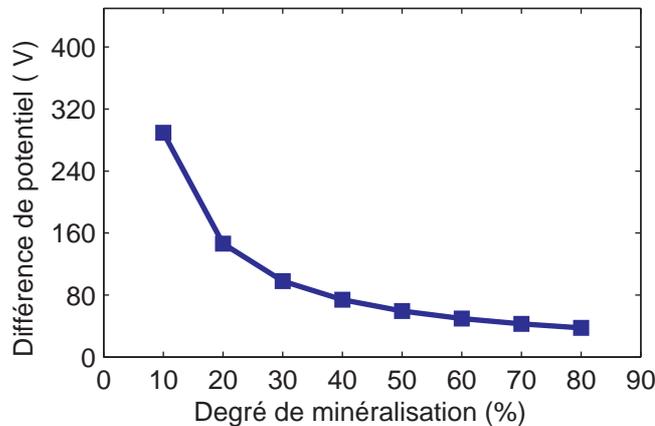


FIG. 4.10 – Décroissance de la différence de potentiel en fonction de la minéralisation (face antérieure, tenseur D , fibre horizontale)

Par ailleurs, on observe le même phénomène de décroissance de la différence de potentiel avec la minéralisation.

4.6.6 Explication du processus de mécanotransduction

Le processus de mécanotransduction est complexe mais sa présentation peut cependant être simplifiée. Pour cela définissons d'abord son cadre. Nous considérons deux

systemes (mécanique et cellulaire) et trois échelles distinctes (macroscopique, microscopique et nanoscopique). Du système mécanique, nous retenons essentiellement l'os en tant qu'entité à part entière à l'échelle macroscopique et la fibre de collagène à l'échelle nanoscopique. La partie intéressante du système cellulaire est l'ostéoblaste lui-même à l'échelle microscopique et les intégrines à l'échelle nanoscopique. Ce cadre est formalisé à la Figure 4.11.

Par exemple la Figure 4.9 montre que si l'on suppose que la cellule n'est "sensible" qu'à l'intensité du signal électrique qu'elle reçoit alors, lorsqu'elle reçoit un faible potentiel, elle ne peut pas différencier la cause : une forte minéralisation ou un chargement peu important. Ceci entraîne que pour un sujet placé en état d'apesanteur (donc avec un faible chargement), le signal transmis est similaire à celui créé par une forte minéralisation.

Il est possible de supposer que cette différence de potentiel peut être également le paramètre à partir duquel l'ordre de destruction est envoyé aux ostéoclastes. Sous cette hypothèse, l'ordre de destruction est donné quand il y a une minéralisation élevée ou quand il y a un chargement faible. Dans le cas d'un patient placé en état d'apesanteur, la cellule donnera l'ordre de destruction parce qu'elle ne perçoit qu'un signal faible, même si la minéralisation n'est pas élevée.

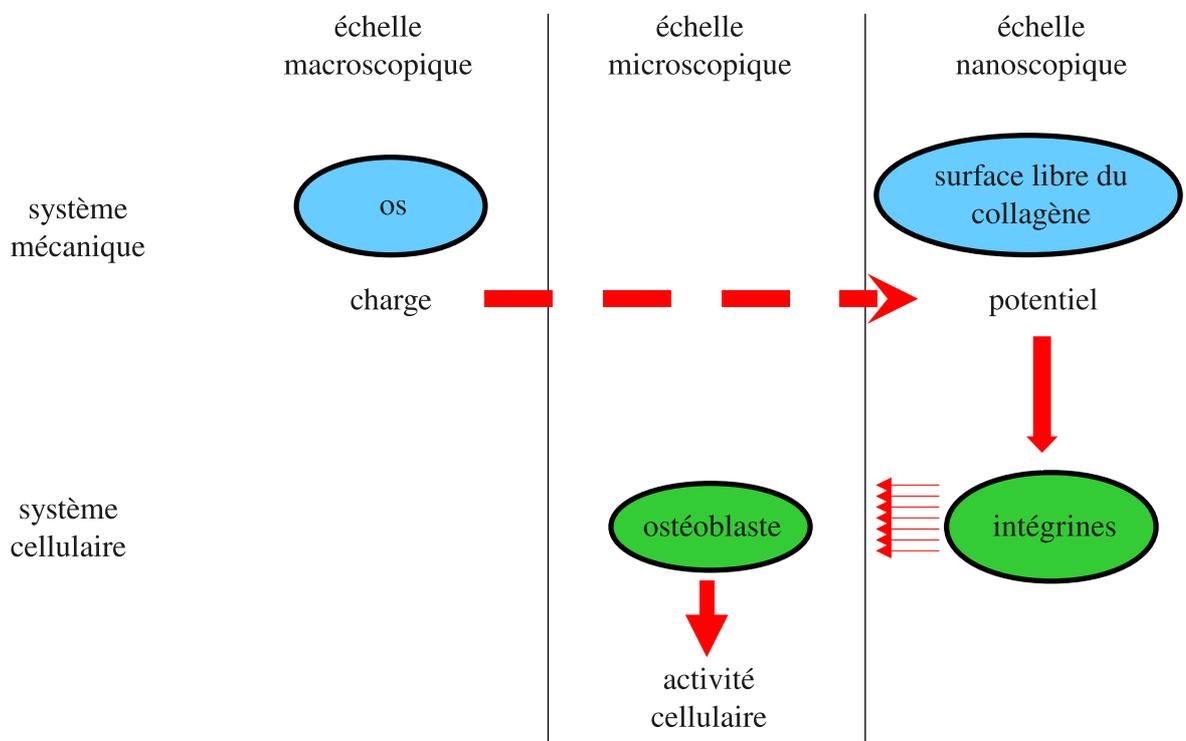


FIG. 4.11 – Principe de la mécanotransduction

Lorsqu'une charge est appliquée à l'os, elle induit un potentiel sur la surface libre du collagène, lequel est capté par les intégrines. Ces dernières transmettent cette information à l'ostéoblaste lequel adapte son activité cellulaire en fonction des signaux reçus.

Il est important de bien prendre en compte les deux points suivants : l'ostéoblaste n'a aucune information directe sur la charge appliquée à l'os de manière macroscopique. Cependant, il a une vue globale, par l'intermédiaire d'un très grand nombre de capteurs, sur les sollicitations mécaniques auxquelles est soumise la paroi sur laquelle il a adhéré.

4.7 Conclusions

Ce chapitre aborde l'explication physique du phénomène de mécanotransduction, processus par lequel une cellule perçoit le signal mécanique induit par la mise en charge d'un os humain. On se place dans le cadre d'un os organisé architecturalement comme l'os cortical et l'on cherche à comprendre comment la cellule peut concevoir l'ostéon qui est le mieux adapté à l'environnement mécanique dans lequel elle se trouve.

Les résultats que nous obtenons avec la première étude, au niveau ostéonale, ne sont pas significatifs. En effet, nous avons réalisé des développements semblables dans plusieurs régions de la diaphyse. Ces régions diffèrent essentiellement par leur architecture. Or les résultats que nous obtenons au niveau fluide sont très similaires entre eux. Il s'ensuit que le seul aspect fluide ne peut pas permettre à la cellule de connaître son environnement et donc d'avoir une réponse cellulaire adaptée. Il est clair que le fluide a une action sur l'activité de l'ostéoblaste mais que cette information n'est pas suffisante.

Par contre, la seconde étude montre que les fibres de collagène, de par leur caractère piézo électrique, transforment les sollicitations mécaniques de la partie solide environnante en un potentiel électrique auquel la cellule est sensible et peut réagir. De plus, cette différence de potentiel dépend essentiellement du degré de minéralisation, de l'architecture environnante et de la charge appliquée. Par ailleurs, elle dépend peu d'une quelconque périodicité dans le mode de chargement macroscopique. On retrouve ainsi l'importance des ions minéraux présents avant la construction de l'ostéon, l'importance de l'activité physique du sujet, l'importance de la gravité et les dommages dus au vieillissement.

Conclusion

Les travaux présentés dans ce mémoire ont permis de compléter le modèle SiNuPrOs en lui adjoignant la partie fluide. De plus, ce modèle a pu être utilisé dans sa phase duale, ce qui nous a permis d'obtenir des informations à l'échelle des sous structures lorsque l'os cortical est mis en charge au niveau macroscopique. Plusieurs études ont été développées sur les champs physiques existants aux sous échelles. Parmi toutes ces études deux sont particulièrement intéressantes. La première concerne les aspects fluides. On constate qu'il existe des cisaillements dans le fluide entourant la cellule, paramètre auquel les ostéoclastes pourraient être sensibles. Il est possible que ce soit un élément leur indiquant qu'il faut produire de l'os. Par contre, on constate que les variations obtenues ne sont pas très significatives et ne sont pas caractéristiques de l'environnement architectural sur lequel la cellule a adhéré. L'aspect non significatif de ces valeurs est peut-être lié au faible volume réservé au fluide dans l'os cortical. Cette situation est différente dans l'os trabéculaire.

La seconde étude que nous pouvons considérer comme importante est la dernière que nous avons présentée dans ce mémoire. En introduisant l'aspect piézoélectrique du collagène et le fait que les ostéoblastes adhèrent à une surface libre du tissu osseux via leurs intégrines nous permet de conclure à l'importance de la piézoélectricité dans le processus de mécanotransduction. En effet, un chargement imposé à l'os à l'échelle macroscopique est transformé, selon un processus complexe, en une différence de potentiel existant à la surface libre des fibres de collagène. Toute cellule dispose alors d'un grand nombre d'informations (environ plusieurs dizaines de milliers de valeurs de différences de potentiel) la renseignant sur l'architecture de la structure sur laquelle elle a adhéré. On constate que ces différences de potentiels dépendent du chargement, de l'architecture et du degré de minéralisation.

Il est alors raisonnable de penser que la cellule peut développer une activité cellulaire adaptée aux sollicitations mécaniques existantes dans son entourage. On constate que les informations que la cellule peut ainsi capter sont différentes chez un sujet jeune ou un sujet âgé, chez un sujet pratiquant une activité physique ou non.

En conclusion, les travaux présentés dans ce mémoire représentent une avancée importante dans la compréhension du processus de mécanotransduction.

Publications et conférences

Publications dans des revues internationales avec comité de lecture

J.M. Crolet, M.C. Stroe, M. Racila, "Decreasing of mechanotransduction process with age", CMBBE, ISSN : 1025 – 5842, Vol. 13, S1, 43 – 44, 2010

M. Predoi-Racila, M.C. Stroe, J.M. Crolet, "Human cortical bone : the SiNuPrOs model. Part II -A multiscale study of permeability", CMBBE, Vol. 13, 81 – 89, 2010

M.C. Stroe, M. Racila, J.M. Crolet, "Numerical simulation of fluid flow in the cortical part of a human femur", CMBBE, Vol. 12, 235 – 236, 2009

Conférences internationales

Workshop "Models and Images for Porous Media", Paris, January 12 – 16, 2009

XXXIV-ème Congrès Annuel de la Société de Biomécanique, Toulon, 31 août-1, 2 sept. 2009

9th International Symposium "Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering 2010", Valencia, Espagne, 24 – 27 February 2010

IV European Conference on Computational Mechanics "Solids, Structures and Coupled Problems in Engineering", Paris, France, May 16 – 21, 2010

Publication soumise

J.M. Crolet, M.C. Stroe, M. Racila, "Mechanotransduction in bone. Role of the piezoelectricity. Numerical approach.", Journal of Royal Society Interface.

Bibliographie

- [1] Aarden, E., E. Burger et P. Nijweide. 1994, Function of osteocytes in bone, *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 55, n° 3, p. 287–299.
- [2] Aoubiza, B., J.-M. Crolet et A. Meunier. 1996, On the mechanical characterization of compact bone structure using the homogenization theory, *Journal of biomechanics*, vol. 29, n° 12, p. 1539–1547.
- [3] Ascenzi, A. et A. Benvenuti. 1986, Orientation of collagen fibers at the boundary between two successive osteonic lamellae and its mechanical interpretation, *Journal of biomechanics*, vol. 19, n° 6, p. 455–463.
- [4] Ascenzi, A. et E. Bonucci. 1972, The shearing properties of single osteons, *The Anatomical Record*, vol. 172, n° 3, p. 499–510.
- [5] Ashman, R. B., S. C. Cowin, W. C. Van Buskirk et J. C. Rice. 1984, A continuous wave technique for the measurement of the elastic properties of cortical bone, *Journal of Biomechanics*, vol. 17, n° 5, p. 349–361.
- [6] Basset, C. A. et R. O. Becker. 1962, Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress., *Science*, vol. 137, p. 1063–1064.
- [7] Bassett, C. A. 1966, Electromechanical factors regulating bone architecture, dans *Third European Symposium on Calcified Tissues*, édité par H. Fleisch, H. Blackwood et M. Owen, Spring, p. 78–89.
- [8] Bayraktar, H., E. Morgan, G. Niebur, G. Morris, E. Wong et T. Keaveny. 2004, Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue, *Journal of Biomechanics*, vol. 37, n° 1, p. 27–35.
- [9] Beno, T., Y.-J. Yoon, S. C. Cowin et S. P. Fritton. 2006, Estimation of bone permeability using accurate microstructural measurements, *Journal of Biomechanics*, vol. 39, n° 13, p. 2378–2387.
- [10] Bensamoun, S., M. Ho Ba Tho, S. Luu, J. Gherbezza et J. De Belleval. 2004, Spatial distribution of acoustic and elastic properties of human femoral cortical bone, *Journal of Biomechanics*, vol. 37, n° 4, p. 503–510.
- [11] Bensoussan, A., J. Lions et G. Papanicolaou. 1978, *Asymptotic analysis for periodic structures*, North Holland.

- [12] Beraudi, A., S. Stea, M. Montesi, M. Baleani et M. Viceconti. 2009, Collagen orientation in human femur, tibia and fibula shaft by circularly polarized light, *Bone*, vol. 44, p. S320.
- [13] Biot, M. 1941, General theory of three-dimensional consolidation, *Journal of applied physics*, vol. 12, n° 2, p. 155.
- [14] Bossy, E. 2003, *Evaluation ultrasonore de l'os cortical par transmission axiale : modélisation et expérimentation in vitro et in vivo.*, thèse de doctorat, Université Paris VI.
- [15] Bousson, V., A. Meunier, C. Bergot, E. Vicaut, M. Rocha, M. Morais, A. Laval-Jeantet et J. Laredo. 2001, Distribution of intracortical porosity in human midfemoral cortex by age and gender, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 16, n° 7, p. 1308–1317.
- [16] Brighton, C. et S. Albelda. 1992, Identification of integrin cell-substratum adhesion receptors on cultured rat bone cells, *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 10, n° 6, p. 766–773.
- [17] Burger, E. et J. Klein-Nulend. 1999, Mechanotransduction in bone - role of the lacunocanalicular network, *FASEB Journal*, vol. 13, n° 8 SUPPL., p. s101–s112.
- [18] Burridge, R. et J. Keller. 1981, Poroelasticity equations derived from microstructure, *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 70, p. 1140.
- [19] Carroll, M. 1979, An effective stress law for anisotropic elastic deformation, *Journal of Geophysical Research*, vol. 84, p. 7510–7512.
- [20] Cavalcanti-Adam, E., T. Volberg, A. Micoulet, H. Kessler, B. Geiger et J. Spatz. 2007, Cell spreading and focal adhesion dynamics are regulated by spacing of integrin ligands, *Biophysical journal*, vol. 92, n° 8, p. 2964–2974.
- [21] Chevalier, Y., D. Pahr, H. Allmer, M. Charlebois et P. Zysset. 2007, 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*, vol. 40, n° 15, p. 3333–3340.
- [22] Coppolino, M. et S. Dedhar. 2000, Bi-directional signal transduction by integrin receptors, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 32, n° 2, p. 171–188.
- [23] Coussy, O. 1991, *Mécanique des milieux poreux*, Editions Technip.
- [24] Couteau, B., M. Ho Ba Tho, R. Darmana, J. Brignola et J. Arlaud. 1998, Finite element modelling of the vibrational behaviour of the human femur using ct-based individualized geometrical and material properties, *Journal of Biomechanics*, vol. 31, n° 4, p. 383–386.

-
- [25] Cowin, S. C. 2001, *Bone mechanics handbook*, CRC Press, London, New York, Washington DC.
- [26] Cowin, S. C., S. Weinbaum et Y. Zeng. 1995, A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials, *Journal of biomechanics*, vol. 28, n° 11, p. 1281–1297.
- [27] Crolet, J.-M., B. Aoubiza et A. Meunier. 1993, Compact bone : numerical simulation of mechanical characteristics, *Journal of biomechanics*, vol. 26, n° 6, p. 677–687.
- [28] Crolet, J.-M. et M. Racila. 2008, Collagen fibers effect on the mechanical properties of cortical bone. A numerical approach, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 11, n° Supplement 1, p. 69–71.
- [29] Crolet, J.-M. et M. Racila. 2009, Elaboration of assumptions for the fluid problem at microscopic scale in Sinupros, mathematical model of cortical bone, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 49, n° 11-12, p. 2182–2190.
- [30] Crolet, J.-M., M. Racila, R. Mahraoui et A. Meunier. 2005, A new numerical concept for modeling hydroxyapatite in human cortical bone, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 8, n° 2, p. 139–143.
- [31] Currey, J. 1962, Strength of bone, *Nature*, vol. 195, n° 4840, p. 513–514.
- [32] Dong, X. et X. Guo. 2004, Geometric determinants to cement line debonding and osteonal lamellae failure in osteon pushout tests, *Journal of biomechanical engineering*, vol. 126, p. 387.
- [33] Eriksen, E., D. Axelrod, F. Melsen et K. Obrant. 1994, *Bone histomorphometry*, Raven Press, New York.
- [34] Follet, H. *Caractérisation biomécanique et modélisation 3D par imagerie X et IRM haute résolution de l'os spongieux humain : évaluation du risque fracturaire*, thèse de doctorat, INSA, Lyon.
- [35] Frost, H. 1969, Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling, *Calcified Tissue International*, vol. 3, n° 1, p. 211–237.
- [36] Fukada, E. 1981, Piezoelectricity of bone and osteogenesis of piezoelectric films, dans *Mechanisms of Growth Control*, vol. 192, édité par C. C. Thomas, Springfield, IL.
- [37] Fukada, E. 1995, *Piezoelectricity and Pyroelectricity of Biopolymers*, vol. Ferroelectric polymers : chemistry, physics and applications, Marcel Dekker, Inc.
- [38] Fukada, E. et I. Yasuda. 1957, On the piezoelectric effect of bone, *Journal of the Physical Society of Japan*, vol. 12, n° 10, p. 1158–1162.

- [39] Ganta, D., G. Pastizzo, M. McCarthy et G. Gronowicz. 1994, Ascorbic acid deficiency inhibits integrin expression prior to its effect on collagen synthesis in fetal rat parietal bone cultures, *J Bone Miner Res*, vol. 9, p. S254.
- [40] Gatzka, C., E. Schneider, M. Knothe Tate, U. Knothe et P. Niederer. 1999, A novel ex vivo model for investigation of fluid displacements in bone after endoprosthesis implantation, *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, vol. 10, n° 12, p. 801–806.
- [41] Girault, V. R. 1986, *Finite Element Methods for Navier–Stokes Equations, Theory and Algorithms*, Springer, Berlin.
- [42] Goes, J., S. Figueiro, J. De Paiva et A. Sombra. 1999, Piezoelectric and dielectric properties of collagen films, *Physica Status Solidi (A) Applied Research*, vol. 176, n° 2, p. 1077–1083.
- [43] Halpin, J. et S. Tsai. 1967, Environmental factors in composite materials design, *Air Force Materials Research Laboratory, Technical Report, AFML-TR-67-423*.
- [44] Hellmich, C., J. Barthélémy et L. Dormieux. 2004, Mineral-collagen interactions in elasticity of bone ultrastructure - a continuum micromechanics approach, *European Journal of Mechanics, A/Solids*, vol. 23, n° 5, p. 783–810.
- [45] Ho Ba Tho, M.-C., J. Rho et R. Ashman. 1991, Atlas of mechanical properties of human cortical and cancellous bone, dans *In vivo assessment of bone quality by vibration and wave propagation techniques. Part II*, édité par V. der Perre G., L. G. et B. A., ACCO Publishing, p. 7–32.
- [46] Hughes, D., D. Salter, S. Dedhar et R. Simpson. 1993, Integrin expression in human bone, *Journal of bone and mineral research*, vol. 8, n° 5, p. 527–533.
- [47] Huiskes, R., H. Weinans et M. Dalstra. 1989, Adaptive bone remodeling and biomechanical design considerations, *Orthopedics*, vol. 12, p. 1255–1267.
- [48] Hung, C., S. Pollack, T. Reilly et C. Brighton. 1995, Real-time calcium response of cultured bone cells to fluid flow, *Clinical orthopaedics and related research*, vol. 313, p. 256.
- [49] Ingber, D. 1993, Cellular tensegrity : defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton, *Journal of Cell Science*, vol. 104, p. 613–613.
- [50] Jee, W. 1999, Structure and function of bone tissue, dans *Orthopaedics, Principles of Basic and Clinical Science*, édité par B. F. et W. R.V., CRC Press, Boca Raton, FL, Chap 1.
- [51] Katz, J. 1971, Hard tissue as a composite material-i. bounds on the elastic behavior, *Journal of Biomechanics*, vol. 4, n° 5, p. 455–473.

-
- [52] Katz, J. 1981, Composite material models for cortical bone, dans *Mechanical properties of bone*, vol. 45, ASME, AMD.
- [53] Keanini, R., R. Roer et R. Dillaman. 1995, A theoretical model of circulatory interstitial fluid flow and species transport within porous cortical bone, *Journal of biomechanics*, vol. 28, n° 8, p. 901–914.
- [54] Keyak, J. et Y. Falkinstein. 2003, Comparison of in situ and in vitro et scan-based finite element model predictions of proximal femoral fracture load, *Medical Engineering and Physics*, vol. 25, n° 9, p. 781–787.
- [55] Knothe Tate, M. 2003, Whither flows the fluid in bone? an osteocyte’s perspective, *Journal of Biomechanics*, vol. 36, n° 10, p. 1409–1424.
- [56] Knothe Tate, M. et U. Knothe. 2000, An ex vivo model to study transport processes and fluid flow in loaded bone., *Journal of biomechanics*, vol. 33, n° 2, p. 247.
- [57] Knothe Tate, M. et P. Niederer. 1998, Theoretical FE-based model developed to predict the relative contribution of convective and diffusive transport mechanisms for the maintenance of local equilibria within cortical bone, *Adv Heat Mass Trans Biotech (ASME)*, vol. 362, p. 133–142.
- [58] Knothe Tate, M., P. Niederer et U. Knothe. 1998, In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading, *Bone*, vol. 22, n° 2, p. 107–117.
- [59] Lees, S., J. Heeley et P. Cleary. 1979, A study of some properties of a sample of bovine cortical bone using ultrasound, *Calcified Tissue International*, vol. 29, n° 1, p. 107–117.
- [60] Li, G., J. Bronk, K. An et P. Kelly. 1987, Permeability of cortical bone of canine tibiae* 1, *Microvascular research*, vol. 34, n° 3, p. 302–310.
- [61] Malachanne, E., D. Dureisseix, P. Cañadas et F. Jourdan. 2008, Experimental and numerical identification of cortical bone permeability, *Journal of Biomechanics*, vol. 41, n° 3, p. 721–725.
- [62] Mammone, J. et S. Hudson. 1993, Micromechanics of bone strength and fracture, *Journal of Biomechanics*, vol. 26, n° 4-5, p. 439–446.
- [63] Martin, A. 1941, Tribo-electricity in wool and hair, *Proceedings of the Physical Society*, vol. 53, n° 2, p. 186.
- [64] Mayhew, P., C. Thomas, J. Clement, N. Loveridge, T. Beck, W. Bonfield, C. Burgoyne et J. Reeve. 2005, Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk, *Lancet*, vol. 366, n° 9480, p. 129–135.

- [65] Mehta, S. 1995, *Analysis of the mechanical properties of bone material using non-destructive ultrasound reflectometry*, thèse de doctorat, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas.
- [66] Melton III, L., E. Chrischilles, C. Cooper, A. Lane et B. Riggs. 1992, Perspective : How many women have osteoporosis?, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 7, n° 9, p. 1005–1010.
- [67] Meunier, A., J. Katz, P. Christel et L. Sedel. 1988, A reflection scanning acoustic microscope for bone and bone-biomaterials interface studies, *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 6, n° 5, p. 770–775.
- [68] Miladi, W. et M. Racila. 2009, Mathematical model of fluid flow in an osteon : influence of cardiac system, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 12, p. 187–188.
- [69] Morand, H. et R. Ohayon. 1992, *Interactions fluides-structures*, Masson.
- [70] Moss, M. 1991, Bone as a connected cellular network : modeling and testing, dans *Biomédical Engineering*, édité par R. G., Pergamon Press, p. 117–119.
- [71] Murat, F. et L. Tartar. 1978, H-convergence, séminaire d'analyse fonctionnelle et numérique de l'université d'alger, *Mimeographed notes. English translation : Topics in the Mathematical Modeling of Composite Materials (eds A. Cherkaev and RV Kohn)*.
- [72] Neumann, W. et M. Neumann. 1958, *The chemical dynamics of bone*, University of Chicago Press, Chicago.
- [73] Nur, A. et J. Byerlee. 1971, An exact effective stress law for elastic deformation of rock with fluids, *J. geophys. Res.*, vol. 76, n° 26, p. 6414–6419.
- [74] Nye, J. 1960, *Physical Properties of Crystals*, Oxford University Press, London.
- [75] Ounaies, Z. 2004, *Piezoelectric Materials*, vol. Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, Marcel Dekker, Inc.
- [76] Pidaparti, R., A. Chandran, Y. Takano et C. Turner. 1996, Bone mineral lies mainly outside collagen fibrils : Predictions of a composite model for osteonal bone, *Journal of Biomechanics*, vol. 29, n° 7, p. 909–916.
- [77] Piekarski, K. 1973, Analysis of bone as a composite material, *International Journal of Engineering Science*, vol. 11, n° 6, p. 557–558.
- [78] Piekarski, K. et M. Munro. 1977, Transport mechanism operating between blood supply and osteocytes in long bones, *Nature*, vol. 269, n° 2, p. 80–82.
- [79] Pithioux, M., P. Lasaygues et P. Chabrand. 2002, An alternative ultrasonic method for measuring the elastic properties of cortical bone, *Journal of Biomechanics*, vol. 35, n° 7, p. 961–968.

-
- [80] Predoi-Racila, M. *Elaboration d'une modélisation mathématique du transfert multi-échelle des signaux mécaniques dans l'os cortical humain. Aspects théoriques et simulations numériques*, thèse de doctorat, Université de Franche-Comté.
- [81] Predoi-Racila, M. et J.-M. Crolet. 2008, Human cortical bone : The SiNuPrOs model : Part I - description and elastic macroscopic results, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 11, n° 2, p. 169–187.
- [82] Prendergast, P. et R. Huiskes. 1996, Microdamage and osteocyte-lacuna strain in bone : a microstructural finite element analysis, *Journal of biomechanical engineering*, vol. 118, p. 240.
- [83] Racila, M. et J.-M. Crolet. 2006, Human cortical bone : Computer method for physical behavior at nano scale constant pressure assumption, *Technology and Health Care*, vol. 14, n° 4, p. 379–392.
- [84] Racila, M. et J.-M. Crolet. 2007, Nano and macro structure of cortical bone : Numerical investigations, *Mechanics of Advanced Materials and Structures*, vol. 14, n° 8, p. 655–663.
- [85] Racila, M. et J.-M. Crolet. 2008, SiNuPrOs, modèle numérique de l'os cortical. modélisation du fluide et méthode de quantification des champs physiques à diverses échelles, dans *Reconstruction osseuse et cutanée : biomécanique et techniques de l'ingénieur*, Sauramp Médical.
- [86] Rawn, J. 1989, *Biochemistry. (International ed.)*, NC Patterson.
- [87] Rho, J. Y., L. Kuhn-Spearing et P. Zioupos. 1998, Mechanical properties and the hierarchical structure of bone, *Medical Engineering & Physics*, vol. 20, n° 2, p. 92–102.
- [88] Rice, J. et M. Cleary. 1976, Some basic stress diffusion solutions for fluid-saturated elastic porous media with compressible constituents, *Rev. Geophys. Space Phys*, vol. 14, n° 2, p. 227–241.
- [89] Rudnicki, J. 1985, Effect of pore fluid diffusion on deformation and failure of rock, *Mechanics of geomaterials : rocks, concretes, soils*, p. 315.
- [90] Sanchez-Hubert, J. 1980, Asymptotic study of the macroscopic behaviour of a solid-fluid mixture, *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, vol. 2, p. 1–11.
- [91] Sánchez-Palencia, E. 1980, *Nonhomogeneous media and vibration theory, Lecture Notes in Physics*, vol. 127, Springer-Verlag, Berlin.
- [92] Sasaki, N., T. Ikawa et A. Fukuda. 1991, Orientation of mineral in bovine bone and the anisotropic mechanical properties of plexiform bone, *Journal of Biomechanics*, vol. 24, n° 1, p. 57–61.

- [93] Shamos, M. H., L. S. Lavine et S. M. I. 1963, Piezoelectric effect in bone, *Nature*, vol. 197, p. 1978–1981.
- [94] Siebers, M., P. Ter Brugge, X. Walboomers et J. Jansen. 2005, Integrins as linker proteins between osteoblasts and bone replacing materials. A critical review, *Biomaterials*, vol. 26, n° 2, p. 137–146.
- [95] Smit, T. H., J. M. Huyghe et S. C. Cowin. 2002, Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone, *Journal of Biomechanics*, vol. 35, n° 6, p. 829–835.
- [96] Steck, R., P. Niederer et M. Knothe Tate. 2000, A finite difference model of load-induced fluid displacements within bone under mechanical loading, *Medical engineering & physics*, vol. 22, n° 2, p. 117–125.
- [97] Sweeney, A., R. Byers et R. Kroon. 1965, Mechanical characteristics of bone and its constituents, dans *ASME Human Factors Conference*, American Society of Mechanical Engineers, p. 1–17.
- [98] Taylor, W., H. Roland, E. and Ploeg, D. Hertig, R. Klabunde, M. Warner, M.-C. Ho Ba Tho, L. Rakotomanana et S. Clift. 2002, Determination of orthotropic bone elastic constants using fea and modal analysis, *Journal of Biomechanics*, vol. 35, n° 6, p. 767–773.
- [99] Temam, R. 1979, *Navier-Stokes equations, Studies in Mathematics and its Applications*, vol. 2, North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
- [100] Thompson, M. et J. Willis. 1991, A reformation of the equations of anisotropic poroelasticity, *Journal of applied mechanics*, vol. 58, p. 612.
- [101] Tschoegl, N. 1989, *The phenomenological theory of linear viscoelastic behavior : an introduction*, Springer.
- [102] Turner, C., M. Akhter, D. Raab, D. Kimmel et R. Recker. 1991, A noninvasive, in vivo model for studying strain adaptive bone modeling, *Bone*, vol. 12, n° 2, p. 73–79.
- [103] Turner, C., M. Forwood et M. Otter. 1994, Mechanotransduction in bone : do bone cells act as sensors of fluid flow ?, *The FASEB Journal*, vol. 8, n° 11, p. 875.
- [104] Wagner, H. et S. Weiner. 1992, On the relationship between the microstructure of bone and its mechanical stiffness, *Journal of Biomechanics*, vol. 25, n° 11, p. 1311–1320.
- [105] Wang, L., S. P. Fritton, S. C. Cowin et S. Weinbaum. 1999, Fluid pressure relaxation depends upon osteonal microstructure : modeling an oscillatory bending experiment, *Journal of biomechanics*, vol. 32, n° 7, p. 663–672.
- [106] Wang, N., J. Butler et D. Ingber. 1993, Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton, *Science*, vol. 260, n° 5111, p. 1124.

- [107] Weinbaum, S., S. C. Cowin et Y. Zeng. 1994, A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses, *Journal of Biomechanics*, vol. 27, n° 3, p. 339–360.
- [108] Weiss, S., M. Zimmerman et R. Harten. 1998, The acoustic and structural properties of the human femur, *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 120, n° 1, p. 71–76.
- [109] Williams, J., J. Iannotti, A. Ham, J. Bleuit et J. Chen. Effects of fluid shear stress on bone cells., *Biorheology*, vol. 31, n° 2, p. 163.
- [110] Yamato, Y., M. Matsukawa, T. Otani, K. Yamazaki et A. Nagano. 2006, Distribution of longitudinal wave properties in bovine cortical bone in vitro, *Ultrasonics*, vol. 44, n° SUPPL., p. e233–e237.
- [111] Zhang, D., S. Weinbaum et S. C. Cowin. 1998, Estimates of the peak pressures in bone pore water, *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 120, n° 6, p. 697–703.

Mathematical modeling and numerical simulations of the mechanotransduction phenomenon in human cortical bone

Abstract. Bone remodeling is a highly complex process involving several interrelated phenomena. This thesis deals with one of these phenomena - the mechanotransduction, in particular with mathematical modeling and associated numerical simulations.

In order to understand the nature of the information received by the cell before the reconstruction of the new osteon that is the best adapted to local mechanical stresses, several studies are developed from an existing model. Cortical bone is considered as a multiscale porous medium. Three architectural levels are proposed and a mathematical development based on the homogenization theory allows a numerical determination of the permeability tensor coefficients. An analysis based on viscoelastic laws is pursued at nanoscopic level.

For giving a plausible explanation of the mechanotransduction phenomenon independent of localization in bone, a study allowing the computation of all physical fields existing at a given level as consequence of macroscopic loading is presented. The only fluid aspect doesn't allow a good knowledge by the cell of its environment and therefore it cannot induce an adapted cellular activity. This study shows that the collagen fibers, by their piezoelectric nature, transform the mechanical stresses induced by the surrounding part in an electric potential that the cells can sense.

Keywords. mechanotransduction, cortical bone, mathematical modeling, multiscale porous medium, permeability, electric potential, numerical simulations.

~ . ~

Résumé. Le remodelage osseux est un processus très complexe qui fait intervenir plusieurs phénomènes interdépendants. Ce mémoire de thèse porte sur la modélisation mathématique d'un de ces phénomènes - la mécanotransduction - et sur les simulations numériques associées.

Pour mieux comprendre la nature de l'information que reçoit une cellule afin de reconstruire l'ostéon le mieux adapté aux sollicitations mécaniques locales, plusieurs études ont été réalisées à partir d'une modélisation déjà existante. L'os cortical humain est considéré comme un milieu poreux multi-échelle. Trois niveaux architecturaux sont mis en avant et l'utilisation de la théorie de l'homogénéisation permet de déterminer numériquement les tenseurs de perméabilité pour chacun d'eux. Une analyse sur les lois viscoélastiques est développée au niveau nanoscopique.

Afin de proposer une explication plausible de la mécanotransduction indépendamment de la localisation dans l'os, une étude permettant de calculer tous les grandeurs physiques existant à une échelle donnée suite à un chargement appliqué à l'échelle macroscopique, a été mise en place. Le seul aspect fluide ne permet pas à la cellule de connaître son environnement et donc d'avoir une réponse cellulaire adaptée. Par contre, cette étude montre que les fibres de collagène, de par leur caractère piézoélectrique, transforment les sollicitations mécaniques existantes dans son entourage en un potentiel électrique auquel la cellule est sensible et peut réagir.

Mots-clés. mécanotransduction, os cortical, modélisation mathématique, milieu poreux multi-échelle, perméabilité, potentiel électrique, simulations numériques.