

MODELISATION NUMERIQUE MULTI-ÉCHELLES ET MULTI-PHYSIQUES DE LA RECONSTRUCTION OSSEUSE UTILISANT UNE MICROSTRUCTURE ÉVOLUTIVE

C. Spingarn, Y. Rémond, **D. George**, *Laboratoire des Sciences de l'Ingénieur, de l'Informatique et de l'Imagerie (ICube), Université de Strasbourg, CNRS UMR 7357, 67000 Strasbourg. Téléphone : 03 68 85 29 24, Adresses électroniques : camille.spingarn@etu.unistra.fr, remond@unistra.fr, george@unistra.fr*

Mots clés : Modèle numérique 3D, Reconstruction osseuse, Multi-échelles, Multi-physiques, Chargement mécanique.

1. INTRODUCTION

L'os est un tissu en perpétuel renouvellement. Chaque année 5 % d'os cortical et 20% d'os trabéculaire est remplacé en moyenne. Ce renouvellement d'os qui peut se traduire par un remodelage ou une reconstruction osseuse dépend, entre autre, des forces mécaniques auxquelles est soumis le squelette (Wolff, 1892). Ainsi, lorsque le squelette est soumis à des forces mécaniques importantes et se fracture, l'os se reconstruit. Ce processus de reconstruction est le résultat principalement des actions de trois types de cellules osseuses : les ostéoclastes et ostéoblastes responsables respectivement de la résorption et de la formation d'os ainsi que les ostéocytes, en nombre beaucoup plus important, qui sont des cellules mécano-sensibles détectant l'information mécanique et la traduisant en stimulus biologique et qui servent de recruteurs pour les ostéoclastes et ostéoblastes (Bonewald, 2011). Du point de vue biologique-mécanique et de manière simplifiée, grâce à ces cellules, l'os est résorbé aux endroits où le stimulus est faible lorsque les forces mécaniques sont faibles et il est (re)créé aux endroits où le stimulus est important lorsque les forces mécaniques appliquées sont importantes. Ainsi, en cas de fracture, l'os est le lieu d'importantes actions cellulaires.

Lorsque le déficit osseux est trop important (plusieurs centimètres) pour que l'os puisse se reconstruire seul, l'utilisation de biomatériaux ou de greffe osseuse permet de se substituer à l'os vivant et est devenu aujourd'hui une pratique usuelle en médecine. Lors de chirurgies osseuses (chirurgie maxillo-faciale, dentaire, et de manière plus générale en orthopédie), l'ajout d'implant permet de renforcer la structure osseuse après un accident (Greenwald *et al.* 2001). Idéalement, après l'ajout d'un tel implant, il serait souhaitable que l'os se reconstitue entièrement à travers la prothèse et que le biomatériau se dégrade totalement (cela n'est malheureusement pas encore le cas), afin de retrouver des caractéristiques mécaniques et biologique post traumatique normales et équivalentes à celles d'avant le trauma (Schilling *et al.* 2004). Dans ce contexte, la prédiction de l'évolution de l'ostéogénèse en fonction des caractéristiques du biomatériau et des évolutions du tissu osseux, de manière spécifique à chaque patient reste un point crucial.

2. ÉTAT DE L'ART

Le concept de reconstruction osseuse est connu depuis très longtemps. Le fait que les déformations ou les forces appliquées à un os induisent un remodelage a été présenté pour la première fois par Wolff (1892), et est souvent appelé « loi de Wolff » (Frost, 1990). De nombreux modèles numériques ont été développés afin de comprendre et prévoir le phénomène de reconstruction osseuse. Cependant la connaissance de certains phénomènes de la reconstruction osseuse ainsi que de certains paramètres biologiques étant encore très limitée, la plupart de ces modèles sont des modèles phénoménologiques. Roux (1881) utilise la loi de Wolff pour exprimer la fonction d'adaptation qui traduit l'évolution de la microstructure osseuse en fonction du temps. Bien plus tard Frost (1987) introduit le premier modèle mathématique fondé sur l'hypothèse que les contraintes

locales régulent la masse osseuse. Par la suite, [Carter \(1987\)](#) introduit l'idée d'un stade d'équilibre dans lequel il n'y a ni reconstruction ni résorption qu'il appelle « lazy zone », ou zone d'inactivité lorsque le système osseux est en équilibre bio-physique.

[Carter \(1987\)](#) et [Huiskes \(1987\)](#) ont été dans les premiers à utiliser la méthode numérique des éléments finis appliquée à la reconstruction osseuse vers la fin des années 1980. L'os est considéré comme un matériau linéaire isotrope qui s'adapte à une fonction mathématique de densité d'énergie de déformation mécanique. Grâce à ces simulations, ils ont pu analyser l'influence de la rigidité des implants sur la reconstruction osseuse afin d'assister l'ingénierie prothétique. Plus tard, [Weinans \(1992\)](#) utilise le même modèle théorique que [Carter \(1987\)](#) et [Huiskes \(1987\)](#) et l'applique à une géométrie simple de plaque en deux dimensions. Le résultat obtenu donne une structure semblable à celle des trabécules osseuses, mais dont ses constituants sont soit totalement reconstruits soit complètement résorbés. Il en déduit que ce résultat est issu d'instabilités dans son système.

Par la suite, [Mullender et al. \(1994\)](#) introduisent un stimulus biologique reçu en un point donné qui est la somme des stimuli émis par les ostéocytes voisins pondérée par un critère de distance à travers une fonction qui représente le rayon d'action des cellules alors que [Huiskes et al. \(2000\)](#) utilisent un critère de probabilité d'activation des ostéocytes par surface. Enfin, [Fyhrie et Carter \(1986\)](#) parviennent à prévoir l'orientation des trabécules selon les directions principales de contraintes. L'os devient alors un matériau anisotrope, milieu poreux saturé de fluide dans lequel des flux interstitiels se créent à différentes échelles permettant les transferts biologiques nécessaires au remodelage ou à la reconstruction osseuse. Cette information prend toute son importance dans la compréhension dont le stimulus agit et est converti en réponse cellulaire et donne naissance à nouveau domaine d'étude, la mécanobiologie. A l'échelle trabéculaire, de nombreux phénomènes sont observables au sein d'un os : conduction hydraulique, osmose, diffusion, pour n'en citer que quelques-uns ([Lemaire, 2004](#)). Il est alors essentiel de faire appel à des modèles multi-physiques et multi-échelles afin de prendre en compte ces phénomènes couplés jouant un rôle dans l'écoulement des fluides interstitiels essentiels dans le remodelage osseux.

3. TRAVAUX PERSONNELS : AVANCEE

3.1. Résultats obtenus

Nous fondons notre étude sur les travaux de [Madedo et al. \(2011, 2012\)](#) d'une cinématique macroscopique de reconstruction osseuse à travers un matériau biorésorbable. Initialement développé uniquement pour des barres rectangulaires en deux dimensions, le modèle a ensuite été étendu à la troisième dimension et à des géométries réelles issues de l'imagerie médicale. Il est initialement développé sur le logiciel COMSOL Multiphysics©. Il s'agit d'un modèle continu considérant les interactions d'un matériau bio-résorbable en contact avec un tissu osseux permettant de représenter la reconstruction osseuse de manière globale. Le modèle est fondé sur l'hypothèse que l'énergie élastique de déformation mécanique influe de manière directe sur la biologie de l'os (fonction d'énergie de déformation ou « strain energy density »). Ce modèle numérique résout un système d'équations différentielles ordinaires couplées ([Madedo et al. 2011](#), [Madedo et al. 2012](#)) afin de prendre en compte les effets de la mécanique et de la biologie.

Les cellules biologiques prises en compte sont les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes. Les ostéocytes perçoivent les informations mécaniques et les retranscrivent en signaux biologiques ([Bonewald, 2011](#)) de telle manière que si le stimulus mécanique augmente, les ostéoblastes fabriquent de l'os et au contraire si le stimulus mécanique est trop faible les ostéoclastes résorberont l'os ainsi que le biomatériau. Le stimulus utilisé est calculé de la manière suivante :

$$S(x, t) = \left(\int_{Solide} U(x_0, t) * d(x_0, t) * e^{-\left\| \frac{x-x_0}{D} \right\|} dx_0 \right) - S_0 \quad (1)$$

où U est la densité d'énergie de déformation, d est la densité osseuse en fonction du temps et du point considéré et D la distance à partir de laquelle l'effet d'un ostéocyte est considéré comme ayant peu

d'influence. S_0 est le stimulus seuil en dessous duquel rien ne se passe et au-dessus duquel l'os va se reconstruire.

La densité osseuse et la densité du biomatériau évoluent suivant les équations :

$$\frac{\partial \rho_{os}}{\partial t} = H(\phi) * \begin{cases} synth_{os} * S & \text{pour } S > 0 \\ resorb_{os} * S & \text{pour } S \leq 0 \end{cases} \quad (2)$$

$$\frac{\partial \rho_{biomat}}{\partial t} = H(\phi) * \begin{cases} 0 & \text{pour } S > 0 \\ resorb_{biomat} * S & \text{pour } S \leq 0 \end{cases} \quad (3)$$

où $H(\phi)$ est une fonction qui modélise l'influence de la porosité sur la vitesse de remodelage, et où les coefficients $synth_{os}$, $resorb_{os}$ et $resorb_{biomat}$ paramètrent la cinétique de résorption et de synthèse du remodelage osseux.

Dans le cadre des modélisations en cours, différents cas de chargements mécaniques ont pu être modélisés et ont montré une reconstruction osseuse très différente en fonction des conditions aux limites imposées (Figure 1). La comparaison des résultats numériques obtenus montrent une bonne corrélation avec les données médicales issues de la littérature (von Meyer 1867). Par ailleurs, la comparaison des simulations en 2 dimensions et en 3 dimensions a pu mettre en évidence leurs différences et on note par ailleurs, à travers l'interprétation de ces résultats, qu'il n'est pas possible, a priori, de prévoir une reconstruction osseuse sur cas médicaux réels issus uniquement de modélisations 2D.

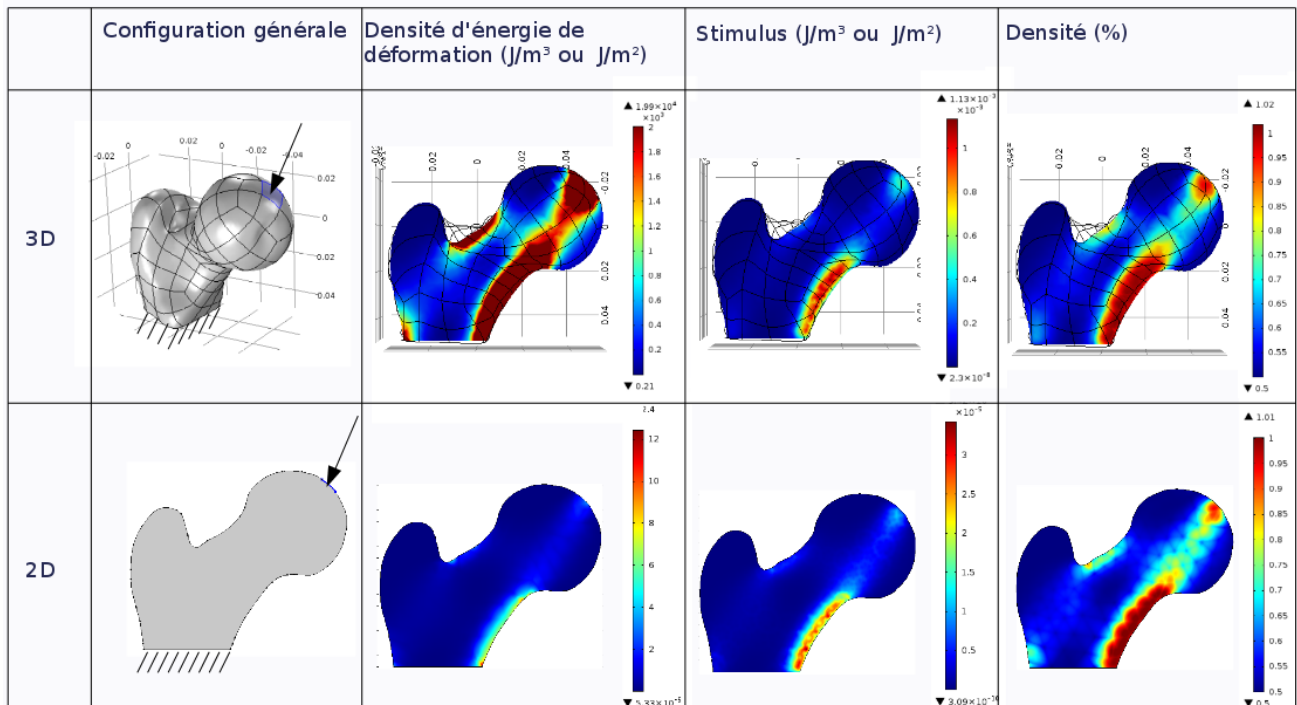


Figure 1. Comparaison de la reconstruction osseuse entre un cas 2D et un cas 3D d'une tête fémorale

Enfin, la simulation de prothèse bio-résorbable ou non a montré un net avantage de densité de reconstruction avec une prothèse bio-résorbable qu'avec une prothèse non bio-résorbable. Les résultats présentés à la Figure 2 montrent les évolutions de reconstruction osseuse pour des géométries 3D de la tête fémorale avec ou sans prothèse intégrée.

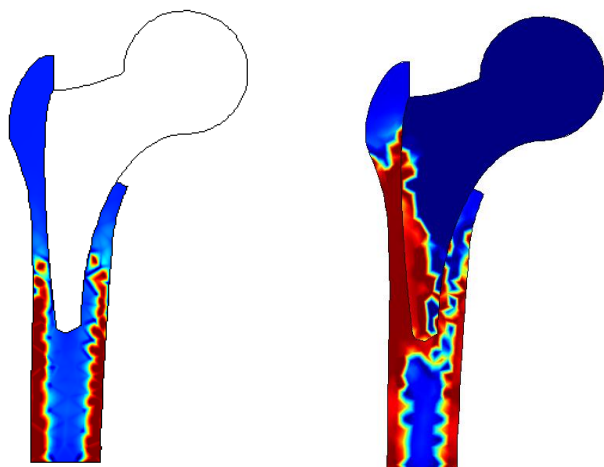


Figure 2. Comparaison de la reconstruction osseuse pour une prothèse biorésorbable ou non

Grâce à ces simulations nous pouvons déterminer les évolutions de densités osseuses ainsi que la reconstruction osseuse au fil du temps autour et à travers ces implants.

3.2. Développements en cours

L'os est un milieu poreux contenant une phase liquide. En effet, l'os trabéculaire possède une microstructure très complexe. A l'échelle microscopique de très nombreux phénomènes sont observables : conduction hydraulique, osmose, diffusion, *etc.* Un modèle complet ne saurait s'affranchir de ces phénomènes. Pour cela, il faut intégrer dans un premier temps la diffusion de microstructure au modèle numérique. La morphologie des trabécules étant contrôlée en partie par les forces mécaniques appliquées, ainsi que par leur direction, les trabécules s'orientent majoritairement dans le sens des contraintes principales de chargement (Ruimerman, 2005).

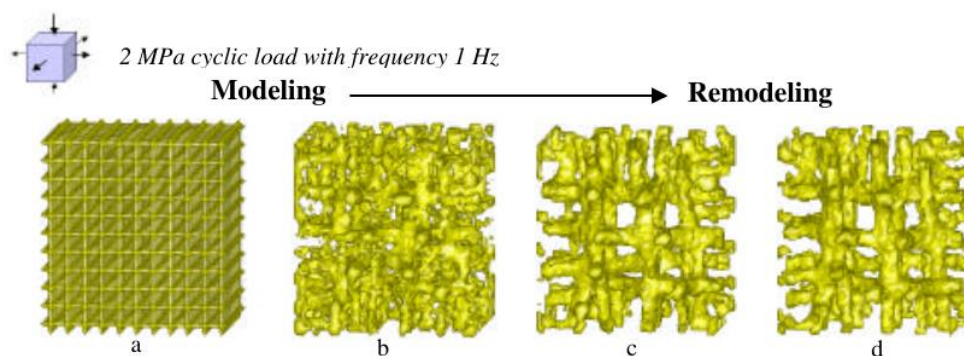


Figure 3. Développement d'un réseau trabéculaire formé à partir d'un milieu poreux sur lequel ont été appliquées des forces mécaniques extérieures (Ruimerman, 2005)

L'intégration de la microstructure osseuse au sein du modèle continu permet par ailleurs la prise en compte de (re)vascularisation à travers la porosité osseuse ainsi que de la micro fluidique interne au matériau. Il est donc ainsi possible de modéliser la migration des cellules ainsi que leurs interactions respectives mettant en œuvre les effets de la biologie fluidique sur la reconstruction osseuse.

4. QUELS APPORTS POUR LA CLINIQUE ?

L'objectif à long terme est de prévoir la reconstruction osseuse de manière exacte et spécifique à chaque problématique et à chaque patient. Grâce au modèle, le chirurgien pourra faire un choix de prothèse, de sa forme et de son matériau, de la manière la plus adaptée et en connaissance de cause. Il pourra prédire l'évolution de la reconstruction osseuse obtenue à travers la prothèse sur le long

terme et éventuellement l'intégration de la prothèse en fonction l'évolution de l'environnement biologique du patient.

5. PERSPECTIVES DANS LA THEMATIQUE (COUPLAGE)

Une fois le modèle cohérent de microstructure intégré au modèle continu, il sera alors possible d'y intégrer les différents phénomènes locaux qui jouent un rôle dans la reconstruction osseuse tel que la conduction hydraulique, l'osmose et la diffusion. Les limitations actuelles issues de la puissance des machines de calcul ne nous permettent pas de modéliser un os entier à ces échelles-là. Notre approche, consiste à mettre en place un modèle multi-échelles et multi-physiques couplé, qui permettra une compréhension plus complète et plus exacte des phénomènes mis en jeux et d'obtenir une prédictibilité globale satisfaisante pour le domaine médicale.

REFERENCES

- Bonewald L. F. , « The amazing osteocyte », *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 2, (2011) pp. 229-238.
- Carter, D.R., Fyhrie, D.P. and Whalen, R.T., « Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy» *J. Biomechanics*, **20**, 8, (1987), pp. 785-794.
- Frost HM, « The mechanostat: A proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents », *Bone and Mineral*, 2, 2, (1987), pp. 73-85.
- Frost HM, « Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: the bone modelling problem », *Anat. Rec.*, **226**, 4, (1990a), pp 403-413.
- Frost HM, « Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's Law: the remodeling problem », *Anat. Rec.*, **226**,4, (1990b), pp. 414-422.
- Fyhrie, D.P. and Carter, D.R., « A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology » *J.Orthop. Res.*, **4**, 3, (1986a), pp 304-317.
- Greenwald A. S., Boden S. D., Goldberg V. M., Khan Y., Laurencin C. T., Rosier R. N., « Bone graft substitutes : facts, fictions ans applications », *int. J. Bone Joint Surg Am*, **83**, 2, (2001), pp. 98-103.
- Huiskes R., Weinans H., Grootenboer H.J., Dalstra M., Fudula B., and Slooff T.J., « Adaptive Bone-Remodeling theory applied to Prosthetic-Design Analysis ». *J. Biomechanics*, **20**, 11-12, (1987), pp. 1135-1150.
- Huiskes R., Ruimerman R., van Lenthe G.H. & Janssen J.D., « Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone », *Nature*, **405**, 6787, (2000), pp. 704-706.
- Madeo A., Lekszycki T., Il'Isola F., « A continuum model for the bio-mechanical interactions between living tissue and bio-resorbable graft after bone reconstructive surgery », *Comptes rendus Mécanique*, **339**, 10, (2011), pp. 625-640.
- Madeo A., George D., Lekszycki T., Nierenberger M., Rémond Y., « A second gradient continuum model accounting for some effects of micro-structure on reconstructed bone remodeling », *Comptes Rendus Mécanique*, **340**, 8, (2012), pp. 575-589.
- Martinez G., Aznar J. M. G., Doblaré M., Cerrolaza M., « External bone remodeling through boundary elements and damage mechanics », *Mathematics and computers in simulation*, **73**, 1-4, (2006), pp. 183-199.
- Mullender M.G., Huiskes R. and Weinans H. « A physiological approach to the simulation of bone remodeling as a self-organizational control process » *J.of Biomechanics*, **27**, 11, (1994), pp. 1389-1394.
- Roux W, « Der Kampf der Teile im Organismus ». *Engelmann*, (1881).

- Ruimerman R., Hilbers P., van Rietbergen B., Huiskes R., « A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation », *Journal of Biomechanics*, **38**, (2005), pp. 931-941.
- Scheiner S., Pivonka P., Hellmich C., « Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling », *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg*, **254**, (2013), pp. 181-196.
- Schilling A.F., Linhart W., Filke S., Gebauer M., Schinke T., Rueger J. M., Amling M.. « Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts », *Biomaterials*, **25**, 18, (2004), pp. 3963-3972.
- von Meyer G. H., « Die Architektur der Spongiosa », *Archs Anat. Physiol. Wiss. Med*, **34**, (1867), pp. 615-628.
- Weinans H, Huiskes R, Grootenboer HJ, « The behavior of adaptive bone remodeling simulation models», *J. Biomechanics.*, **25**, 12, (1992), pp. 1425-1441.
- Wolff J, « Das Gesetz der Transformation der Knochen », Berlin A. Hirschwild (1892) Translated as: The Law of Bone Remodeling. Maquet P. & Furlong R., Springer-Verlag, Berlin, 1986.