UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DÉVELOPPEMENT D'UNE MODÉLISATION PAR ÉLÉMENTS FINIS POUR CARACTÉRISATION NON DESTRUCTIVE DE LA BIOMÉCANIQUE OSSEUSE À PARTIR D'IMAGES MICRO-CT

YANN ZIMMERMANN

DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES

(GÉNIE MÉCANIQUE)

DÉCEMBRE 2018

© Yann Zimmermann, 2018.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

DÉVELOPPEMENT D'UNE MODÉLISATION PAR ÉLÉMENTS FINIS POUR CARACTÉRISATION NON DESTRUCTIVE DE LA BIOMÉCANIQUE OSSEUSE À PARTIR D'IMAGES MICRO-CT

présenté par : ZIMMERMANN Yann

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. TROCHU François, Ph. D., président

Mme VILLEMURE Isabelle, Ph. D., membre et directrice de recherche

Mme NUÑO Natalia, Ph. D., membre

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite sincèrement remercier Dre Isabelle Villemure qui, en tant que directrice de recherche, a créé le projet et m'a donné la chance de le réaliser. L'implication et la rigueur dont elle a fait preuve tout au long de ces années m'ont permis de prendre des décisions essentielles à la complétion du projet.

Je souhaite aussi remercier Tanvir Mustafy qui m'a apporté les données essentielles au projet ainsi que le support technique dont j'avais besoin pour réaliser le travail de recherche. Tanvir a su me conseiller en temps voulu et me faire découvrir son espace de travail, informations clefs pour la réalisation de ce projet.

Aussi, j'exprime toute ma sympathie envers les étudiants du laboratoire de l'Institut TransMedTech qui ont généré un élan de dynamisme dans l'espace de travail cette dernière année et avec lesquels le partage de connaissances a été un réel plaisir, mais aussi un atout.

Merci à Pierre Faucheux qui m'a apporté une aide significative dans la phase de modélisation par éléments finis. Pierre a fait preuve d'une grande patience et a su me donner des informations pertinentes afin d'éclaircir le domaine des éléments finis.

Merci aux personnes de mon entourage qui ont su transformer ces années froides, loin de ma famille, en une expérience pleine de vie et de souvenirs inoubliables. Je pense notamment à mon cercle d'amis proches qui se reconnaitront dans ces mots.

Finalement, je dois de profonds remerciements aux personnes qui ont su me guider et me soutenir lors de ces dernières années d'études supérieures à l'étranger : ma famille, Valentine.

Merci à toutes et à tous.

RÉSUMÉ

De nombreuses pathologies affectant les os peuvent détériorer leurs propriétés mécaniques, augmentant ainsi leur risque de fracture. Afin de prévenir ces risques inapparents, de nombreuses études visent à caractériser la biomécanique osseuse. Plusieurs approches permettent d'évaluer le comportement et les paramètres mécaniques des tissus osseux. Une de ces approches consiste à combiner les techniques d'imagerie médicale, entre autres la microtomographie (micro-CT), et de modélisation par éléments finis (ÉF) afin d'évaluer, de manière non destructive, les propriétés mécaniques de sujets vivants au cours du temps. De telles approches analytiques ont été développées pour prédire le comportement biomécanique de différents os, provenant de divers modèles animaux et soumis à des cas de chargements variés. Cependant, le développement de ces modèles est spécifique au contexte de l'étude et au spécimen étudié. Une étude expérimentale visant à caractériser les effets de chargements d'impact appliqués à des tibiae de rats *en période de croissance* a été réalisée dans le cadre d'un projet complémentaire. Parmi les effets à analyser, on retrouve l'évaluation des changements dans la résistance mécanique des tibiae pendant cette période de chargement. L'objectif principal de ce projet était de **développer** et de **vérifier** un outil de modélisation par éléments finis combiné à l'imagerie par micro-CT permettant de caractériser la réponse d'un tissu osseux soumis à un chargement mécanique.

Une première étude a permis dans un premier temps de développer une modélisation par éléments finis de tibiae de rats, préalablement imagés par micro-CT, puis dans un second temps de calibrer et vérifier cette modélisation à parti d'essais expérimentaux. Cette étude a été réalisée sur vingt-quatre spécimens de rats Sprague Dawley mâles répartis en trois groupes (n=8/groupe) âgés de 28, 56 et 84 jours, dont six spécimens par groupe ont servi à calibrer les modèles ÉF (MÉF) et deux spécimens par groupe à les vérifier. Les spécimens ont été radiographiés par micro-CT puis testés mécaniquement par flexion trois-points afin d'extraire les raideurs expérimentales (K_{exp}) des tibiae. La méthode de reconstruction par voxels a été utilisée afin de générer les MÉFs de chaque spécimen d'os, à partir des informations géométriques et densitométriques contenues dans les images micro-CT. Une loi liant le module d'Young (E) de chaque élément à ses propriétés densitométriques a été implantée dans le modèle et, par la suite, calibrée pour chaque groupe en minimisant l'erreur entre K_{exp} et la raideur évaluée numériquement à partir des MÉFs (K_{FEA}). La variabilité des propriétés mécaniques des spécimens et les prédictions des modèles ont été évaluées à l'aide d'outils statistiques.

Les résultats obtenus pour cette première étude ont montré une évolution des paramètres mécaniques des tibiae de rat au cours de leur croissance, résultant en trois relations différentes E-densité, spécifiques à chacun des trois groupes d'âge étudié (E_{28}=10320·$\rho_{cendres}^{3.45}$; E_{56}=43620·$\rho_{cendres}^{4.41}$; E_{84}=20090·$\rho_{cendres}^{2.0}$). Par ailleurs, des variabilités plus importantes ont été observées pour les raideurs expérimentales K_{exp} des spécimens de 56 jours (±15.3N/mm), qui sont en période de croissance accélérée à cet âge. Ce facteur pubertaire a également entrainé une moins bonne fiabilité de prédiction des paramètres mécaniques à ce stade de croissance (r=0.10). Une augmentation de la raideur expérimentale K_{exp} a été observée entre les spécimens de 28 et 84 jours (+259%). En parallèle, le module d'Young a augmenté avec l'âge des spécimens (+210%), un facteur contribuant ainsi de façon importante, comparativement aux changements géométriques, à l'augmentation des raideurs mécaniques pendant la croissance du rat. L'approche de modélisation développée, qui prend en compte les facteurs géométriques et mécaniques locaux de l'os, a permis d'évaluer efficacement ses paramètres mécaniques sans utiliser les simplifications reliées à la théorie des poutres. L'ajout de spécimens, tant pour les étapes de calibration que de vérification, ainsi que l'utilisation de modèles surfaciques, qui permettraient de simplifier les conditions limites appliquées au MÉF, seraient à considérer pour augmenter davantage la fiabilité des modélisations développées.

Une deuxième étude a permis d'exploiter les outils développés afin d'évaluer de manière périodique les effets des chargements d'impact sur les propriétés mécaniques des tibiae de rats en période de croissance. Elle a été réalisée sur six spécimens de rats Sprague Dawley mâles, âgés de 28 jours au début de l'expérience, et provenant d'une étude complémentaire. Un chargement périodique a été appliqué au tibia droit de trois spécimens de la cohorte sur un intervalle de temps de 8 semaines, les trois autres étant gardés comme spécimens contrôles. Les spécimens ont été radiographiés par micro-CT à différents intervalles entre le début (28 jours) et la fin de l'expérience (84 jours). Les MÉFs correspondants aux spécimens ont été reconstruits en utilisant l'approche de modélisation présentée dans la première étude, et les raideurs numériques K_{FEA} ont été calculées pour chacun des six spécimens. Une étude approfondie des images micro-CT a été effectuée afin d'extraire les données densitométriques et géométriques des spécimens.

Les résultats de cette deuxième étude ont montré une augmentation de densité (+15.8%), d'aire transverse (+10.5%) ainsi que de raideur K_{FEA} (+33.5%), pour les spécimens âgés de 84 jours chargés mécaniquement comparativement aux spécimens contrôles. Aucun changement n'a été

constaté entre les tibiae chargés et ceux de contrôles à l'âge de 28 jours, ces rats étant analysés au premier jour de l'expérience. Ces résultats dévoilent que les chargements d'impact permettent de stimuler la croissance géométrique des tibiae de rats et d'en augmenter la densité osseuse. Ce phénomène de densification n'a d'ailleurs pas été observé pour des spécimens adultes soumis à des conditions de chargement comparables, suggérant que l'augmentation de raideur des os matures serait davantage liée au changement de géométrie, comparativement aux spécimens en période de croissance, pour lesquels cette augmentation serait également liée au phénomène de densification du tissu osseux. Une radiographie par micro-CT plus fine (i.e. résolution plus petite) que celle utilisée dans cette étude (18µm), serait pertinente afin de caractériser et quantifier davantage ce phénomène de densification pour les rats en croissance.

Ce projet a permis de confirmer l'utilisation d'une modélisation par éléments finis pour déterminer la biomécanique osseuse des tibiae de rats en période de croissance. En effet, des relations ont été établies entre les paramètres mécaniques de l'os et l'information fournie par les images micro-CT, permettant ainsi de générer des modèles par éléments finis simulant le comportement en flexion des tibiae de rats âgés de 28, 56 et 84 jours. Ce projet a aussi permis de dévoiler que le comportement mécanique des tibiae ne peut être évalué avec la même modélisation tout au long de la phase de croissance des rats. En effet, la résolution adoptée pour l'imagerie micro-CT dans ce projet n'a pas permis d'observer les changements densitométriques au fil de la croissance des rats, alors que les valeurs de E ont crû pour ces spécimens, résultant en trois modélisations ÉF spécifiques aux trois groupes d'âges. Des résultats complémentaires ont permis de mettre en lumière l'utilité de cet outil pour des études nécessitant l'évaluation de la biomécanique osseuse au cours du temps des rats en période de croissance, sous l'effet de chargements d'impact.

Cette approche de modélisation développée pour des rats en période de croissance représente une nouveauté dans le domaine de l'évaluation non-destructive de la biomécanique osseuse, apportant une contribution d'intérêt en biomécanique osseuse. Les résultats obtenus et les modèles développés au cours de ce projet pourront être exploités dans diverses études expérimentales, afin de caractériser l'influence d'une multitude de facteurs sur la biomécanique osseuse des rats en croissance.

ABSTRACT

Many pathologies affecting the bones can deteriorate their mechanical properties, increasing their risk of fracture. In order to prevent these non-apparent risks, many studies aim to characterize bone biomechanics. Several approaches are used to evaluate the behavior and the mechanical parameters of bone tissue. One of these consists in combining medical imaging techniques, such as microtomography (micro-CT), and finite element modeling (FE) in order to non-destructively evaluate bone mechanical properties of living subjects overtime. Such analytical approaches have been developed to predict biomechanical behavior of different bones, from various animal models and submitted to various loading cases. However, the development of these models is specific to the context of the study and the studied specimen. An experimental study aimed at characterizing the effects of impact loading applied to rat tibiae *during their growing period* was carried out as part of a complementary project. Among the studied effects, it is required to evaluated changes in the mechanical strength of the tibiae during this loading period. The main objective of this project was to **develop** and **verify** a micro-CT based finite element modeling tool to characterize the response of bone tissue subjected to mechanical loading.

A **first study** allowed to develop a finite element model of tibiae rats, previously imaged by micro-CT, and then to calibrate and verify this modeling approach using experimental tests. This study was performed on twenty-four specimens of Sprague-Dawley male rats divided into three groups (n=8/group) aged 28, 56, and 84 days old (d.o.), among which six specimens per group were used to calibrate the FE models (FEM) and two specimens per group were used to verify them. The specimens were micro-CT scanned and then mechanically tested under three-point bending to extract the tibiae experimental stiffness (K_{exp}). The voxel reconstruction method was used to generate the FEMs of each bone specimen, based on the geometric and densitometric information embedded in the micro-CT images. A relationship between the Young's modulus (E) of each element to its densitometric properties was integrated in the model and, subsequently, calibrated for each group by minimizing the error between K_{exp} and the numerically evaluated stiffness from the FEMs (K_{FEA}). The obtained variability in mechanical properties amongst specimens as well as the model predictions were evaluated using statistical tools.

Obtained results for this first study showed an evolution of the mechanical parameters of the rat tibiae during their growth, resulting in three different E-density relationships, specific to each of the three age groups (E_{28}=10320·$\rho_{ash}^{3.45}$; E_{56}=43620·$\rho_{ash}^{4.41}$; E_{84}=20090·$\rho_{ash}^{2.0}$). Greater variability

was also observed in experimental stiffness K_{exp} of 56 d.o. specimens (±15.3N/mm), which are at a stage of accelerated growth at this age. This pubertal factor also led to a poorer reliability in predicting mechanical parameters at this stage of growth (r = 0.10). An increase in experimental stiffness K_{exp} was observed between 28 and 84 d.o. specimens (+259%). In parallel, the mean Young's modulus increased that same age period (+210%), an important contributing factor to the mechanical stiffness increase during the rat's growth, compared to geometrical changes. The developed modeling approach, which takes into account local bone geometrical and mechanical factors, made it possible to evaluate its mechanical parameters efficiently without using simplifications related to the beam theory, which is often used as a simplified bone model. Adding specimens, both for the calibration and verification steps, as well as using surface instead of voxels models, which would simplify the boundary conditions applied to the FEM, should be considered to further increase the reliability of the developed modeling approach.

A **second study** allowed exploiting the developed tools to evaluate periodically the effects of impact loading on the mechanical properties of rat tibiae during their growth period. It was performed on six Sprague-Dawley male rats, aged 28 d.o. at the beginning of the experiment, which was part of a complementary study. Periodic loading was applied to the right tibia of three specimens of the cohort over a time interval of 8 weeks, the remaining three rats kept as control specimens. All six specimens were micro-CT scanned at different intervals between the beginning (28 days) and the end of the experiment (84 days). The FEMs corresponding to the specimens were reconstructed using the modeling approach presented in the first study, and the numerical stiffnesses K_{FEA} were calculated for each of the six specimens. An in-depth study of micro-CT images was performed to extract the densitometric and geometric data from the specimens.

Obtained results for this second study showed an increase in density (+ 15.8%), transverse area (+ 10.5%) and stiffness K_{FEA} (+ 33.5%), for mechanically loaded specimens compared to control specimens at age 84 d.o. No changes were found between loaded and control tibiae at age 28 d.o., these rats being analyzed on the first day of the experiment. These results reveal that impact loading can stimulate the geometrical growth of rat tibiae and can increase bone density. This increased bone density phenomenon has not been observed for adult specimens subjected to comparable loading conditions, suggesting that the increase in stiffness of mature bones is more related to a geometry change, when compared to immature specimens, for which this increase would also be related to a bone densification phenomenon. A finer micro-CT radiography (i.e. with increased

resolution) than the one used in this study (18µm) would be relevant to further characterize and quantify this densification phenomenon for growing rats.

This project allowed confirming on the use of finite element modeling as a tool to determine bone biomechanics in growing rat tibiae. Indeed, relationships have been established between the bone mechanical parameters and the micro-CT based information, allowing the generation of finite element models simulating the flexural behavior of tibiae from 28, 56 and 84 d.o. rats. This project also revealed that the mechanical behavior of growing tibiae cannot be evaluated with the same modeling throughout the rat growth phase. Indeed, the micro-CT resolution used in this project did not allow detecting densitometric changes during the rat growth, whereas the rigidity (E) values increased for these specimens, resulting in three FE modeling specific to the three age groups. Additional results have highlighted the usefulness of this tool for studies over time requiring evaluation of the bone biomechanics of rats during growth, under the effect of impact loads.

This modeling approach developed for growing rats is a novelty in the field of non-destructive evaluation of bone biomechanics, making a contribution of interest in bone biomechanics. Obtained results and developed models could be exploited in various longitudinal experimental studies, in order to characterize the influence of a multitude of factors on the bone biomechanics of growing rats.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS III

RÉSUMÉ IV

ABSTRACT VII

TABLE DES MATIÈRES X

LISTE DES TABLEAUX XIII

LISTE DES FIGURES XIV

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS XVI

CHAPITRE 1 INTRODUCTION 1

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTERATURE 3

2.1 Tissu osseux 3

2.1.1 Composition et fonctions 3

2.1.2 Os trabéculaire et os cortical 4

2.2 Propriétés du tissu osseux 6

2.2.1 Propriétés physiques 6

2.2.2 Propriétés mécaniques 8

2.2.3 Comportement élastique linéaire 15

2.3 Microtomographie quantitative 17

2.4 Méthode des éléments finis et évaluation non-destructive de la biomécanique osseuse 19

2.4.1 Reconstruction géométrique et maillage 20

2.4.1.1 Reconstruction surfacique 20

2.4.1.2 Reconstruction par voxels 21

2.4.2 Propriétés mécaniques 22

2.4.2.1 Assignation des propriétés mécaniques aux éléments du modèle 22

2.4.2.2 Anisotropie 23

2.4.2.3 Hétérogénéité 24
2.4.3 Limites des méthodes utilisées 26
2.4.3.1 Comportement et convergence du maillage 27
2.4.3.2 Limites et convergence de l'assignation matérielle 28
CHAPITRE 3 RATIONNELLE DU PROJET ET OBJECTIFS 29
3.1 Objectif principal 30
3.2 Objectifs spécifiques 30
3.3 Questions de recherche 30
3.4 Organisation du mémoire 30
CHAPITRE 4 ARTICLE 1: NON-DESTRUCTIVE ASSESSMENT OF GROWING RAT TIBIAL MECHANICAL PROPERTIES UNDER THREE POINT BENDING: A MICRO-CT BASED FINITE ELEMENT STUDY. 32
4.1 Abstract 33
4.2 Introduction 33
4.3 Materials and Methods 35
4.3.1 Specimens 35
4.3.2 Experimental Procedure 35
4.3.3 FEM development 36
4.3.3.1 Micro-CT Images Acquisition and FEM Geometry 36
4.3.3.2 FEM Material Properties 37
4.3.3.3 FEM Boundary Conditions and Analyses 38
4.3.4 FEM Calibration and Verification 40
4.3.5 Statistical Analyses 43
4.4 Results 43
4.4.1 FEM Calibration 43
4.4.2 Experimental vs FEA Stiffness 44

4.5 Discussion 46

4.5.1 Relationships between bone physical and mechanical properties change during rat developmental stages 46

4.5.2 Rat pubertal growth spurt may induce more variability in tibial stiffness 47

4.5.3 Tibial bending stiffness increased with rat geometrical development 48

4.5.4 Limitations of this study 49

4.6 Conclusion 49

4.7 Acknowledgements 50

4.8 References 50

4.9 Appendix 55

CHAPITRE 5 RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES : ÉVALUATION AU COURS DU TEMPS DES EFFETS DE CHARGEMENTS D'IMPACT SUR LES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES TIBIAE DE RATS EN PÉRIODE DE CROISSANCE 57

5.1 Introduction générale 57

5.2 Matériels et méthodes 57

5.3 Résultats 58

5.3.1 Rats de 28 jours 58

5.3.2 Rats de 84 jours 59

5.3.3 Évolution individuelle des spécimens 61

5.3.4 Conclusion 63

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE 64

CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS 69

BIBLIOGRAPHIE 71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Relation entre les différentes propriétés physiques du tissu osseux 8

Tableau 2.2 : Propriétés mécaniques élastiques de l'os cortical, en fonction des directions transverse (1), radiale (2) et longitudinale (3) (±SD)..... 12

Tableau 2.3 : Propriétés mécaniques élastiques de l'os trabéculaire, en fonction des directions transverse (1), radiale (2) et longitudinale (3) (±SD) 12

Tableau 2.4 : Propriétés mécaniques limites élastiques et ultimes pour le tissu **cortical** en compression et traction, dépendamment de ses directions transverse et longitudinale (±SD) 14

Tableau 2.5 : Propriétés mécaniques limites élastiques et ultimes pour le tissu **trabéculaire** en compression et traction, dépendamment de ses directions transverse et longitudinale (±SD) 14

Tableau 2.6 : Relations densité-module d'Young établies expérimentalement pour différents spécimens et plages de densités de tissus osseux..... 16

Tableau 2.7 : Influence des relations E-densité utilisées pour des modélisations par éléments finis du tissu osseux considéré isotrope linéaire dans la littérature 25

Table 4.1: Resolution convergence study results..... 40

Table 4.2: Heterogeneity convergence study results 40

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 : Zones caractéristiques des os long, représentées pour un fémur (gauche) et un tibia (droite) correspondant aux (A) épiphyses, (B) métaphyses et (C) diaphyse. Modifié de [28] 4

Figure 2.2 : Tissu osseux trabéculaire et cortical. Modifié de [33] 5

Figure 2.3 : Structure de l'os à différentes échelles. Tiré de [35] 6

Figure 2.4 : Courbes de contrainte-déformation pour différents modes de chargement d'un échantillon d'os cortical provenant d'un fémur bovin. Modifié de [46] 9

Figure 2.5 : Les différentes directions de sollicitation d'un échantillon provenant d'un os long : (3) axe longitudinal, (2) axe transverse et (1) axe radial 10

Figure 2.6 : Anisotropie de l'os cortical prélevé sur la diaphyse fémorale humaine. Tests en traction selon plusieurs plans inclinés: Longitudinal (L), 30°,60°, Transverse (T). Modifié de [51]. 11

Figure 2.7 : Processus de microtomographie quantitative à partir de la radiographie du spécimen jusqu'à l'obtention du modèle reconstruit. Adapté de [83] 18

Figure 2.8 : Représentation des modèles reconstruits par voxels (a) et surfaciques (b) d'une partie proximale d'un fémur humain respectivement. Modifié de [92] 20

Figure 4.1: Experimental setup for 3-point bending test of rat tibiae 36

Figure 4.2: Apparent density repartition through the mid-diaphysis cross section for (a) group A, (b) group B and (c) group C 38

Figure 4.3: FEM boundary conditions representing the three-point bending test (resolution 6 model) 39

Figure 4.4: Iterative algorithm used for the experimental calibration process. n=number of specimens within the dataset. (a0,b0)=initial parameters. KE=global stiffness error. $KFEA$=specimen FEA stiffness, $Kexp$=specimen experimental stiffness 41

Figure 4.5: 3D surface plot of the global stiffness error (KE) function for group A 42

Figure 4.6: Relative stiffness error ($KDIFF$, %) (vertical axis) between FEA and experimental results for each rat tibial specimen (horizontal axis) of groups A, B and C 44

Figure 4.7: Correlation between $KFEA$ (vertical axis) and $Kexp$ (horizontal axis) for (a) 28 (n=6), (b) 56 (n=6) and (c) 84 d.o. tibial specimens (n=6). Red squares correspond to specimens (n=2/group) used for model verification 45

Figure 4.8: Comparison of E-ρ relationships found in this study with published studies using voxel-based FEM 47

Figure 4.9: Typical experimental (a) and FEA (b) load-displacement curves for 28 d.o. specimens. $Kexp$ and $KFEA$ represented the slope of the linear portion of load-displacement curves... 55

Figure 4.10: Typical experimental (a) and FEA (b) load-displacement curves for 56 d.o. specimens. $Kexp$ and $KFEA$ represented the slope of the linear portion of load-displacement curves.. 56

Figure 4.11: Typical experimental (a) and FEA (b) load-displacement curves for 84 d.o. specimens. $Kexp$ and $KFEA$ represented the slope of the linear portion of load-displacement curves... 56

Figure 5.1 : Sections transversales au centre des diaphyses pour les trois spécimens contrôles ((a), (b), (c)) et les trois spécimens chargés mécaniquement ((d), (e), (f)) âgés de 28 jours 58

Figure 5.2 : Raideurs obtenues numériquement ($KFEA$) pour les spécimens des groupes A (bleu) et B (rouge) âgés de 28 jours 59

Figure 5.3 : Sections transversales au centre des diaphyses pour les trois spécimens contrôles ((a), (b), (c)) et les trois spécimens chargés mécaniquement ((d), (e), (f)) âgés de 84 jours 60

Figure 5.4 : Raideurs obtenues numériquement ($KFEA$) pour les spécimens des groupes A (bleu) et B (rouge) âgés de 84 jours 61

Figure 5.5 : Évolution de la raideur entre 28 et 84 jours pour chaque spécimen, exprimée en pourcentage de la raideur à 84 jours 62

Figure 5.6 : Évolution de l'aire transverse entre 28 et 84 jours pour chaque spécimen, exprimée en pourcentage de l'aire transverse à 84 jours 63

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Les sigles et abréviations utilisés dans ce mémoire sont répertoriés ci-dessous dans l'ordre alphabétique majuscules, suivi des minuscules et des lettres grecques :

BCs : Boundary Conditions

CaHa : Calcium Hydroxyapatite

DOFs: Degree Of Liberties

E : Module d'Young (Young's Modulus)

ÉF : Éléments Finis

E-ρ : Young's Modulus-Density

FEM : Finite Element Model

FE : Finite Element

FEA : Finite Element Analysis

E-ρ : Young's Modulus-Density

HU : Unités Hounsfield (Hounsfield Units)

K_{EXP} : Specimen Experimental Stiffness

K_{FEA} : Specimen Finite Element Analysis Stiffness

K_{DIFF} : Relative Stiffness Error between K_{EXP} and K_{FEA}

KE : Global Stiffness Error

MÉF : Modélisation par Éléments Finis

Micro-CT: Microtomographie (Micro Computed Tomography)

RMSE : Root Mean Square Error

d.o. : days old

$\rho_{réelle}$: Densité Réelle

ρ_{sec}: Densité Apparente Sèche

ρ_{QCT} : Densité Minérale Équivalente (Equivalent Bone Mineral Density)

ρ_{app}: Densité Apparente (Apparent Bone Density)

$\rho_{cendres}$: Densité de cendres

ρ_{ash}: Ash Bone Density

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

De nombreuses pathologies affectent les os et peuvent engendrer des changements dans leur métabolisme et leur croissance, altérant ainsi leurs propriétés mécaniques. L'ostéoporose, l'ostéomalacie, ou les métastases osseuses sont quelques exemples de pathologies qui modifient la structure interne et détériorent de ce fait les propriétés mécaniques de l'os, augmentant ainsi le risque de fracture [1-3]. Afin de prévenir ces risques inapparents, de nombreuses études visent à caractériser la biomécanique osseuse et ce, dans différents contextes pathologiques et/ou de traitements [4-6]

Les petits modèles animaux, tels que les rongeurs, sont couramment utilisés dans la recherche sur la biologie squelettique [7] et dans la caractérisation des effets pathologiques sur les os [8]. Peu couteux, ces modèles sont simples à manipuler et leur utilisation est moins sujette à des problèmes éthiques. De plus, la biologie comparable de ces animaux à celle de l'homme [9] rend ces modèles très utiles pour la recherche.

Plusieurs approches permettent d'évaluer le comportement et les paramètres mécaniques des tissus osseux. Une première approche, de type expérimentale, consiste à soumettre les os ou échantillons d'os à des essais mécaniques, tels que des essais de flexion trois ou quatre-points ou des essais de compression ou traction uniaxiaux [10]. Ces essais destructifs nécessitent cependant le sacrifice d'un animal pour chaque évaluation. De plus, puisqu'un seul type d'essai ne peut être réalisé à la fois, seulement quelques données peuvent être recensées par spécimen. Une deuxième approche, de type numérique, consiste à combiner les techniques d'imagerie médicale, entre autres la microtomographie (micro-CT), et de modélisation par éléments finis afin d'évaluer de manière non destructive les propriétés mécaniques de l'os [11]. Puisque cette méthode est numérique, elle permet de reproduire de manière répétée différents cas de chargement pour un même spécimen, rendant ainsi possible la caractérisation de divers paramètres mécaniques de l'os. Le sacrifice du spécimen n'étant plus nécessaire, l'évaluation de ces propriétés peut aussi s'effectuer dans le temps sur un même sujet vivant.

De telles approches analytiques ont été développées pour prédire le comportement biomécanique de différents os, provenant de différents modèles animaux et soumis à des cas de chargements variés [12-23]. Cependant, le développement de ces modèles est spécifique au contexte de l'étude. En effet, les modélisations doivent être adaptées au tissu osseux, selon son site de prélèvement et le spécimen étudié [24].

Une étude expérimentale visant à caractériser les effets de chargements d'impact appliqués à des tibiae de rats en période de croissance a été réalisée dans le cadre d'un projet complémentaire. Parmi les effets à analyser, on retrouve l'évaluation des changements dans la résistance mécanique des tibiae pendant cette période de chargement. Pour ce faire, les tibiae de rats ont été imagés par micro-CT à plusieurs reprises durant la période de chargement. Une approche numérique combinant ces images micro-CT et la modélisation par éléments finis permettrait de caractériser le comportement biomécanique au cours du temps des tibiae de ces rats en croissance soumis à des chargements d'impact.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTERATURE

2.1 Tissu osseux

2.1.1 Composition et fonctions

Le squelette est composé d'os, dont la constitution inclut 25% de tissu osseux, 60% de moelle osseuse, 5% d'espaces conjonctivo-vasculaires et 10% d'endoste, périoste et cartilages articulaires [25]. La présence du tissu osseux au sein des os lui confère des fonctions bien définies [26]. Sa première fonction est mécanique. Le tissu osseux est le tissu le plus résistant du corps humain; il peut supporter de grandes charges mécaniques venant de son environnement, en plus des forces musculaires. Cette caractéristique lui permet d'assurer le soutien et la protection des organes mous du corps, notamment les organes vitaux. Une seconde fonction, dite métabolique, confère à l'os la possibilité de s'adapter constamment à son environnement en faisant évoluer sa géométrie interne et externe en tenant compte des contraintes et des sollicitations auxquelles il est soumis. C'est ce qu'on appelle le remodelage osseux, processus continu par lequel le tissu osseux perd et gagne de la matrice osseuse lors de sa transformation, ce qui génère la libération de sels minéraux dans le corps et contribue à l'équilibre phosphocalcique du métabolisme. Cet équilibre est déterminant dans la vie cellulaire, la transmission nerveuse et la coagulation sanguine. Le tissu osseux possède également une fonction dite hématopoïétique, qui permet au métabolisme de renouveler ses globules rouges et blancs. Pour cause, la moelle osseuse présente à l'intérieur de l'os contient des cellules hématopoïétiques qui permettent la production des cellules sanguines.

Les os sont regroupés en cinq catégories [27] : les os courts, les os plats, les sésamoïdes, les os irréguliers et les os longs. Ces derniers présentent une dimension nettement plus grande que les deux autres leur permettant d'assurer la transmission d'efforts importants et la génération de grandes amplitudes de mouvement. Les os longs possèdent une structure interne bien spécifique selon trois zones caractéristiques (Figure 2.1). Les **épiphyses** se situent aux extrémités proximale et distale de l'os. La **diaphyse** est la zone centrale de l'os, qui contient le canal médullaire dans lequel on retrouve la moelle osseuse. Les **métaphyses** correspondent aux parties intermédiaires situées entre la diaphyse et les épiphyses. Ces trois zones sont enveloppées du périoste, une fine membrane dense et fibreuse parsemée de vaisseaux sanguins.

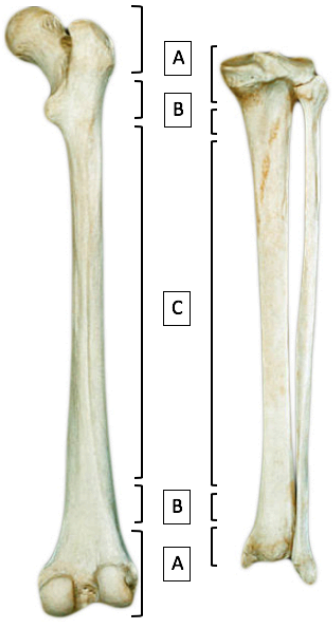

Figure 2.1 : Zones caractéristiques des os long, représentées pour un fémur (gauche) et un tibia (droite) correspondant aux (A) épiphyses, (B) métaphyses et (C) diaphyse. Modifié de [28]

Le tissu osseux est vascularisé et innervé. La matrice osseuse contient une phase inorganique, essentiellement composé de sels minéraux, et une phase organique, constituée de fibres de collagène (90%) et de protéines non-collagéniques (10%), incluant les cellules qui assurent le remodelage osseux [29], soit les ostéoblastes et ostéoclastes. Le tissu osseux est donc un matériau bi-phasique alliant d'une part les propriétés de rigidité conférées par la phase inorganique et les propriétés élastiques générées par la phase organique. La matrice osseuse est remodelée de façon continue grâce aux ostéoblastes et ostéoclastes qui interviennent dans son apposition et sa résorption, respectivement. La concentration en sels minéraux peut varier en fonction de ce processus. Les ostéocytes, troisième type de cellules osseuses, sont des mécano-récepteurs qui activent ou désactivent le processus de remodelage osseux en fonction de l'environnement physicochimique et mécanique du tissu osseux.

2.1.2 Os trabéculaire et os cortical

Les os contiennent deux architectures de tissu osseux, basées sur l'organisation interne du matériel osseux, soit l'os **trabéculaire** et l'os **cortical (**Figure 2.2**)**. Le tissu osseux cortical constitue la paroi externe de l'os le long de la diaphyse. Il se caractérise par une compacité et une densité élevées. Sa structure est composée d'un ensemble d'unités élémentaires cylindriques compactes

appelées ostéons ou systèmes de Havers [30]. Ces ostéons sont formés de lamelles concentriques autour d'un canal, nommé canal de Havers, à l'intérieur duquel cheminent un vaisseau sanguin et un nerf afin de communiquer avec les ostéocytes. L'orientation des lamelles est parallèle à l'axe de la diaphyse. Le tout forme un ensemble homogène et solide.

Le tissu osseux trabéculaire ou trabéculaire est situé dans les épiphyses et métaphyses. Avec son architecture composée de trabécules osseuses formant des cavités réparties aléatoirement dans la matière [31],ce tissu est beaucoup moins dense que l'os cortical. Ces trabécules sont composées de lamelles juxtaposées et enroulées entre lesquelles se trouvent les ostéocytes. On n'y trouve cependant aucun canal de Havers. L'intérieur des cavités est rempli d'une moelle rouge productrice de globules blancs et globules rouges. L'os trabéculaire représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels, ce qui favorise le renouvellement du tissu plus rapidement que celui de l'os cortical, mais qui le fragilise [32].

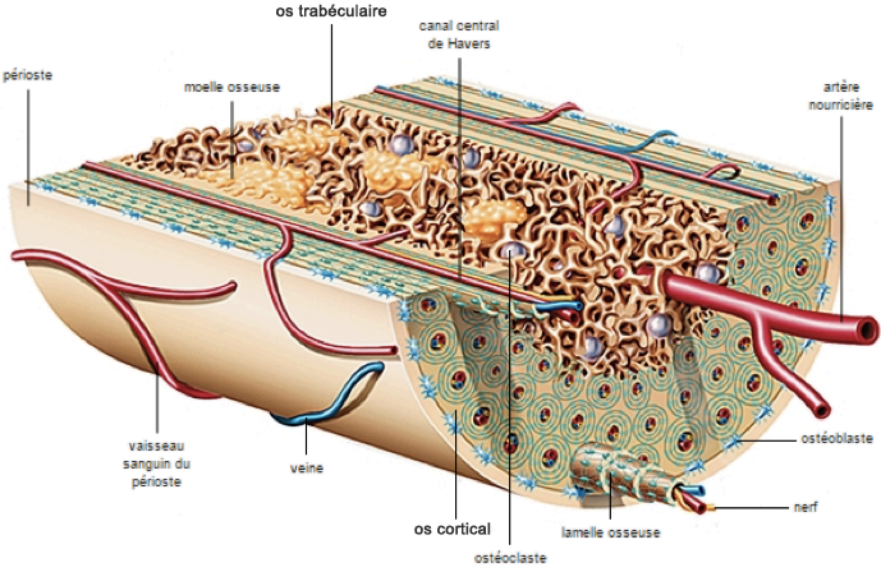

Figure 2.2 : Tissu osseux trabéculaire et cortical. Modifié de [33]

L'os est donc un matériau composite observable à différentes échelles (Figure 2.3). À l'échelle macroscopique, l'os est composé de moelle et de tissu osseux selon un agencement particulier. À l'échelle microscopique, ce tissu osseux est structuré de couches lamellaires agencées selon deux architectures différentes. À l'échelle nanométrique, on distingue la composition chimique de l'os en collagène et cristaux d'hydroxyapatites de tailles variables [34].

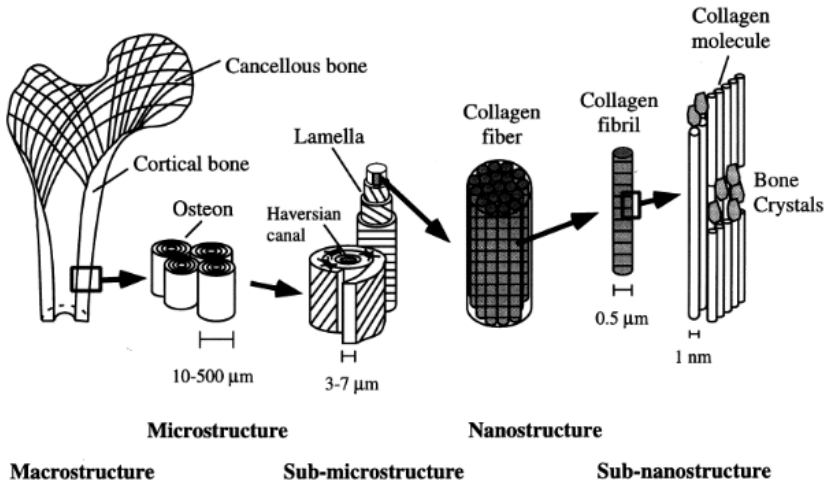

Figure 2.3 : Structure de l'os à différentes échelles. Tiré de [35]

2.2 Propriétés du tissu osseux

Les tissus osseux cortical et trabéculaire sont caractérisées par des propriétés physiques et mécaniques différentes, qui reflètent leurs fonctions particulières au sein du corps humain.

2.2.1 Propriétés physiques

Les propriétés physiques de l'os dépendent grandement de l'architecture du tissu osseux et sont aussi liées à l'échelle de l'échantillon étudié. Parmi ces dernières, on retrouve la porosité, la densité réelle, la densité apparente sèche, la densité de cendres, la densité minérale osseuse et enfin la densité apparente. Ces propriétés sont présentées ci-dessous.

La **porosité** d'un échantillon osseux se définit comme le rapport entre le volume de vide et le volume total de cet échantillon. Pour l'os trabéculaire, la porosité varie entre 30 et 90%, tandis que l'os cortical possède une porosité beaucoup plus faible due à sa compacité structurelle, adoptant des valeurs entre 5 et 30% [36] .En se fondant sur ces degrés de porosité, il y a dans l'organisme 5 à 30% d'os trabéculaire et approximativement 80% d'os cortical [37]. La porosité varie fortement pour l'os trabéculaire en raison de son architecture interne, qui varie beaucoup d'un os à l'autre, et au remodelage osseux particulièrement actif dans l'os trabéculaire. Le tissu cortical, de son architecture compacte et régulière, présente une porosité plus faible et moins variable.

La **densité** de l'os ou **densité réelle** ($\rho_{réelle}$) correspond à la densité mesurée à l'échelle macroscopique. Cette propriété est calculée en divisant la masse totale de l'échantillon d'os hydraté par son volume d'os [38]. Cette densité est égale à la densité de l'os cortical. Considérée constante pour l'os entier quel que soit le spécimen étudié, sa valeur est de 1,8 g/cm³ [31, 39]. Plus un matériau est dense, plus sa masse est concentrée et compacte. L'os cortical représente 80% de la masse de l'os [40], ce qui explique que cette propriété soit considérée constante le long de l'os.

La **densité apparente sèche** (ρ_{sec}) représente la masse totale à sec de l'échantillon par rapport à son volume total [12, 41]. Il est nécessaire de déshydrater l'échantillon de tissu osseux pendant plusieurs heures à haute température pour évaluer ce paramètre. Pour du tissu osseux humain, des valeurs de 0.1 à 0.3 g/cm³ ont été rapportées pour l'os trabéculaire par rapport à 1.7 à 2.0 g/cm³ pour l'os cortical [41].

Si l'échantillon de tissu n'est pas seulement séché, mais aussi réduit en cendre dans un four à haute température, la **densité de cendres** ($\rho_{cendres}$) est alors définie comme la masse des cendres par rapport au volume total de l'échantillon initial [38]. Cette propriété, bien qu'obtenue de manière complexe et minutieuse, est très largement utilisée dans la littérature car elle montre des résultats fiables et reproductibles [12]. La densité de cendre ($\rho_{cendres}$) a été évaluée entre 0.1 et 0.5 g/cm³ pour l'os trabéculaire et entre 0.9 et 1.4 g/cm³ pour le tissu cortical dans des échantillons d'os fémoral bovin et humain [42].

La **densité minérale osseuse** (ρ_{QCT}) représente la densité de l'os dans son état *in vivo* tandis que les quantités ρ_{sec} et $\rho_{cendres}$ s'obtiennent sur des échantillons *ex vivo*. Contrairement aux propriétés précédemment définies, cette densité ρ_{QCT} est déterminée directement à partir d'images micro-CT de l'échantillon et non de mesures expérimentales. L'obtention de la propriété ρ_{QCT} est détaillée ultérieurement (section 1.4.2.1).

Une dernière propriété est la **densité apparente** (ρ_{app}). Comme la densité minérale osseuse, les valeurs de ρ_{app} sont déterminées à partir d'images numériques de l'échantillon. Une segmentation est effectuée sur les images numériques de l'échantillon afin d'évaluer le volume d'os et le volume total de l'échantillon. Le rapport de ces deux quantités est ensuite multiplié par $\rho_{réelle}$, détaillée précédemment, afin d'obtenir la densité apparente [31]. De manière physique, la densité apparente correspond à la masse de tissu osseux hydratée divisée par le volume total de l'échantillon [38]. La densité apparente varie de 0.09 à 0.41 g/cm³ pour le tissu osseux trabéculaire [24] et de 1.74 à 1.95

g/cm³ pour le tissu cortical [43], telle que mesurée sur des échantillons de tibia proximal et diaphyse chez l'humain respectivement.

Bien que ces propriétés soient obtenues selon des méthodes différentes, il existe des relations entre elles (Tableau 1.1). Les travaux de Keyak présentent des équations liant la densité sèche ($\rho_{sèche}$) et la densité de cendre ($\rho_{cendres}$) pour des échantillons d'os trabéculaire prélevés dans la partie proximale de tibiae humains [12]. Ces équations seront reprises plus tard et généralisés aux tissus cortical et trabéculaire par Helgason et al. [44]. D'autres travaux établissent des relations entre la densité apparente (ρ_{app}), la densité de cendre ($\rho_{cendres}$) et la densité minérale osseuse (ρ_{QCT}) pour des échantillons d'os cortical et trabéculaire provenant de différents sites pour différentes espèces [42, 45].

Tableau 2.1 : Relation entre les différentes propriétés physiques du tissu osseux

Référence	Site	Type d'os	Relation (g/cm³)	n	R^2
Keyak et al. (1994)[12]	Partie proximale de tibiae humains	Trabéculaire	$\rho_{sèche} = 1.66\ \rho_{cendres} + 0.00457$	36	0.99
			$\rho_{cendres} = 0.597\ \rho_{sèche} - 0.00191$	36	0.99
Les et al. (1994)[45]	Cortex et parties proximales et distales de métacarpes équins	Cortical et trabéculaire	$\rho_{cendres} = 1.27\ \rho_{QCT}^{0.937}$	345	0.97
			$\rho_{sèche} = 1.79\ \rho_{QCT}^{0.633}$	355	0.94
Schileo et al. (2008)[42]	Diaphyses et métaphyses de fémurs humains et bovins	Cortical et trabéculaire	$\rho_{app} = 0.15 + 1.54\ \rho_{cendres}$	60	0.99
			$\rho_{QCT} = -0.09 + 1.14\ \rho_{cendres}$	60	0.99
Helgason et al. (2008)[44]	Normalisation des formules établies par Keyak (1994)	Cortical et trabéculaire	$\rho_{app} = \rho_{cendres}/0.55$	ND	ND
			$\rho_{app} = \rho_{sèche}/0.92$	ND	ND

n=nombre de spécimens, ND=non disponible

2.2.2 Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques de l'os régissent son comportement et sa réponse aux charges mécaniques internes et externes. Les os subissent des sollicitations complexes suite à des chargements uniques ou combinés, qui sont de magnitudes et de durées variables. Au sein d'un corps humain, l'os est soumis à de multiples efforts de traction, compression et cisaillement dû aux mouvements du corps.

Le comportement du tissu osseux cortical et trabéculaire est caractérisé par plusieurs paramètres mécaniques déterminés expérimentalement, tels que le **module d'Young**, le **coefficient de Poisson** et ses **limites élastiques** et **ultimes**. Ces paramètres sont détaillés par la suite. Les essais

expérimentaux les plus utilisés sont les essais mécaniques de compression et de traction uni-axiales, les tests de flexion ainsi que l'évaluation des propriétés mécaniques par ultrasons.

La Figure 2.4 représente des courbes de contrainte-déformation obtenues expérimentalement pour des échantillons de tissu cortical en traction et compression, selon leur axes longitudinaux et transverses [46].

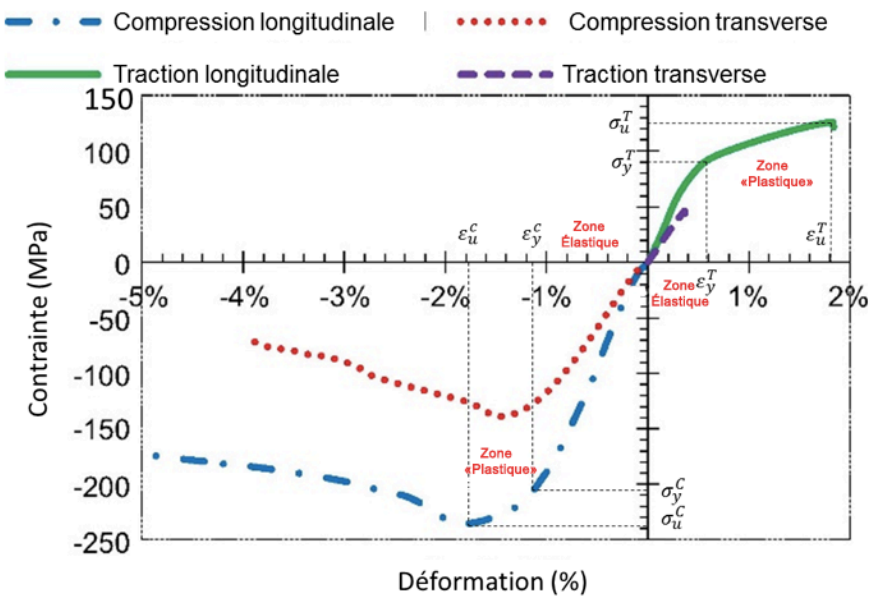

Figure 2.4 : Courbes de contrainte-déformation pour différents modes de chargement d'un échantillon d'os cortical provenant d'un fémur bovin. Modifié de [46]

Deux parties se distinguent sur les courbes: la zone linéaire élastique et la zone dite plastique. La portion linéaire élastique de la réponse est gouvernée par la loi de Hooke [46-48]; elle traduit l'évolution de la déformation élastique comme étant une fonction linéaire des contraintes dans le matériau (Eq. (1)).

$$\sigma = E * \varepsilon_{el} \quad (1)$$

où E est le **module d'Young** en MPa, σ la **contrainte** en MPa et ε_{el} la **déformation** élastique en mm/mm. Dans son état linéaire élastique, le matériau ne subit aucun dommage structurel et sa déformation n'est pas permanente. Les **contraintes aux limites élastiques** en tension (σ_y^T) et en

compression (σ_y^C) représentent la contrainte maximale de la zone linéaire élastique associées aux déformations ε_y^T et ε_y^C , respectivement. Au dépassement de ces seuils, le matériau se dégrade et adopte des déformations plastiques irréversibles.

La fin de la zone plastique se caractérise par la rupture de l'os en tension ou son écrasement irréversible en compression, lorsque les valeurs de **contrainte ultime** (σ_u^T ou σ_u^C) et de **déformation ultime** (ε_u^T ou ε_u^C) sont atteintes, respectivement en tension et en compression.

Le tissu cortical est un matériau anisotrope [49, 50] du fait de son organisation interne; les ostéons cylindriques qui le composent forment une géométrie compacte qui résulte en une structure beaucoup plus résistante lorsque sollicitée selon son axe longitudinal (3) que selon ses axes radial (1) et transverse (2). Ces directions sont représentées sur les Figures 2.5 et 2.6 pour un os long.

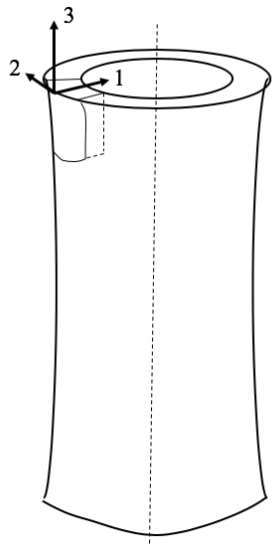

Figure 2.5 : Les différentes directions de sollicitation d'un échantillon provenant d'un os long : (3) axe longitudinal, (2) axe transverse et (1) axe radial

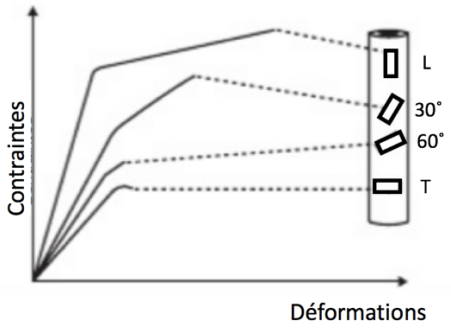

Figure 2.6 : Anisotropie de l'os cortical prélevé sur la diaphyse fémorale humaine. Tests en traction selon plusieurs plans inclinés: Longitudinal (L), 30°,60°, Transverse (T). Modifié de [51]

Certains auteurs définissent le matériau comme étant orthotrope [52, 53]. Cette deuxième hypothèse implique que les propriétés mécaniques du tissu osseux possèdent des valeurs différentes dépendamment ses trois axes de sollicitation. Les Tableau 2.2 et 2.3 répertorient les valeurs des propriétés mécaniques précédemment définies pour le tissu cortical et trabéculaire, respectivement. Les valeurs de ces caractéristiques dans les sens radial et transverse du matériau (directions 1 et 2, respectivement) sont sensiblement identiques et le tissu cortical peut être assimilé à un matériau isotrope transverse, hypothèse généralement utilisée dans la littérature [48, 54, 55].

Tableau 2.2 : Propriétés mécaniques élastiques de l'os cortical, en fonction des directions transverse (1), radiale (2) et longitudinale (3) (±SD)

Os cortical								
Référence	Reilly et al. (1975) [48]		Yoon et al (1976)[56]	Van Buskirk (1981)[57]	Rho (1996)[58]	Rho et al. (2002)[59]	Dong et al. (2004)[55]	Cory et al. (2010)[60]
Site	Cortex de fémurs humains et bovins		Diaphyse de fémurs humains	Cortex de fémurs bovins	Cortex de tibiae humains	Lamelles d'ostéons de diaphyse de tibia humain	Cortex de fémurs humains	Métaphyse et diaphyse de fémurs de rats
Essai	Compression uniaxiale	Traction uniaxiale	Ultrasons	Ultrasons	Ultrasons	Nano indentation	Traction uniaxiale et torsion	Nano indentation
E_1 (GPa)	11.7 (1.01)	12.7 (2.96)	14.91 (0.52)	11.6	11.7 (1.3)	16.6 (1.5)	9.55 (1.36)	17.65 (4.37)
E_2 (GPa)	-	-	-	14.6	12.2 (1.4)	17.0 (2.2)	-	-
E_3 (GPa)	18.2 (0.85)	17.7 (3.61)	20.55 (0.21)	21.9	20.7 (1.9)	25.1 (2.1)	16.6 (1.83)	18.98 (4.78)
G_{12} (GPa)	-	-	-	5.29	4.1 (0.5)	-	3.28 (0.5)	-
G_{23} (GPa)	-	-	-	6.29	5.17 (0.6)	-	-	-
G_{13} (GPa)	-	3.3 (0.40)	-	6.99	5.7 (0.5)	-	4.74 (0.65)	-
ν_{12}	0.63 (0.197)	0.53 (0.220)	0.376	0.302	0.42 (0.074)	-	0.45*	-
ν_{13}	-	-	0.222	0.109	0.24 (0.041)	-	-	-
ν_{23}	-	-	0.235	0.205	0.23 (0.035)	-	-	-
ν_{21}			0.422	0.380	0.43 (0.057)	-	-	-
ν_{31}	0.38 (0.154)	0.41 (0.142)	0.371	0.206	0.42 (0.048)	-	0.37 (0.03)	-
ν_{32}	-		0.350	0.307	0.39 (0.021)	-	-	-

*calculé à l'aide de l'équation (2)

Tableau 2.3 : Propriétés mécaniques élastiques de l'os trabéculaire, en fonction des directions transverse (1), radiale (2) et longitudinale (3) (±SD)

Os trabéculaire									
Référence	Brown et al. (1980)[61]	Rho (1996)[58]	Njeh et al (1996)[62]	Kopperdahl et al. (1998)[63]		Giesen et al. (2001)[64]	Mittra et al.(2005)[65]	Wang et al. (2006)[66]	Cory et al.(2010) [60]
Site	Partie proximale de fémurs humains	Partie proximale de tibiae humains	Parties proximale et distale de fémurs bovins	Corps vertébraux humains		Condyle mandibulaire humain	Condyles distal et latéral de fémurs de mouton	Corps vertébraux bovins	Métaphyse et diaphyse de fémurs de rats
Essai	Compression uniaxiale	Ultrasons	Compression uniaxiale	Compression uniaxiale	Traction uniaxiale	Compression uniaxiale	Compression uniaxiale	Nano indentation	Nano indentation
E_1 (MPa)	1967	202 (154)	931 (496)	-	-	127 (92)	359 (104)	14700 (1900)	17080 (4380)
E_2 (MPa)	2595	232 (180)	770 (453)	-	-	-	454 (108)	-	-
E_3 (MPa)	3386	769 (534)	1195 (617)	291 (113)	301 (100)	431 (217)	542 (78)	20000 (2000)	18270 (4260)

La caractérisation de l'anisotropie du tissu trabéculaire est quant à elle limitée à l'analyse du module d'Young dans la littérature (Tableau 2.3). Le coefficient de Poisson (ν) pour des matériaux hétérogènes et anisotropes, tel que le tissu trabéculaire, est très difficile à caractériser expérimentalement et ses valeurs recensées par une étude de Keaveny et al. [67] varient de 0 à presque 1. La caractérisation de l'anisotropie du tissu trabéculaire est fondamentalement plus complexe car sa résistance aux efforts est liée à l'agencement de ses trabécules osseuses. Cette organisation structurelle est dépendante de l'âge du spécimen, de la zone de prélèvement de l'échantillon, ainsi que d'autres facteurs qui rendent cette architecture plus ou moins aléatoire. La

caractérisation d'un tel matériau ne dépend alors pas de ses axes de sollicitation mais plutôt à sa géométrie interne. Par conséquent, ce tissu est souvent considéré isotrope et son coefficient de Poisson supposé à 0.3 dans les analyses structurelles [68, 69].

Le module de cisaillement du matériau (G) est directement lié au coefficient de Poisson (ν) par l'équation (2), celui-ci peut alors s'obtenir dès lors que ν est connu. Pour le tissu cortical, les valeurs de ce coefficient se situent entre 0.2 et 0.4 pour une sollicitation longitudinale, et de 0.1 à 0.6 pour une sollicitation dans le sens transverse ou radial (Tableau 2.2).

$$G = \frac{E}{2 * (1 + \nu)} \quad (2)$$

Les modules d'Young en compression et en traction pour le tissu cortical sont similaires avec seulement 2 à 3% de différence. Du fait de la géométrie du tissu trabéculaire, les essais en traction sont rares et rendent difficile la caractérisation de cette propriété pour ce tissu. Cependant, de nombreux auteurs adoptent un même module d'Young pour caractériser le comportement du tissu osseux tant en compression qu'en traction pour les deux types de tissus [54]. Les déviations obtenues pour les valeurs de modules d'Young du matériau trabéculaire sont beaucoup plus importantes que celles obtenues pour le matériau cortical. Cette variabilité vient encore du fait que les caractéristiques mécaniques du tissu trabéculaire dépendent grandement de l'agencement des trabécules et du site de prélèvement. Ainsi, selon les études présentées dans les Tableaux 2.2 et 2.3, le module élastique longitudinal pour le tissu cortical varie de 16.6 GPa à 27.4 GPa par rapport à 291 MPa à 3386 MPa pour le tissu trabéculaire.

Les Tableaux 2.4 et 2.5 présentent les valeurs des paramètres post-élastiques des deux tissus. Les tissus cortical et trabéculaire offrent tous les deux une meilleure résistance à la compression qu'à la traction au regard de leur limite élastique, ce qui leur donne un caractère mécanique élastique asymétrique, défini par le rapport des valeurs des propriétés mécaniques élastiques en compression et en traction. La valeur de ce rapport varie selon les études, mais se situe principalement entre 0.5 et 1 pour les deux tissus [16, 17, 70, 71].

Tableau 2.4 : Propriétés mécaniques limites élastiques et ultimes pour le tissu **cortical** en compression et traction, dépendamment de ses directions transverse et longitudinale (±SD)

Compression uniaxiale							
Référence	Site	σ_y^{long}	σ_y^{transv}	σ_{ult}^{long}	σ_{ult}^{transv}	ε_{ult}^{long}	$\varepsilon_{ult}^{transv}$
Cezayirlioglu et al. (1985)[72]	Cortex de tibiae humains	180 (12.5)	-	213 (10.1)	-	0.026 (.0056)	-
	Cortex de fémurs bovins	196 (18.5)	-	217 (26.8)	-	0.033 (0.0056)	-
	Cortex de fémurs humains	183 (15.8)	-	206 (13.4)	-	0.027 (0.0046)	-
Burstein et al. (1972)[73]	Cortex de fémurs humains	-	-	205 (17.3)	131 (20.7)	-	-
	Cortex de fémurs bovins	-	-	272 (13.3)	146 (31.8)	0.016 (0.0015)	0.032 (0.0010)
Li et al (2013)[46]	Diaphyse de fémurs bovins	184 (22.5)	113 (19.6)	214 (27.6)	131 (22.0)	0.023 (0.0038)	0.0024 (0.0073)
Traction uniaxiale							
Référence	Site	σ_y^{long}	σ_y^{transv}	σ_{ult}^{long}	σ_{ult}^{transv}	ε_{ult}^{long}	$\varepsilon_{ult}^{transv}$
Cezayirlioglu et al. (1985)[72]	Cortex de tibiae humains	128 (11.2)	-	158 (8.5)	-	0.042 (.0085)	-
	Cortex de fémurs bovins	132 (10.6)	-	162 (14.2)	-	0.049 (0.0042)	-
	Cortex de fémurs humains	115 (9.3)	-	133 (7.5)	-	0.031 (0.0079)	-
Burstein et al. (1972)[73]	Cortex de fémurs humains	114(3.1)	-	135 (15.6)	53 (10.7)	0.031 (0.0072)	0.007 (0.0014)
	Cortex de fémurs bovins	140 (6.8)	-	144 (16.2)	46 (7.1)	0.016 (.0048)	0.009 (0.0011)
Li et al (2013)[46]	Diaphyse de fémurs bovins	76 (14.0)	33 (7.8)	97 (19.9)	40.2 (9.0)	0.018 (0.0039)	0.0054 (0.0018)

Tableau 2.5 : Propriétés mécaniques limites élastiques et ultimes pour le tissu **trabéculaire** en compression et traction, dépendamment de ses directions transverse et longitudinale (±SD)

Compression uniaxiale							
Référence	Site	σ_y^{long}	σ_y^{transv}	σ_{ult}^{long}	σ_{ult}^{transv}	ε_{ult}^{long}	$\varepsilon_{ult}^{transv}$
Giesen et al (2001)[64]	Condyles mandibulaires humains	-	-	4.5 (1.9)	1.6 (1.0)	0.0165 (0.0029)	0.0211 (0.0046)
Zysset et al. (2009)[74]	Épiphyses fémorales, tibiales et de corps vertébraux humains	8.9 (7.56)	-	10.2 (8.9)	-	0.023 (0.007)	-
Turner (1989)[75]	Partie distale de fémurs bovins	7.0 (4.09)	5.0 (1.97)	-	-	-	-
Kopperdahl et al. (1998)[63]	Corps vertébraux humains	1.9 (0.84)	-	2.2 (0.95)	-	0.0145 (0.0033)	-
Traction uniaxiale							
Référence	Site	σ_y^{long}	σ_y^{transv}	σ_{ult}^{long}	σ_{ult}^{transv}	ε_{ult}^{long}	$\varepsilon_{ult}^{transv}$
Kopperdahl et al. (1998)[63]	Corps vertébraux humains	1.75 (0.65)	-	2.23 (0.76)	-	0.0159 (0.0033)	-
Zysset et al. (2009)[74]	Épiphyses fémorales, tibiales et de corps vertébraux	3.4 (1.9)	-	4.0 (2.3)	-	0.014 (0.0001)	-

Bien que leurs paramètres mécaniques soient différents à l'échelle microscopique, les structures spongieuse et corticale du tissu osseux sont composées d'un seul et même matériau: le matériau cortical. En effet, c'est du matériel cortical qui compose les trabécules du tissu trabéculaire. Les caractéristiques mécaniques et physiques évaluées par nano-indentation pour ce matériau sont sensiblement identiques pour un échantillon provenant de tissu cortical ou trabéculaire (Tableaux 2.2 et 2.3) et reflètent l'isotropie transverse du matériau. Les auteurs qui développent des modèles microscopiques du tissu osseux s'intéressent de près aux caractéristiques de ce matériau [76, 77].

De manière générale, les matériaux cortical et trabéculaire possèdent des propriétés mécaniques réduites en sollicitation transverse, que ce soit dans leur comportement élastique (Tableaux 2.2 et 2.3) ou post-élastique (Tableaux 2.4 et 2.5). Du fait de la complexité du matériau trabéculaire, très

peu d'études recensent des résultats sur son anisotropie et les résultats obtenus sont variables. Il est donc par conséquent difficile de définir de manière expérimentale les valeurs de ses paramètres mécaniques.

2.2.3 Comportement élastique linéaire

De nombreuses études montrent que les propriétés mécaniques élastiques et physiques du tissu osseux sont intrinsèquement liées (Tableau 2.6). Originalement, ces études présentent des relations entre les modules d'Young et les densités évaluées expérimentalement. Les densités les plus utilisées dans ces études sont la densité de cendre ($\rho_{cendres}$) et la densité apparente (ρ_{app}). De plus récentes études montrent que l'utilisation de la densité minérale osseuse (ρ_{QCT}), obtenue de la micrographie, permet d'estimer le module d'Young [60]. Il est remarquable que les relations fondées sur $\rho_{cendres}$ génèrent de meilleurs résultats que celles utilisant d'autres paramètres physiques. La densité apparente et la densité de cendres restent toutes les deux des prédicteurs très précis pour la caractérisation mécanique du tissu osseux, cependant $\rho_{cendres}$ est une mesure densitométrique plus appropriée dans les cas où le contenu minéral de l'os varie fortement (maladies dégénératives ou premiers stades de croissance), car elle permet d'avoir la mesure physique la plus précise de celui-ci [41, 45]. Cependant, la difficulté d'évaluation de cette densité par rapport à la facilité d'obtention de ρ_{app} fait de cette dernière la plus utilisée dans les travaux répertoriés dans le Tableau 2.6. Par ailleurs, Schileo et al. ont démontré que ces deux quantités sont proportionnelles et que le rapport ($\frac{\rho_{cendres}}{\rho_{app}}$) possède une valeur constante de 0.6 (R^2=0.99) pour le fémur humain seulement [42]. Cette valeur fut reprise par d'autres auteurs pour caractériser différents os comme le cubitus humain [78]. Une valeur similaire de ce ratio (0.55) a été déterminée par Keyak et al. pour des échantillons d'os trabéculaire provenant de tibiae humains [12] et généralisée par la suite à différents spécimens et sites par Helgason et al. dans leur étude comparative [44].

Tableau 2.6 : Relations densité-module d'Young établies expérimentalement pour différents spécimens et plages de densités de tissus osseux

Référence	Site	Tissu osseux	Mesure densitométrique (intervalle)	Relation E-densité (MPa)	Corrélation
Carter et Hayes (1977)[39]	Plateaux tibiaux humains et condyles fémoraux bovins	Trabéculaire Cortical	ρ_{app}(0.15-2.0g/cm^3)	$E = 3790\ \dot{\varepsilon}^{0.06}\ \rho^3$	ND
Lotz et al.(1990-1991)[70, 71]	Partie proximale de fémurs humains	Trabéculaire	ρ_{app}(0.18-0.95g/cm^3)	$E = 1310\ \rho^{1.40}$	R^2=0.91
		Cortical	ρ_{app}(1.20-1.85g/cm^3)	$E = 14261\ \rho - 134$	R^2=0.67
Snyder et al. (1991)[43]	Diaphyses de tibiae humains	Cortical	ρ_{app}(1.748-1.952g/cm^3)	$E = 3891\ \rho^{2.39}$	r =0.75
Keller (1994)[41]	Vertèbres et fémurs humains	Trabéculaire Cortical	$\rho_{cendres}$(0.028-1.22g/cm^3)	$E = 10500\ \rho^{2.57}$	R^2=0.95
Keyak et al. (1994)[12]	Tibiae humains	Trabéculaire	$\rho_{cendres}$(0.06-0.27g/cm^3)	$E_1 = 7330\ \rho^{2.07}$ $E_2 = 1700\ \rho^{1.11}$ $E_3 = 33900\ \rho^{2.20}$	r=0.91 r=0.84 r =0.91
Les et al. (1994)[45]	Métacarpes équins	Trabéculaire Cortical	ρ_{app}(0.9-2.1g/cm^3)	$E = 5930\ \rho^{0.233}$	R^2=0.90
Rho et al. (1995) [79]	Cortex fémoral humain	Cortical	ρ_{app}(1.4-1.9g/cm^3)	$E_1 = 10000\ \rho - 6087$ $E_2 = 9000\ \rho - 4007$ $E_3 = 14000\ \rho - 6142$	R^2=0.61 R^2=0.47 R^2=0.77
	Vertèbres humaines	Trabéculaire	ρ_{app}(0.05-1.0g/cm^3)	$E_1 = 1020\ \rho - 170$ $E_2 = 2200\ \rho - 209$ $E_3 = 5820\ \rho - 349$	R^2=0.92 R^2=0.94 R^2=0.96
Li et al. (1997)[80]	Tête fémorale humaine	Trabéculaire	ρ_{app}(0.14-1.4g/cm^3)	$E = 5730\ \rho - 9.4$	R^2=0.59
Wirtz et al. (2000)[69]	Regroupement d'études fémorales	Trabéculaire	ρ_{app}(0.1-0.7g/cm^3)	$E_3 = 2065\ \rho^{3.09}$ $E_1 = 2314\ \rho^{1.57}$	ND
		Cortical	ρ_{app}(1.5-2.0g/cm^3)	$E_3 = 1904\ \rho^{1.64}$ $E_1 = 1157\ \rho^{1.78}$	ND
Morgan et al. (2003)[24]	Parties proximales de tibiae, de fémurs et corps vertébraux humains	Trabéculaire	ρ_{app}(0.09-0.75g/cm^3)	$E = 8920\ \rho^{1.83}$	R^2=0.88
Cory et al. (2010)[60]	Fémurs de rats	Trabéculaire Cortical	ρ_{QCT}(0.33-1.01g/cm^3)	$E = 8362\ \rho^{2.56}$	R^2=0.77

ND: non disponible

Les équations du Tableau 2.6 ont été calculées pour des densités dont l'intervalle a été rapporté. Par conséquent, ces équations ne sont valides que dans cet intervalle et ne peuvent être extrapolées. Certaines études discernent les matériaux trabéculaire et cortical, du fait de la différence dans leurs valeurs densitométriques (et agencement structural), tandis que d'autres les assimilent à une même relation (ou à un même matériau). Les résultats obtenus pour ces deux hypothèses sont similaires, ce qui laisse à penser que le comportement linéaire élastique du tissu osseux peut être entièrement évalué à partir d'une seule et même équation, conclusion tirée par plusieurs auteurs [41, 60, 78].

Tandis que les relations caractérisant le comportement des tissus osseux cortical et trabéculaire sont abondantes dans la littérature, très peu d'auteurs s'intéressent à l'évaluation de l'anisotropie de ces matériaux en relation avec leur densité. Cependant, les résultats présentés par Rho et al. et Keyak et al. illustrent la très bonne corrélation de la caractérisation entre module d'Young et

densité du tissu trabéculaire dans ses directions orthogonales [12, 79] bien que les résultats trouvés pour le tissu cortical ne soient pas probants [79].

Les relations présentées adoptent deux formes de relation, soit une forme linéaire ($E = A\,\rho + B$) ou une forme exponentielle ($E = A\,\rho^B$). Bien qu'elles soient toutes les deux utilisées pour caractériser les propriétés mécaniques élastiques du tissu osseux, c'est la **forme exponentielle** qui est la plus utilisée et qui génère les résultats les plus probants [78].

D'autres équations produisent aussi de bonnes estimations entre les paramètres intrinsèques et les paramètres mécaniques de l'os, telles que celles établies par Ciarelli et al. [81] et Brown et al. [82]. Elles utilisent le ratio de volume d'os sur le volume total (BV/TV) pour estimer le module d'Young du tissu osseux. Ce ratio peut être calculé expérimentalement, par le principe d'Archimède, ou bien directement par microtomographie (rapport du nombre de voxels osseux sur le nombre de voxels total). Ce ratio repose sur la quantité d'éléments osseux dans un échantillon donné et non sur les caractéristiques locales de celui-ci. Par conséquent, ce paramètre n'est pas pertinent dans le cadre de la présente étude.

Bien qu'il y ait des similarités dans les relations utilisées pour évaluer le module d'Young du tissu osseux à partir de sa densité (forme de l'équation, densité utilisée), les coefficients multiplicateur et exponentiel des équations ont des valeurs variables. Ceci pourrait être relié à la densité du tissu analysé, mais aussi aux aléas expérimentaux [44] ainsi qu'au spécimen et à la zone de prélèvement des échantillons [24].

2.3 Microtomographie quantitative

La microtomographie quantitative est une technique d'imagerie médicale permettant de créer une image en trois dimensions d'un spécimen. Elle permet de recréer la géométrie interne d'échantillons à petite échelle sous formes d'images obtenues avec la radiographie par rayons-X non-destructive. La microtomographie occupe aujourd'hui une place importante dans les techniques d'évaluation de la qualité et de la quantité osseuse, dont la densité osseuse. Elle permet ainsi de caractériser les relations entre les paramètres mécaniques et physiques vues précédemment. Cette technique entièrement numérique ne nécessite ni l'extraction ni la destruction des échantillons analysés. En effet, la microtomographie quantitative permet d'obtenir la géométrie de l'os à partir de l'association de multiples radiographies par rayons-X de la section de l'os. Le principe de cette technique est schématisé sur la Figure 2.7. Après avoir placé l'échantillon sur son

support (Fig. 2.7 (a)), les étapes suivantes consistent en l'acquisition de radiographies de la section du spécimen dans le sens de sa longueur (Fig. 2.7(b,c)). La reconstruction de l'ensemble des images s'opère ensuite et permet d'obtenir des détails sur la géométrie mais aussi sur la physiologie des tissus composants l'os (Fig. 2.7(d)).

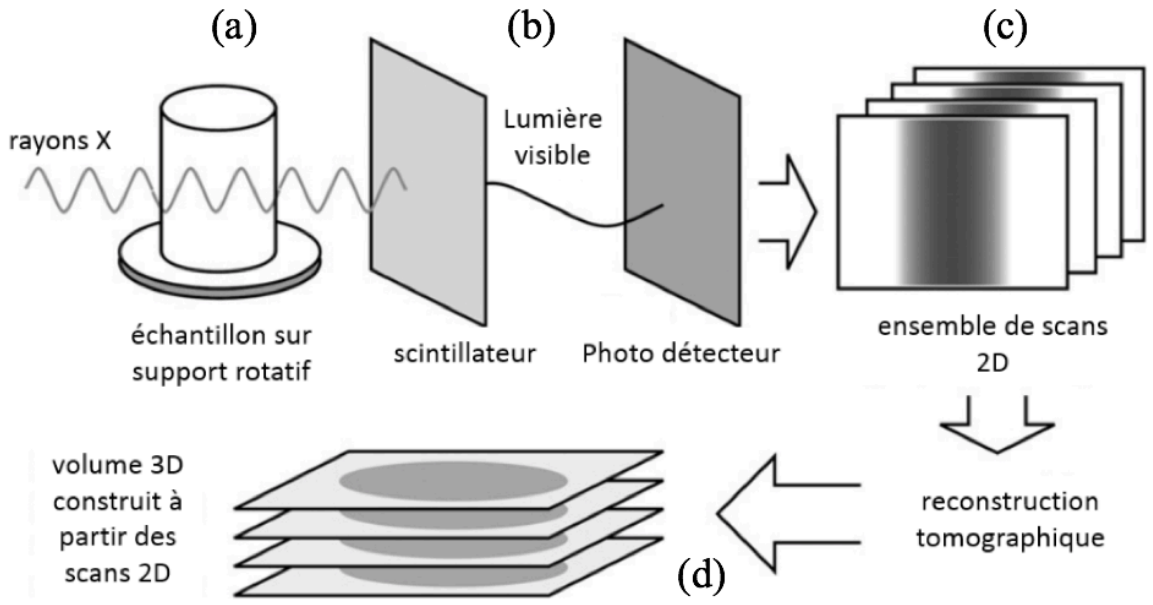

Figure 2.7 : Processus de microtomographie quantitative à partir de la radiographie du spécimen jusqu'à l'obtention du modèle reconstruit. Adapté de [83]

L'acquisition d'images par rayons-X permet d'obtenir des renseignements importants sur la densité des tissus scannées grâce au principe d'atténuation [84]. Lors de la radiation de l'échantillon, les rayons-X seront absorbés par les matériaux denses et traverseront les tissus mous. Il en résulte une image en nuance de gris (nombre CT), sur laquelle les nuances très claires correspondent aux tissus durs, soit le tissu cortical, et les nuances sombres correspondent aux tissus mous, soit l'air, les chairs et la moelle osseuse. Ces nuances de gris ne sont pas normalisées et peuvent varier dépendamment de l'appareil d'imagerie et des valeurs de voltage et de courant d'anode utilisés [12, 85]. Une unité normalisée de ces valeurs de gris a été établie par Hounsfield et portent le même nom [86].L'obtention des unités Hounsfield nécessite un calibrage basé sur les valeurs de gris obtenues pour des échantillons d'air et d'eau (Eq. (3)), scannés suivant le même protocole que pour l'os. Les valeurs de ces nombres CT dépend du paramétrage de la machine.

$$HU = 1000 * \frac{CT - CT_{eau}}{CT_{eau} - CT_{air}} \quad (3)$$

où CT, CT_{eau} et CT_{air} correspondent respectivement aux nombres CT d'un pixel quelconque de l'image, de l'eau et de l'air.

Afin de ne conserver que les pixels représentant le tissu osseux et de retirer le bruit et les artefacts de l'image, il existe une multitude de méthodes basé sur l'intensité des pixels ou la géométrie des images qui permettent de filtrer et de segmenter celles-ci [87]. La méthode de seuillage global par valeur de gris [88] est privilégiée car simple et efficace; elle permet de segmenter l'image en une seule étape et en ne fournissant qu'une seule valeur de seuil. Cette méthode consiste à établir une valeur de nuance de gris en dessous de laquelle toutes les valeurs de gris de l'image seront mises égal à zéro (noir) pour représenter seulement la géométrie souhaitée. Si le seuil est trop bas, des tissus mous indésirables demeureront visibles sur l'image. Au contraire, s'il est trop élevé, du tissu osseux aura été retiré. Par conséquent, cette technique ne peut seulement être utilisée que lorsque la distribution des valeurs de gris est faite de manière distincte sur l'image [89]. La valeur de seuillage est déterminée pour le pic de fréquence correspondant au tissu osseux, repérable sur le graphique des valeurs de gris des images micro-CT [23].

La résolution des images (i.e. taille absolue d'un pixel) est un paramètre important dans l'utilisation de la microtomographie. Plus ce paramètre est faible, plus la reconstruction est fidèle à l'os réel et plus la segmentation en est facilitée. Par ailleurs, plus la taille d'un spécimen est réduite, plus la résolution doit aussi l'être afin de représenter au mieux ses caractéristiques morphométriques. De nos jours, les systèmes d'imagerie micro-CT peuvent scanner le squelette entier de rongeurs ou de parties spécifiques de modèles animaux plus volumineux avec des résolutions de ~35µm et ~10µm respectivement [90].Utiliser une résolution inadéquate par rapport au spécimen scanné peut fausser les valeurs de densité obtenues et causer des problèmes de volumes partiels [85].

2.4 Méthode des éléments finis et évaluation non-destructive de la biomécanique osseuse

Apparue la première fois en 1956 dans le domaine de l'aéronautique, la technique des éléments finis est très largement utilisée aujourd'hui pour analyser le comportement mécanique des structures [91]. Depuis quelques décennies, son utilisation prend de l'ampleur au sein du domaine

biomédical car la méthode, associée à l'imagerie micro tomographique, s'est avérée être d'une grande utilité dans l'évaluation du comportement mécanique des tissus osseux [6].

2.4.1 Reconstruction géométrique et maillage

Dans le contexte des éléments finis, la technique de microtomographie quantitative permet de transformer directement le modèle reconstruit à partir des radiographies en une géométrie de modèle par éléments finis (MÉF). Deux approches sont principalement utilisées dans la littérature afin de reconstruire la géométrie de ces modèles; la reconstruction surfacique (Figure 2.8.b) et la reconstruction par voxels (Figure 2.8.a).

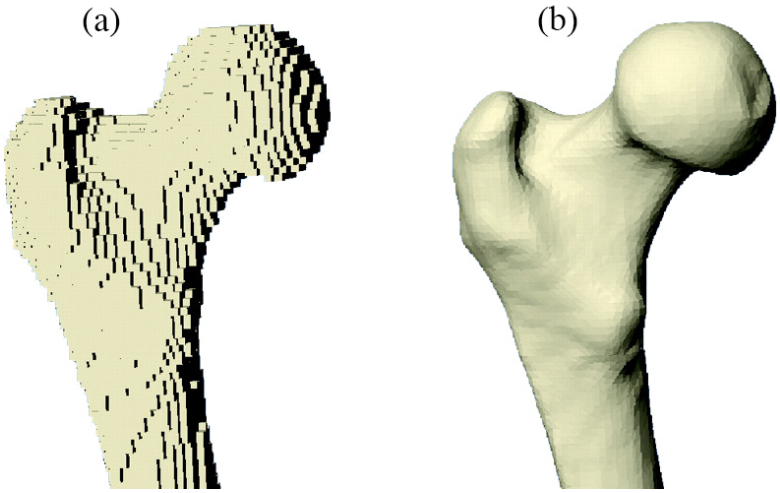

Figure 2.8 : Représentation des modèles reconstruits par voxels (a) et surfaciques (b) d'une partie proximale d'un fémur humain respectivement. Modifié de [92]

2.4.1.1 Reconstruction surfacique

Cette technique de reconstruction permet de générer la géométrie du modèle du spécimen en effectuant une segmentation des contours intérieurs et extérieurs de chaque image microtomographique. La reconstruction des images permet ensuite d'obtenir un modèle volumique possédant une surface intérieure et extérieure [93]. La plupart des études récentes proposent des modèles avec une géométrie lisse afin de pouvoir appliquer correctement les conditions aux limites nécessaires à la modélisation du comportement global de l'os [21, 22, 93, 94]. Les éléments utilisés

pour le maillage du modèle sont le plus souvent des éléments tétrahédraux, qui permettent de s'adapter aux formes complexes de l'os (Fig. (2.8.b)).

L'attribution des propriétés mécaniques aux éléments du MÉF s'effectue en utilisant les images microtomographiques sur lesquelles figurent l'information de densité. En faisant correspondre la densité propre à chaque nœud du maillage, les valeurs de densité sont interpolées entre chaque nœuds et reliées aux différents éléments du modèle. Il existe des algorithmes complexes disponibles commercialement tel que BoneMat, AMIRA ou DISOS, pour assigner la densité aux éléments du modèle de manière hétérogène à partir d'images micro-CT. Les méthodes utilisées par ces logiciels sont reprises et améliorées par certains auteurs [11, 95-97].

2.4.1.2 Reconstruction par voxels

La technique la plus rapide et la plus simple, introduite par Keyak et al. [98], permet de générer automatiquement un MÉF d'un échantillon à partir des images micro-CT. Les pixels des images micro-CT renferment les informations sur la géométrie et la densité du tissu osseux. Afin de lier les images micro-CT entre elles, chaque pixel est transformé en cube (**voxel**) possédant les mêmes informations. L'association de l'ensemble des images voxel permet d'obtenir un modèle en trois dimensions regroupant l'ensemble des informations du spécimen. Les voxels sont ensuite convertis en éléments héxahédraux contenant les informations sur son comportement mécanique, qui sont obtenues directement grâce aux informations de densité des voxels (Fig. (2.8.a)). Cette technique est la plus fidèle pour associer les propriétés respectives aux éléments car la conversion pixel-voxel s'effectue directement entre les données micro-CT et le MÉF.

Cette technique de génération de maillage par voxels produit des modèles composés de surfaces cubiques qui peuvent facilement engendrer des problèmes de singularité numérique ou de concentration de contraintes [99]. Pour pallier ces problèmes, les modèles construits à partir de voxels peuvent être lissés facilement à partir d'algorithmes disponibles dans la littérature [100]. Ces modèles lissés convertissent les éléments héxahédraux du modèle voxel en éléments tétrahédraux. L'assignation des propriétés mécaniques des éléments se fait également par interpolation à partir des informations contenues dans le modèle voxel. Là encore, cette technique engendre des approximations de densités pour les différents éléments du modèle et complexifie le processus de reconstruction.

Par ailleurs, les résultats produits par les modèles par voxels et surfaciques sont comparables, comme le montrent Lengsfeld et al. [14] dans leur étude comparative des modèles lisse et voxélisé

construits à partir des CT-images de fémur humain. Les résultats montrent une bonne estimation des résultats sur les contraintes et les déformations pour les deux modèles (R^2=0.84-0.88, p=0.001).

Les modèles voxels sont souvent utilisés pour l'analyse en traction/compression des tissus trabéculaires [15, 77, 101, 102] ou la compression de vertèbres [103-106], modélisant ainsi des conditions limites aisément simulables. La simplicité d'obtention du modèle par voxel en fait une technique efficace utilisée parfois pour des os entiers [107-109].

Dans le cadre de la présente étude, quelques résultats seulement sont disponibles concernant des spécimens d'os longs en flexion reconstruits en utilisant l'une ou l'autre des méthodes de reconstruction présentées [110, 111]. Les études s'intéressent davantage aux essais de compression uniaxiale, qui semblent être devenus une méthode de modélisation de choix, probablement en raison de l'existence d'une large gamme de résultats disponibles.

2.4.2 Propriétés mécaniques

2.4.2.1 Assignation des propriétés mécaniques aux éléments du modèle

Les propriétés mécaniques du tissu osseux peuvent être reliées à sa densité (section 2.2.3). Deux approches sont recensées dans la littérature afin de déterminer la densité des éléments du MÉF à partir des informations obtenues par microtomographie.

Après obtention des images, la première méthode consiste à convertir les unités Hounsfield (HU) des pixels en densité équivalente ρ_{QCT} grâce à des fantômes de calibration (échantillons de caractéristiques connues) ou une substance minérale comparable [13, 22, 112, 113]. Cette technique permet d'établir une relation qui dépend d'une référence extérieure et non du spécimen scanné lui-même. Après avoir attribué la valeur de la densité à chaque élément, le module d'Young est ensuite calculé à l'aide de relations empiriques choisies en fonction du spécimen et de l'os modélisé. Si la densité utilisée dans les équations mécaniques n'est pas la densité minérale osseuse (ρ_{QCT}), il est alors nécessaire d'utiliser les formules de conversion proposées par Schileo et al. [42].

La deuxième méthode consiste à évaluer directement la densité souhaitée à partir des unités Hounsfield en définissant des valeurs de correspondance entre HU et la densité [114-117]. Il peut être considéré par exemple que pour une valeur HU=-1000 alors ρ=0 et pour HU=HU_{max} alors ρ=$\rho_{maxCortical}$. Dans cette deuxième approche, il est nécessaire d'établir l'hypothèse que

l'ensemble des éléments du modèle couvrent la totalité de l'intervalle de densité osseuse (généralement 0.1-2.0 g/cm^3[21]), allant du tissu le moins dense au tissu le plus dense. Cet intervalle peut cependant être biaisé par les seuils de la technique de segmentation évoquée précédemment. Si ce seuil est mal échelonné, les densités ne représenteront pas adéquatement les tissus, faussant ainsi la répartition densitométrique à travers l'os. Il en est de même si l'os ne contient pas l'entièreté de l'intervalle de densité osseuse (i.e. si le tissu est très homogène), comme la diaphyse qui ne contient que du tissu cortical ou la métaphyse qui ne contient que du tissu trabéculaire. Cela ne convient pas non plus pour des spécimens jeunes et/ou partiellement développés, car n'étant pas à maturité, le contenu minéral de leur tissu osseux (et ainsi leur densité osseuse) peut être très variable [41]. Une fois les valeurs de densités attribuées au modèle, les valeurs des propriétés mécaniques sont à nouveau calculées à l'aide de relations empiriques.

2.4.2.2 Anisotropie

La plupart des études d'ÉF utilisent des propriétés mécaniques élastiques isotropes pour représenter les tissus osseux [12-17, 19-22].Cependant, il est largement établi que le tissu osseux est un matériau anisotrope [46, 52, 54, 55]. L'influence de cette caractéristique pour le tissu osseux a été étudiée par Peng et al. [117] en comparant les résultats obtenus pour des MÉF pour lesquelles l'assignation des propriétés mécaniques élastiques était d'une part réalisée de façon isotrope et d'autre part de façon isotrope transverse. En utilisant les équations de Wirtz et al. [69] pour l'assignation des propriétés mécaniques élastiques, les modèles représentent des fémurs humains soumis à deux cas de chargement. Les résultats obtenus montrent de faibles différences entre les deux versions du MÉF (moins de 1.20% de différence sur la contrainte Von-Mises et le déplacement nodal). Yang et al. comparent quant à eux les résultats pour huit régions différentes de MÉF isotrope et isotrope transverse de fémurs soumis à six conditions de chargement différentes. Pour sept de ces huit cas, la différence des déplacements entre les deux modèles est autour de 1% et la différence des contraintes Von-Mises autour de 5% [118]. Par conséquent, l'assignation des propriétés mécaniques de manière isotrope ou anisotrope procure des résultats similaires pour ces études.

Par ailleurs, il est complexe de déterminer l'anisotropie de l'entière structure de l'os à partir des images micro-CT car elles représentent des sections planes enregistrées via une unique direction, qui ne donnent, de ce fait, pas d'informations selon les directions orthogonales de l'échantillon [119]. De plus, l'assignation des propriétés mécaniques orthotropes au tissu osseux nécessitent de

renseigner au maximum douze constantes, contre huit pour le modèle isotrope transverse et quatre pour le modèle isotrope [52, 117, 118]. Compte tenu de la complexité d'obtention de ces valeurs pour les modèles anisotropes et de leur similarité de performance avec les modèles isotropes, l'option d'assigner des propriétés élastiques isotropes linéaires pour le tissu osseux est souvent retenue [120].

Pour les mêmes raisons, le coefficient de Poisson pour ces modélisations est considéré isotrope, possédant des valeurs entre 0.3 et 0.42 [12-17, 19-22], en accord avec les valeurs expérimentales trouvées dans la littérature (section 2.2.2).

2.4.2.3 Hétérogénéité

Le module d'Young du tissu osseux est fortement lié à sa densité (section 2.2.3). Plusieurs équations permettant d'assigner les valeurs de module d'Young aux éléments des MÉFs sont recensées dans la littérature (Tableau 2.7). Ces modèles considèrent que les éléments sont régis par un comportement isotrope dans leur phase linéaire élastique (section 2.4.2.2).

Tableau 2.7 : Influence des relations E-densité utilisées pour des modélisations par éléments finis du tissu osseux considéré isotrope linéaire dans la littérature

(a) Matériau homogène			
Référence	Sujet d'étude	Relation E-densité (MPa)	Corrélation expérimentale
SIMULIA (2007)[15]	Compression et traction uniaxiale du MÉF par voxels d'un échantillon d'os trabéculaire	$E = 13400$	ND
Torcasio et al.(2012)[18]	Compression du MÉF de tibiae de rats	$E = 18300$	54% d'erreur sur les valeurs de rigidité
Dall Ara et al. (2012)[121]	Compression uniaxiale des MÉF de vertèbres humaines	$E = 8780$	2% d'erreur sur les valeurs de rigidité
Oliviero et al. (2018)[23]	Compression du MÉF par voxels de tibiae de souris	$E = 14800$	14% d'erreur sur les valeurs de rigidité
(b) Matériau hétérogène			
Référence	Sujet d'étude	Relation E-densité (MPa)	Corrélation
Boyd et al. (2008)[16]	Compression uniaxiale du MÉF de sections de radius humains	$E = 15004\ (NG)^{1.17}$	$R^2 > 0.966$
Koivumaki et al. (2012)[17]	Fracture de la partie proximale du MÉF de fémur humain	$E = 10095\ \rho_{QCT}$	ND
Nishimaya et al. (2013)[19]	Fracture de la partie proximale du MÉF de fémur humain	$E = 10500\ \rho_{ash}^{2.29}$	R^2=0.89
Matsuura et al. (2014)[20]	Compression uniaxiale des MÉF de vertèbres humaines	$E = 1890\ \rho_{ash}^{1.92}$	R^2=0.80
Miles et al. (2015)[21]	Fracture périprothétique pour un MEF de fémur humain	$E = 2875\ \rho_{app}^{3}$	ND
Ramezanzadehkoldeh et al. (2017)[111]	Flexion trois points du MÉF par voxels de fémurs de souris	$E = 2065\ \rho_{app}^{3.09}$	R^2 >0.70
Haider et al. (2018)[22]	Fracture de la partie proximale du MÉF de fémurs humains	$E = 6850\ \rho_{app}^{1.49}$	Concordance des valeurs de module d'Young prédites
(c) Différenciation des phases corticales et spongieuses			
Référence	Sujet d'étude	Relation E-densité (MPa)	Corrélation
Keyak et al.(1997)[13]	Fracture de la partie proximale du MÉF de fémur humain	$E_{trab} = 33900\ \rho_{ash}^{2.20}$ $E_{int} = 10200\ \rho_{ash}^{2.01}$ $E_{cort} = 5307\ \rho_{ash} + 469$	ND
Gray et al. (2008)[110]	Flexion quatre points sur un MÉF de tibia humain	$E_{trab} = 5100\ \rho_{app}^{1.37}$ $E_{cort} = 13000\ \rho_{app} - 3842$	17% d'erreur sur les valeurs de rigidité
Nazemi et al. (2015)[122]	Macro indentation sur les parties latérales et médiales de tibiae proximaux. Multiples combinaisons de relations E-densité pour l'os trabéculaire et cortical. Les meilleurs résultats sont rapportés ici	$E_{trab} = 672\ \rho_{app}^{2.1}$ $E_{cort} = 13000\ \rho_{app} - 3842$	R^2=0.77

NG=nuance de gris, ND=non disponible, trab=trabéculaire, cort=cortical, int=intermédiaire

Une première approche (Tableau 2.7 (a)) consiste à attribuer un module d'Young constant à l'ensemble des éléments composant le MÉF, sans tenir compte de l'hétérogénéité du matériau [15, 18, 23, 121]. Les modèles intégrant cette technique sont principalement utilisés dans le but de d'établir des liens de proportionnalité entre les paramètres mécaniques (déformations, contraintes) déterminés expérimentalement et par analyse numérique (MÉF). Dans ces modèles, les éléments représentant l'os trabéculaire se voient attribuer les mêmes caractéristiques mécaniques que ceux

représentants le tissu cortical. De ce fait, ces modèles ne représentent pas la répartition réelle des propriétés mécaniques élastiques dans l'os, ce qui explique les résultats peu probants de ces études.

Les relations les plus utilisées sont tirées de résultats expérimentaux (section 2.2.3) et appliqués directement aux modèles en utilisant la conversion HU-densité évoquée précédemment. Les modèles dont l'assignation des propriétés mécaniques élastiques est réalisée avec ces relations prédisent efficacement le comportement mécanique élastique expérimental des spécimens étudiés (Tableau 2.7 (b)). Cependant, il est intéressant de remarquer que, pour des études similaires [17, 19, 22], les équations E-densité varient d'une étude à l'autre, bien que les spécimens soient similaires (partie proximale de fémur humain) [24]. L'information limitée sur les résultats de ces trois études ne permet pas de conclure quant à l'efficacité des relations établies. Cela révèle cependant la variabilité intrinsèque des propriétés mécaniques des tissus osseux, en lien avec les différentes équations établies pour un même problème.

Tout comme l'évaluation expérimentale des relations E-densité, certains auteurs choisissent d'attribuer de manière séparée les valeurs de module d'Young aux éléments trabéculaire et corticaux du MÉF [13, 110, 122] (Tableau 2.7 (c)). Cette modélisation plus raffinée génère une répartition du module d'Young plus réaliste que la technique précédente. Cependant, les résultats obtenus pour ces études montrent que la prédiction des paramètres mécaniques élastique du spécimen pour ces modèles n'est pas plus précise que ceux précédemment évoqués (Tableau 2.7). De plus, la prise en compte de deux équations nécessite d'établir un seuil de segmentation entre l'os cortical et l'os trabéculaire. Cette segmentation est dépendante de la résolution des images micro-CT utilisées et des erreurs engendrées par les effets des volumes partiels. Elle génère ainsi une erreur lors de la distinction des phases du tissu osseux qui vient biaiser la répartition des propriétés mécaniques à travers le MÉF [19]. Compte tenu des faiblesses de cette modélisation, il est donc compréhensible que la plupart des auteurs optent pour l'assignation des propriétés mécaniques du matériau de façon hétérogène sans différenciation des phases corticale et spongieuse.

2.4.3 Limites des méthodes utilisées

Bien qu'il ait eu de récents progrès dans le domaine de l'imagerie médicale, entre autres au niveau des résolutions numériques [123, 124], l'utilisateur doit considérer certaines limites pour les différentes méthodes de reconstructions présentées, d'une part avec la reconstruction géométrique du modèle, au niveau de la résolution du maillage et du type d'élément utilisé, et d'autre part avec

l'assignation des propriétés à cette géométrie, au niveau des effets de volumes partiels et du nombre de matériaux.

2.4.3.1 Comportement et convergence du maillage

La résolution du maillage (i.e. taille des éléments) qui compose le MÉF joue un rôle décisif dans son comportement mécanique. En effet, de nombreuses études ont souligné cette dépendance en évaluant les résultats obtenus pour différentes tailles de maillage, que ce soit pour des modèles surfaciques ou par voxels [77, 125, 126]. Pour un matériau hétérogène comme le tissu osseux, une faible résolution génèrera une répartition des propriétés mécaniques saccadée, pouvant causer des variations brusques aux frontières des éléments. La géométrie du MÉF, basée sur les images micro-CT, s'en trouvera également modifiée, avec des contours abrupts. Ces conditions peuvent générer des problèmes numériques. Au contraire, une résolution de maillage très fine rendra le modèle le plus réaliste possible; la répartition des propriétés sera faite de manière fluide à travers les éléments du modèle et la surface du MÉFs sera sensiblement similaire à celle de l'échantillon. Cependant, plus le maillage d'un modèle est précis, plus celui-ci requerra du temps de calcul. Taddei et al. déterminent la taille de maillage optimale en évaluant les valeurs de l'énergie globale de déformation ainsi que les valeurs locales de déformations principales maximales et minimales pour le modèle de fémur [97]. Gray et al. choisissent quant à eux d'étudier, en plus des paramètres précédents, les variations de la déflection pour leur modèle de tibia humain en flexion quatre-points [110]. Par conséquent, un compromis doit être fait entre résolution du maillage et temps de calcul, généralement au travers d'une étude de convergence des paramètres clefs du MÉF.

Outre la taille du maillage, le type d'élément utilisé joue un rôle important dans le comportement du modèle. Différentes formulations sont parfois disponibles pour chaque type d'élément dans les logiciels de calcul numérique. Par exemple, dans ABAQUS (Version 2018, Dassault Systèmes, Vélizy-Villcoublay, France) il existe pour un élément hexaèdre la formulation réduite (C3D8R), permettant d'alléger les calculs, la formulation des modes incompatibles (C3D8I), permettant d'éviter les problèmes de « shear locking » pour des éléments en flexion, puis la formulation classique (C3D8)[127]. Ces différentes versions d'éléments rendent le modèle performant dépendamment des sollicitations mécaniques appliquées. Par exemple, pour un µFE d'échantillon cubique d'os trabéculaire en compression uniaxiale quasi-statique, Yang a établi l'élément hexaèdre C3D8 comme étant la formulation optimale [128]. Certains éléments plus raffinés sont connus pour mieux performer que d'autres dans certains cas de modélisation, tel que le mode

incompatible pour des modèles en flexion. Cependant, ces éléments alourdissent la formulation du modèle, qui requiert ainsi plus de temps de calcul. Par conséquent, afin d'opter pour une des formulations d'élément au sein du maillage, il est nécessaire de bien évaluer le compromis entre la qualité des résultats et la durée des simulations.

2.4.3.2 Limites et convergence de l'assignation matérielle

Les pixels des images générées par la microtomographie sont sujets aux effets des volumes partiels. Ces derniers sont causés par mélange de matériaux de densité forte et de faible densité pour un même pixel. Les pixels situés aux frontières de l'os sont généralement sujets à ces effets. Les nuances de gris et, par conséquent, l'assignation des propriétés mécaniques associées se trouvent ainsi plus ou moins faussées au droit de ces éléments frontière [107, 128, 129]. Utiliser un maillage raffiné [110] ou assigner des propriétés mécaniques hétérogènes aux différents éléments du modèle [16] permettent d'atténuer ces effets des volumes partiels.

Les nombreux modules d'Young assignées aux différents éléments réfèrent directement au nombre de matériaux présents dans le MÉF. Cette gamme de valeurs reflète le niveau d'hétérogénéité du modèle. Il a été reporté que cette variation de matériaux au sein du modèle influe sur les résultats des simulations [96]. Un modèle possédant autant de matériaux que d'éléments reflètera l'hétérogénéité quasi-réelle du spécimen. À l'opposé, si un unique matériau est attribué à tous les éléments du modèle, alors il adviendra une simplification du tissu osseux à un modèle homogène. Trop peu de variations dans les propriétés mécaniques génèrent un modèle peu fiable mais économique en temps de calcul. À l'inverse, un nombre de matériaux trop important est précis mais long à résoudre. Zannoni et al. établissent à 214 le nombre de matériaux nécessaire pour construire un modèle performant de la partie distale des fémurs humains [96]. Gong et al. ainsi que Keyak et al. rapportent l'utilisation de 170 matériaux à travers l'ensemble des éléments du maillage afin de modéliser le fémur humain [13, 130]. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'attribuer l'entièreté des possibles valeurs de propriétés mécaniques disponibles aux éléments du modèle mais il est nécessaire d'opter pour un nombre suffisant de matériaux afin d'obtenir un modèle réaliste. Comme la résolution du maillage, le degré d'hétérogénéité mécanique du modèle s'évalue en étudiant la convergence de valeurs clefs du MÉF.

CHAPITRE 3 RATIONNELLE DU PROJET ET OBJECTIFS

La revue de littérature a permis de dégager différents points clefs relatifs au présent projet de recherche:

- Les propriétés mécaniques d'un os peuvent être altérées avec la maladie, le vieillissement, ou le changement de ses conditions de chargement.
- Il est possible de caractériser expérimentalement les paramètres mécaniques d'un os à l'aide de différents tests mécaniques destructifs, comme des essais de compression et traction uniaxiales, ou de flexion trois et quatre points.
- Il existe des relations entre les propriétés physiques d'un tissu osseux, telles que son contenu minéral représenté par différentes mesures de densités, et ses propriétés mécaniques, telles que son module d'Young.
- La microtomographie quantitative permet d'obtenir des images d'un tissu osseux pour établir sa géométrie détaillée en 3D. Ces images micro-CT renferment aussi des informations sur les propriétés physiques du tissu osseux.
- La modélisation par éléments finis (ÉF) permet de prédire la réponse mécanique d'un tissu osseux sous chargement, et ce, sans prélèvement d'échantillons ni d'essais destructifs. Elle requiert des informations sur la géométrie et les propriétés mécaniques des ÉF composant le tissu osseux.
- Dans ces modèles, la géométrie du tissu osseux peut être obtenue à partir d'images micro-CT, à l'aide d'une approche de reconstruction surfacique ou par voxels.
- Dans ces modèles, les propriétés mécaniques des ÉF du tissu osseux peuvent être obtenues à partir de relations entre propriétés physiques, fournies du micro-CT, et mécaniques. Ces relations sont cependant empiriques et dépendent de nombreux paramètres liés à la radiographie, au spécimen étudié et au site de prélèvement.
- Il est donc possible, en combinant la modélisation par élément finis et la microtomographie, de caractériser le comportement biomécanique d'un tissu osseux de façon non destructive dans le temps, de manière à permettre son évaluation au cours du temps pour un même sujet.

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce projet est de **développer** et de **vérifier** un outil de modélisation par éléments finis combiné à l'imagerie par micro-CT permettant de caractériser la réponse d'un tissu osseux soumis à un chargement mécanique.

3.2 Objectifs spécifiques

Trois objectifs spécifiques ont été établis dans le but d'atteindre l'objectif principal de ce projet :

O1) **Développer** un modèle par éléments finis de tibiae de rats, préalablement imagés par un appareil microtomographique;

O2) **Calibrer et vérifier** le MÉF préalablement conçu à partir de tests expérimentaux en flexion sur les tibiae;

O3) **Exploiter** ce MÉF afin d'évaluer la biomécanique de différents groupes expérimentaux de tibiae de rats préalablement chargés mécaniquement.

3.3 Questions de recherche

La revue de littérature a permis d'établir la question de recherche suivante:

- La biomécanique osseuse de tibiae de rats en flexion peut-elle être évaluée à partir d'une même approche de modélisation par éléments finis combinée à l'imagerie par micro-CT, et ce tout au long de sa période de croissance ?

3.4 Organisation du mémoire

Le présent mémoire est organisé en cinq chapitres. Suite à l'Introduction, le Chapitre 2 présente une revue de littérature, qui établit le cadre de la recherche, définit les termes spécifiques et relate des travaux en lien avec l'étude. Le Chapitre 3 définit la rationnelle du projet ainsi que les objectifs global et spécifiques. Le Chapitre 4 expose l'article scientifique soumis à la revue « Journal of Biomechanical Engineering ». Il présente les méthodes utilisées pour développer une modélisation par éléments finis permettant de caractériser de façon non destructive la biomécanique osseuse à partir d'images micro-CT de tibiae de rats juvéniles ainsi que les résultats obtenus. Le Chapitre 5 présente l'utilisation des modèles obtenus au chapitre précédent dans le cadre de l'évaluation au cours du temps des effets des chargements d'impact sur les propriétés mécaniques des tibiae de

rats pendant la période de croissance. Le Chapitre 6 inclut une discussion générale. Enfin, une Conclusion résume l'ensemble du projet et des perspectives de travaux futurs.

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: NON-DESTRUCTIVE ASSESSMENT OF GROWING RAT TIBIAL MECHANICAL PROPERTIES UNDER THREE POINT BENDING: A MICRO-CT BASED FINITE ELEMENT STUDY.

Yann Zimmermann[1], Tanvir Mustafy[1,2], Isabelle Villemure[1,2]

[1] Department of Mechanical Engineering, École Polytechnique de Montréal, P.O. Box 6079, Station Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada

[2] CHU Sainte-Justine Research Center, 3175 Côte-Ste-Catherine Rd., Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada

Authors' email addresses:

Yann Zimmermann: yann.zimmermann@polymtl.ca

Tanvir Mustafy: tanvir.mustafy@polymtl.ca

Isabelle Villemure: isabelle.villemure@polymtl.ca

L'article présenté dans ce chapitre porte sur l'évaluation non-destructive des propriétés mécaniques des tibiae de rats en période de croissance soumis à un essai de flexion trois-points en utilisant une approche de modélisation par éléments finis basée sur l'imagerie micro-CT. Cet article permet ainsi de rencontrer les objectifs O1 et O2 présentés au Chapitre 3.

La contribution du premier auteur à la rédaction est d'environ 85%. L'article a été soumis le 28 novembre 2018 pour publication dans la revue scientifique *Journal of Biomechanical Engineering.*

4.1 Abstract

Micro-CT based finite element models (FEM) are efficient tools to assess bone mechanical properties. Although they have been developed for different animal models, there is still a lack of data for growing rat long bone models. This study aimed at developing and calibrating voxel-based FEM using micro-CT scans and experimental data. Twenty-four tibiae were extracted from rats aged 28, 56 and 84 days old (n=8/group) and their stiffness' were evaluated using three-points bending tests. Prior to testing, tibiae were scanned, reconstructed and converted into FEM composed of heterogeneous bone properties based on pixel grayscales. Three element material laws (one per group) were calibrated using back-calculation process based on experimental bending data. Two additional specimens per group were used for model verification. The calibrated rigidity-density (E-ρ) relationships were different for each group: E_{28}=10320·$\rho_{ash}^{3.45}$; E_{56}=43620·$\rho_{ash}^{4.41}$; E_{84}=20090·$\rho_{ash}^{2.0}$. Obtained correlations between experimental and FEM stiffness' were 0.43, 0.10 and 0.66 with RMSE% of 14.4%, 17.4% and 15.2% for 28, 56 and 84 d.o. groups, respectively. Prediction errors were less than 13.5% for 28 and 84 d.o. groups but reached 57.1% for the 56 d.o. group. Relationships between bone physical and mechanical properties were found to change during the growth, similarly to bending stiffness', which increased with bone development. The reduced correlation observed for the 56 d.o. group may be related to the pubescent transition at that age group. These FE models will be useful for investigation of bone behavior in growing rats.

Keywords: voxel-based FEM, experimental FEM calibration, validated finite element analysis, rat tibiae, growth.

4.2 Introduction

Bone growth and metabolism can be altered by pathologies, such as osteoporosis, osteomalacia or bone metastases, or by changes in its surrounding mechanical environment [1]. These can modify the internal bone structure, alter its mechanical properties and potentially increase the risk of fractures [2, 3]. Bone fractures and mechanobiology are widely researched fields, in which cortical and cancellous microstructures and their biomechanical behaviors are investigated for different pathological, biomechanical or treatment contexts [4, 5].

Two main approaches are generally used to characterize bone mechanical properties. The first approach involves submitting bone samples to experimental tests and further assessing mechanical properties based on sample geometry and reaction forces. Among these tests, four or three-point

bending and uniaxial tension or compression are the most commonly used [6]. Nevertheless, these tests are destructive and also require an approximation of bone geometry to extract bone mechanical properties [7]. The second approach combines medical imaging, namely micro computed tomography (micro-CT), and FE-modeling to non-destructively and reproducibly characterize bone biomechanical behavior [8]. This method is based on the development of a FE-model reconstructed from micro-CT scans, which contains information on tissue geometry and density. For decades, this method proved to be very useful in the medical context and became a standard tool for bone mechanical behavior evaluation.

Different micro-CT based finite elements models (FEM) are available in literature. In these models, bone tissues are reconstructed with smooth-mesh [9-11] or voxel-mesh [12-14] techniques. Smooth-meshed models are the gold standard in recent FE-modeling [10, 11, 15], in which material mapping and image segmentation however require complex data interpolation strategies. Voxel-meshed FEMs quickly and automatically generate bone geometry and local mechanical properties assignation based on grayscale intensities embedded in micro-CT images [16]. This method provides accurate predictions based on the mechanical properties (R^2>0.70) and shows no significant differences with smooth models [17].

Micro-CT based FEMs assume that bone mechanical properties are related to their mineral content (i.e. density) [18-20]. FE attribution of material properties is implemented with empirical relationships, which usually relates tissue density and Young modulus (*E*). An isotropic heterogeneous material behavior is commonly used for both cancellous and cortical tissues in these models [13, 21-25]. FEMs have been developed for different research contexts, involving different bone sites, ages, health status, and animal models, hence using different relationships for bone material properties assignation [11, 23, 25-27].

Some micro-CT based FEMs were developed for rodent long bones undergoing compressive [24, 25] or flexural loading [13], using mechanical properties determined for similar specimens [28, 29]. In these studies, rodent models were all in their adult stage, with ages ranging between 22-weeks and 1-years old for mice, and between 12 and 15-weeks old for rats. However, no such material models were found for rats in their growing period, i.e for rats younger than 12 weeks old.

In a companion study, we are currently investigating the effects of impact loading in young immature rat tibiae. Micro-CT based FEMs of these immature bones would be very useful to non-destructively and longitudinally evaluate changes in rat tibial bone mechanics with time. Hence,

the aim of the present study was to develop and calibrate a FEM based on micro-CT scanning and experimental data in order to assess rat tibiae mechanical properties. To do so, two sub-objectives were defined. First, the micro-CT imaging was performed, and further used to develop rat tibiae FEMs. Second, three-point bending tests were conducted and then used to calibrate these models. As part of this second objective, additional samples were then used to verify the performance of the models to infer on rat tibial bending behavior.

4.3 Materials and Methods

4.3.1 Specimens

Three groups of tibiae extracted from male Sprague Dawley rats (Charles River Laboratories, Montreal) were used in this study (n=8 tibiae/group). Rats were aged 28 (group A), 56 (group B) and 84 (group C) days old (d.o.). Following rats sacrifice, tibiae were extracted and cleaned of soft tissues. All procedures had previously been approved by the Institutional Animal Care Committee at the Sainte-Justine University Hospital (Montreal, Canada).

4.3.2 Experimental Procedure

In order to extract mechanical properties of rat tibiae, 3-point bending tests were performed on the tibial specimens using a mechanical tester (Mach-1 V500c, Biomomentum, Laval, Canada) and an in-house bending setup (Fig. 4.1). The two supports were spaced at 25% of the length from the distal/proximal extremities. Compression loading was applied on the top surface at the mid-section of the bone and its magnitude was tracked using a single-axis load cell (100N ± 5mN). A quasi-static loading rate of 0.25mm/s was applied until bone fracture. Data acquisition was performed by the Mach-1 Motion Software (Version 4.3.1.10, Biomomentum, Laval, Canada). Mechanical parameters were extracted from load-displacement curves obtained from the 3-points bending tests. Referring to its elastic behavior, bone stiffness (K_{EXP}) was assessed by evaluating the slope of the linear part of the curve [30].

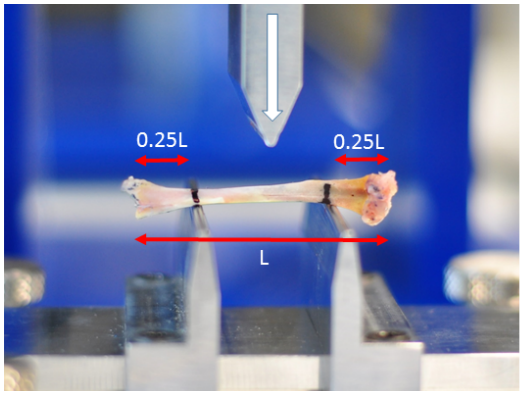

Figure 4.1: Experimental setup for 3-point bending test of rat tibiae

4.3.3 FEM development

The voxel-based FEM method [16] was used to create rat tibiae micro-CT based FEMs. An in-house program was developed using Matlab (version R2018a, MathWorks, Natick, USA) and combined with Abaqus (Version 2018, Dassault Systèmes, Vélizy-Villcoublay, France) to generate the required micro-CT based FEMs.

4.3.3.1 Micro-CT Images Acquisition and FEM Geometry

Prior to experimental bending tests, right and left tibiae of each specimen were scanned *in-vivo* with Skyscan 1176 micro-CT (Brucker microCT, Kontich, Belgium) using voltage and tube current of 65 kV and 385 mA, respectively. Resolution and slice interval parameters were set to 18µm in order to obtain cubic voxels for the 3D reconstruction phase [31]. Twenty-four image datasets (3 groups x 8 tibiae/group) were registered using this scanning procedure.

Following scanning, a threshold was determined based on the image frequency plot in order to differentiate bone materials from background tissues and datasets were further segmented using this threshold. Pixels grayscale values under the threshold value were set to zero, leaving only pixels representing the bone material for model reconstruction.

3-D reconstructions based on micro-CT images were performed using the average grayscale method [32]. A 3D matrix was generated with grayscale values corresponding to pixels of each slice of the dataset. Different pixel resolutions were investigated as part of this study in order to characterize the model sensitivity. The finest resolution was fixed to the scan pixel size (i.e. 18µm). It provided voxels of 1x1x1 pixels using directly the grayscale value of the corresponding pixel; it

was referred to as resolution 1. The coarsest resolution, which averaged grayscale values of 7x7x7 pixels, reached 126µm, referring to resolution 7.

Following 3D reconstruction, voxel connections were further verified in order to avoid degrees of freedom (DOF) related problems during FE simulations, such as rigid body motion issues. In addition, voxels linked to the main bone structure with less than three nodes were considered unconnected and removed from the mesh [33]. Connected voxels were implemented to the main bone structure, initially composed of voxels with highest grayscale values. For all reconstructed tibial specimens, less than 1% of the total number of voxels were found to be unconnected and further removed from the tibial structure.

4.3.3.2 FEM Material Properties

Two material/imaging calibrations were completed prior to assigning mechanical properties from voxel grayscale values. Firstly, a water container was scanned using the same protocol as the tibial scans. The grayscale-HU relationship was then calculated using the Hounsfield linear equation with water (HU=0) and air (HU=-1000) values (Eq. (4)) [34]:

$$HU = 18.868 * grayscale - 1000 \quad (4)$$

Secondly, a phantom calibration was performed using cortical and cancellous bone rods with respective bone mineral densities (ρ_{QCT}) of 0.75 and 0.25 g/cm^3 CaHa (calcium Hydroxyapatite) (Brucker micro-CT, Kontich, Belgium). Phantoms were immersed in the water container in order to simulate comparable conditions to *in vivo* CT-scan of rat tibiae [35]. Assuming a linear relationship between HU number and ρ_{QCT} (g/cm^3) [34], a linear regression with the values for cancellous and cortical phantom samples resulted in the following HU-density relationship (Eq.(5)):

$$\rho_{QCT} = 3.7 * 10^{-4} \cdot HU - 0.066 \quad (5)$$

Based on equations found by Schileo et al. [36], which establish relationships between the different tissue densities, a mean value of 1.2 g/cm^3 was evaluated for cortical bone apparent density (ρ_{app}), based on diaphysis CT-slices of the three groups (Fig. 4.2). This value was similar to values found for 2 months rat femurs (1.25 ± 0.03 g/cm^3) [37]. Although cancellous bone pixels were difficult

to differentiate from surrounding soft tissues in these young rats, a mean value of 0.1 g/cm^3 was assessed for cancellous bone apparent density based on metaphysis sections of the three groups.

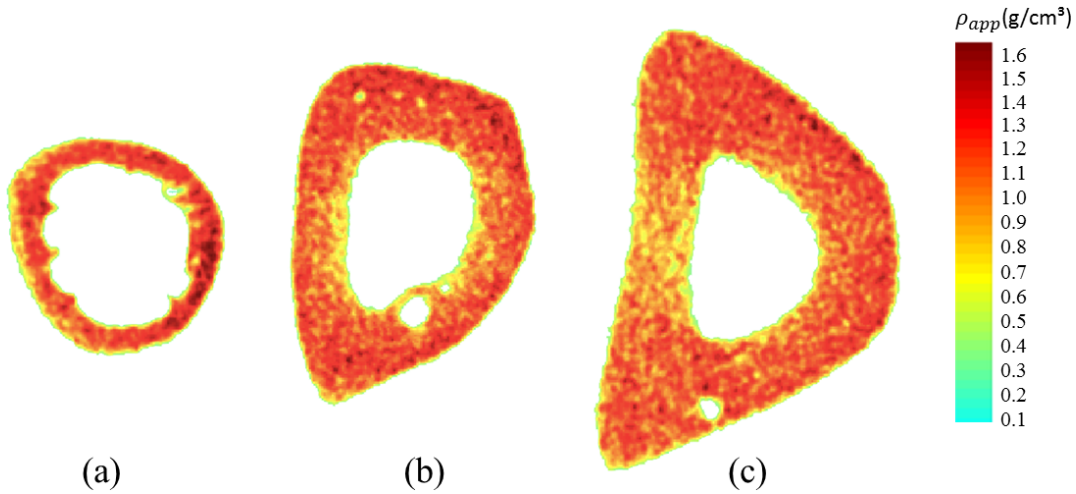

Figure 4.2: Apparent density repartition through the mid-diaphysis cross section for (a) group A, (b) group B and (c) group C

Ash density (ρ_{ash}) was further calculated with a ρ_{ash}/ρ_{app} ratio of 0.6, based on results found for human and bovine femoral bone [36], and used for elastic mechanical properties calculation. Both cancellous and cortical mechanical properties were considered heterogeneous linear isotropic based the following E-ρ relationship:

$$E = a * \rho_{ash}^{b} \quad (6)\ [18, 29, 38]$$

where a and b were constants. Poisson's ratio was assumed constant and isotropic with a value of 0.3 [11, 21, 23, 24, 39].

4.3.3.3 FEM Boundary Conditions and Analyses

Voxels were converted into C3D8 hexahedral elements containing geometrical and mechanical properties. Boundary conditions (BCs) were applied in order to reproduce the three-points bending conditions (Fig. 4.3). Bone slipping between rigid supports and bone elements faces was defined with a friction coefficient of 0.6 [40]. Rigid supports were modelled with analytical rigid surfaces, and all translation and rotation DOFs were fixed. Bone section nodes located at support area were constrained in translation along x-axis to avoid bone rotation during loading. A unidirectional

displacement (0.5 mm) was applied at 1mm/s (instead of the experimental rate of 0.25mm/s, to faster the FE analysis) at the loading support in the radial direction (Y). The quasi-static behavior was ensured based on an energy criterion [41].

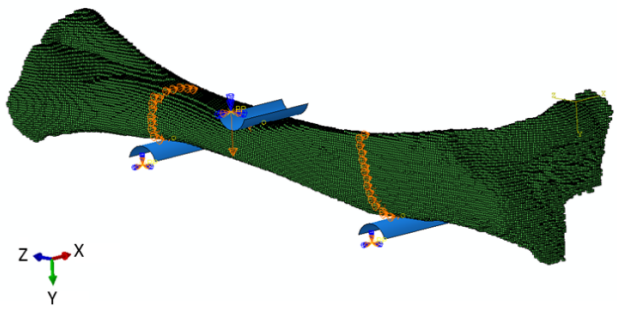

Figure 4.3: FEM boundary conditions representing the three-point bending test (resolution 6 model)

Effects of bone mesh resolution and of bone material heterogeneity were further investigated. For mesh resolution, different models of the same tibia, represented with a constant E value, were reconstructed using various voxel resolutions from 3 to 7. No significant convergence could be found according to the strain energy criterion and reaction load for the simulated models (Table 4.1) [26]. Because of the greatly increased calculation time (more than 19 hours) for finer models (resolutions 1 and 2), it was decided to set the reference model at resolution 3 (52 µm). Considering a variation less than 5% with the reference model as acceptable, the voxel resolution of 6 (108 µm) was found suitable to reconstruct models from group A. For groups B and C, which were composed of larger bones (more elements), a voxel resolution of 7 (126 µm) was assumed to ensure the convergence of the simulated models. Furthermore, Bousxein et al. reported that the ratio between the number of elements within the model and the specimen size should be superior to 2 to obtain accurate geometrical models [42]. These ratios were evaluated as 2.6, 3.4 and 4.5 for groups A, B and C respectively, supporting our modeling assumptions.

Table 4.1: Resolution convergence study results

Resolution	Number of elements in the model	Reaction force (N)	Reaction force error	Strain energy (N.µm)	Strain energy error	Computational time (s) (7 CPUs)
7	31812	21.4	-1.3%	4518.4	-15.0%	2766
6	51073	23.9	-0.5%	5098.5	-4.1%	2324
5	89141	23.5	-2.4%	5059.2	-4.9%	7218
4	177816	26.6	10.3%	5634.5	5.9%	19253
3	432909	24.1	-	5318.6	-	67129

To assess the effects of bone material heterogeneity, varying density-dependent E values (a=8362, b=2.56 using Eq. (6)) were computed following the results reported by Cory et al. [29] for adult rat femurs. Rat tibial reconstructed models using voxel resolution of 7 from group B datasets, each of them containing different heterogeneity levels, were simulated (Intel Core i7 3.40 GHz, 16 GB of RAM) and reaction forces were measured (Table 4.2). Convergence was found for the model containing 137 materials (error<5%), when setting the most heterogeneous model (40432 materials) as the reference model.

Table 4.2: Heterogeneity convergence study results

Number of materials in the FEM	Reaction force (N)	Reaction force error	Computational time (s) (7CPUs)
2	43.65	28.7%	32
15	39.34	16.0%	310
137	33.86	<0.1%	816
1339	33.85	0.11%	2227
13025	33.84	0.15	10937
40342	33.89	-	26846

Following these two steps, FEMs were reconstructed using voxel resolution 6 for group A, and resolution 7 for groups B and C. Overall, the FEMs generation resulted in an average of 136 bone materials properties for all the models.

4.3.4 FEM Calibration and Verification

Calibration

For each group, six specimens were used for calibration and two specimens were used for verification (for a total of eight specimens per group). An in-house Matlab iterative algorithm was developed to automatically calibrate a and b coefficients (Eq. (6)) using a back-calculation procedure (Fig. 4.4).

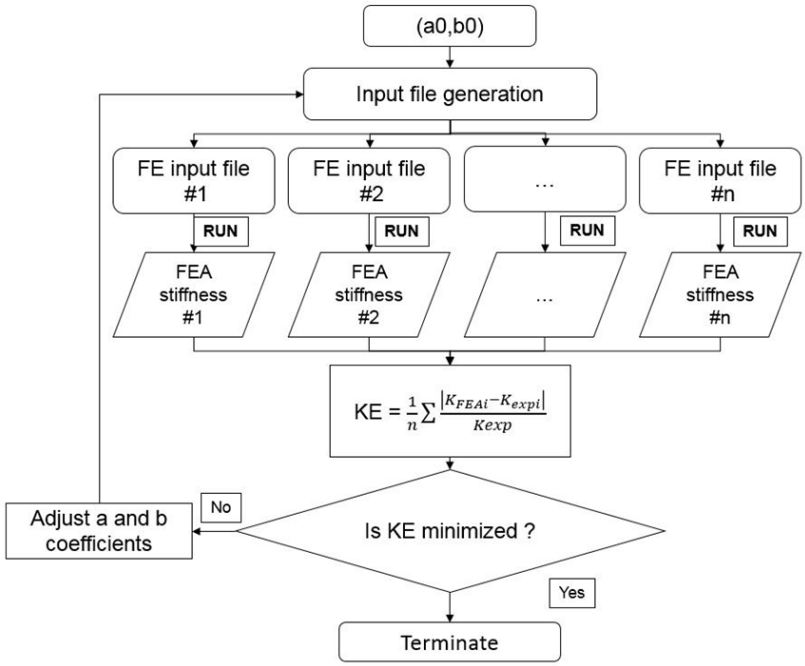

Figure 4.4: Iterative algorithm used for the experimental calibration process. n=number of specimens within the dataset. (a0,b0)=initial parameters. KE=global stiffness error. K_{FEA}=specimen FEA stiffness, K_{exp}=specimen experimental stiffness

The calibration procedure was performed in two steps for each group. The first step consisted in a rapid estimation of *a* and *b* coefficients using two specimens (out of the six). Starting with these estimated *a* and *b* coefficients as initial values, the second step consisted in running the iterative algorithm with all calibration specimens (n=6/group).

In the first step, two specimens were taken from each age group for FE modelling. The models were simulated using the boundary conditions previously described and implemented with the initial coefficients a0 and b0 (*a0*=8362, *b0*=2.56 as previously used). All simulations were performed with two core Intel Xeon 3.50 GHz server using 256 GB of RAM and FE-analysis stiffness were recorded [43]. The global stiffness error (*KE*) for each group was calculated using equation (4) and (5).

$$KE = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}|K_{DIFF}| \quad (4)$$

$$K_{DIFF} = \frac{K_{FEA} - K_{exp}}{K_{exp}} \quad (5)$$

where n represents the number of specimens in the calibration procedure and K_{DIFF} is the relative stiffness error. K_{FEA} and K_{exp} correspond to specimen FEA and experimental stiffness (N/mm), respectively. E-ρ relationship coefficients were assumed optimum when the *KE* function was minimum. This function minimization procedure was managed using the NOMAD algorithm [44], which provided updated *a* and *b* values for the next iteration, and converged towards approximated *a* and *b* values.

In the second step, the same repetitive loop was performed using four additional samples (total n=6/group) for each group, using approximate *a* and *b* values determined in the first step as initial values a0 and b0. Finally, *KE* function convergence led to the most suitable *a* and *b* coefficients for each group. To verify the existence of a unique minimum value for *KE* function, the 3D surface of solutions was plotted for group A within a wide range for *a* and *b* values; a similar behavior was assumed for groups B and C (Fig. 4.5). The function indeed converged towards a global minimum, as shown for group A (*KE*=0.113, *a*=10320, *b*=3.45).

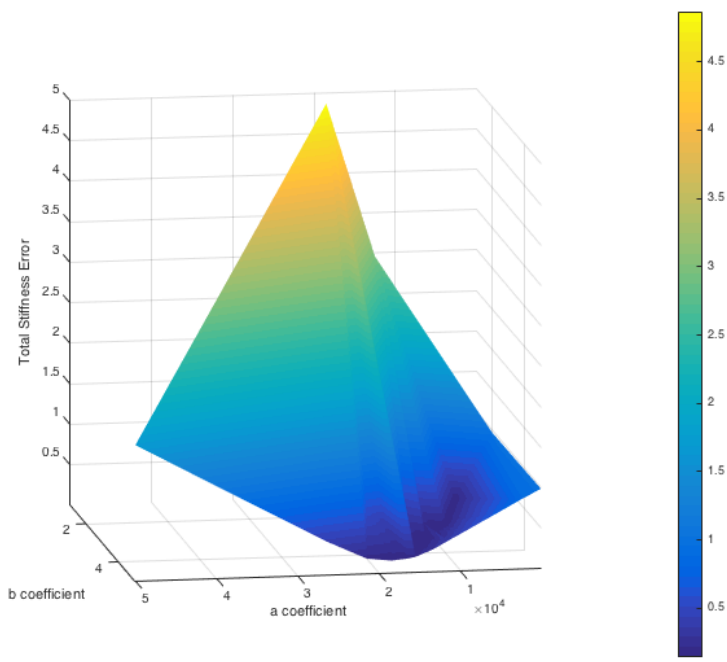

Figure 4.5: 3D surface plot of the global stiffness error (*KE*) function for group A

Verification

Two additional FEMs (n=2/group) were assembled to verify the model functionality, by using E-ρ calibrated relationships for groups A, B and C, respectively. Simulations were performed with the boundary conditions previously presented, K_{FEA} was evaluated for each model and further compared with its corresponding K_{exp}.

4.3.5 Statistical Analyses

Statistical parameters were calculated to evaluate FEM calibration results. For each group, basic statistics were evaluated for specimen's experimental stiffness (mean±standard deviation) and for the relative (K_{DIFF}, %) and global (KE, %) stiffness errors, obtained from the calibration (mean, median). The correlation between K_{FEA} and K_{exp} was also evaluated for each group using Pearson's correlation coefficient (r), and used to further analyze the calibration procedure. In addition, as an indicator of the error between experimental and FEA results, the Root Mean Square Error (RMSE) was expressed in percentage of the K_{exp} and was assessed for each group [26].

4.4 Results

4.4.1 FEM Calibration

The mean K_{exp} values were evaluated as 32.1 (±5.1), 104.4 (±15.3) and 115.1 (±11.0) N/mm for groups A, B and C, respectively. It took approximately a one-week period for each group to establish E-ρ equations (6), (7) and (8) with *a* and *b* values for groups A, B and C respectively.

$$E_A\ (MPa) = 10\ 320 * \rho_{ash}^{3.45} \quad (6)$$

$$E_B\ (MPa) = 43\ 620 * \rho_{ash}^{4.41} \quad (7)$$

$$E_C\ (MPa) = 20\ 090 * \rho_{ash}^{2.0} \quad (8)$$

According to the ash density possible range of 0.06-1.0 g/cm^3, assigned element values for E varied between 5 and 8600 MPa for group A, with a mean value of ~3400 MPa for cortical bone. For group B, a higher mean cortical E was found (10518 MPa), together with a wider E range between 2 and 35550 MPa. For group C, elements E-values ranged from 137 to 18074 MPa, with a similar mean cortical modulus to group B (10539 MPa).

4.4.2 Experimental vs FEA Stiffness

Figure 4.6 shows K_{DIFF} repartition for all specimens of group A, B and C used in the calibration procedure. For group A, the absolute greatest and lowest K_{DIFF} were respectively -34.6% and 0.1% with a KE of 11.3%. For group B, the minimum and maximum K_{DIFF} errors were respectively 0.2% and 24.2%, with a KE of 13.8%. For group C, a KE of 12.5% was obtained with a lowest K_{DIFF} error close to 0% and an absolute greatest error of -42.5%. Although KE values were similar for the three groups, median K_{DIFF} values of 7.9%, 13.8% and 7.4% were found for group A, B and C, respectively.

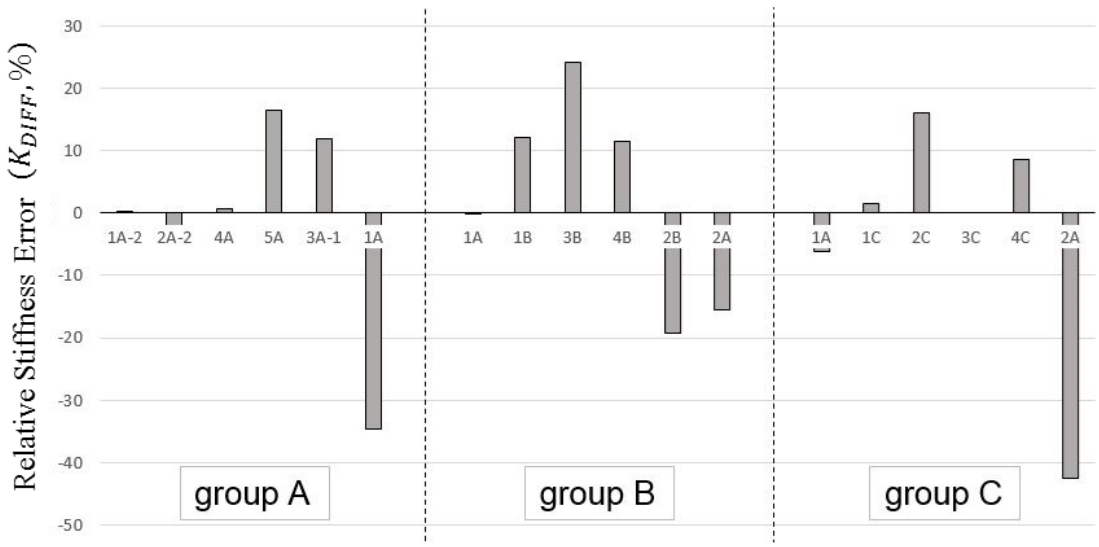

Figure 4.6: Relative stiffness error (K_{DIFF}, %) (vertical axis) between FEA and experimental results for each rat tibial specimen (horizontal axis) of groups A, B and C

Figure 4.7 shows the correlation between experimental and FEA stiffness' for all specimens according to each group (n=6/group). Correlations between experimental and FEA results for group A, B and C reached 0.43, 0.10 and 0.66, respectively, corresponding to *RMSE (%)* values of 14.4, 17.4 and 15.2.

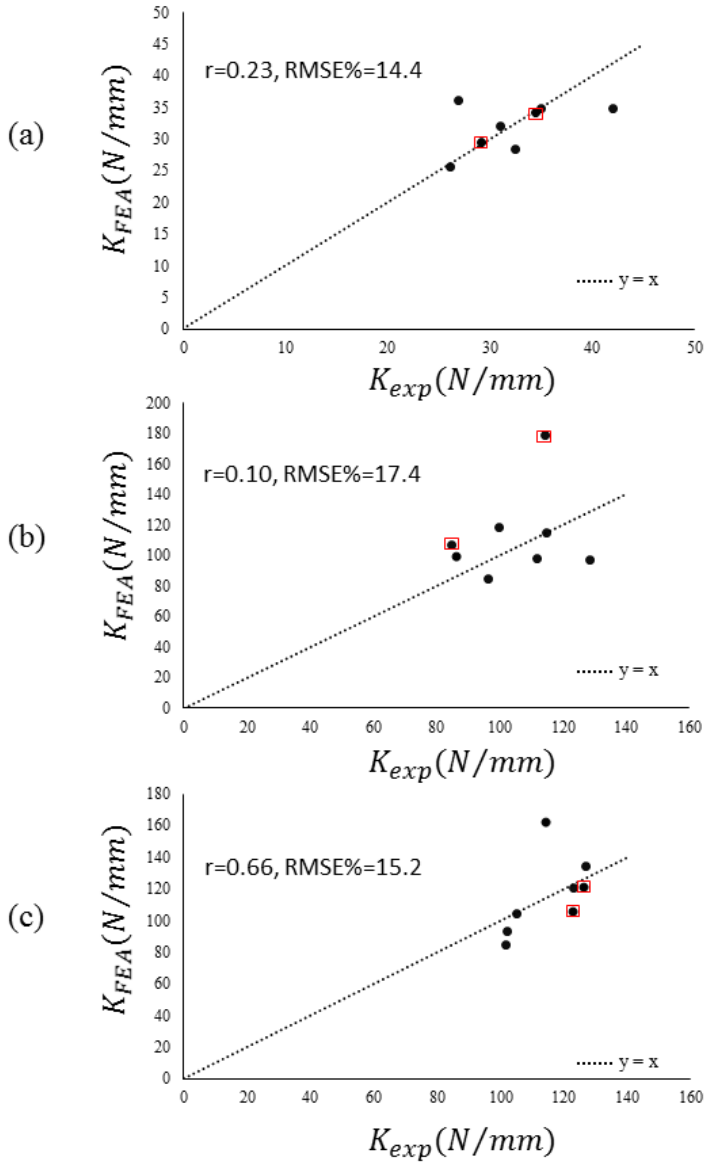

Figure 4.7: Correlation between K_{FEA} (vertical axis) and K_{exp} (horizontal axis) for (a) 28 (n=6), (b) 56 (n=6) and (c) 84 d.o. tibial specimens (n=6). Red squares correspond to specimens (n=2/group) used for model verification

Equations (6), (7) and (8) were used on two verification tibial samples per group to analyze the adequacy of the developed methodology (red squares in Fig.4.7). Resulting FE stiffness prediction showed less than 1% and less than 13.5% difference with corresponding experimental stiffness for

groups A and C, respectively. Group B verification samples showed K_{DIFF} of 26.7% and 57.1% (Fig.4.7).

4.5 Discussion

The aim of the present study was to develop and verify a micro-CT based FEM in order to assess bone tissue mechanical properties of immature rat tibiae at three growth stages (28, 56 and 80 d.o.). Tibial mechanical properties were first extracted from experimental three-point bending tests and voxel-based models were further created using tibial scans. A calibration based on experimental bending data was performed on the reconstructed models to establish E-ρ calibrated relationships for each of the three groups.

4.5.1 Relationships between bone physical and mechanical properties change during rat developmental stages

Mean *E* values for cortical bone were shown to increase during the growth period of rat tibiae from 3400 MPa to 10539 MPa, whereas bone tissue apparent density remained constant to 1.2 g/cm^3 for the three ages (section 4.3.3.2). Therefore, for a similar density value, the associated material mechanical properties increased with specimen age. These findings reflect a local evolution of bone material properties, linked to specimens' growth, which resulted in different *E*-ρ relationships coefficients depending on the rat group. Confirming our results, no density variability was observed by Brodt et al. for mice femurs and tibiae from 4 to 24 weeks, whereas an increased *E* was reported between 4 and 12 weeks [45]. However, using a high CT-scan resolution of 0.717 µm, Vanleene et al. observed an increased *E* between 1 and 4 months after birth for young rat femurs, which was explained by a decreased microporosity in bone tissue (from 8.1% to 3.2%) [46]. The same authors did not find any microporosity (i.e. density) increase using a coarser 2 µm scan resolution. Therefore, a large resolution of 18µm, as the one used in the present study, and a not enough refined method, as the one used by Brodt et al. (Archimedes' principle), seemed inadequate to track these microporosity (i.e. density) changes. Hence, since the micro-CT resolution of 18 µm could not provide enough information on cortical bone tissue density changes, this resulted in different *E*-ρ relationships for each age group in order to reflect the local evolution of mechanical properties.

In this study, mean cortical *E* value found for the 56 and 84 d.o. groups reached ≈10.5GPa. This is consistent with mean values of 8.8 GPa and 13.8 GPa reported for 15-week old rat femurs and tibiae, respectively [29, 47]. Brodt et al. reported a cortical bone Young's modulus of 1.7±0.6 GPa

for 4 weeks old mice femurs, which is lower than the cortical rigidity found for 28 d.o. tibiae (≈3.5 GPa). Two reasons could explain these differences. First, a simplified beam theory was used to assess E values in their study, whereas FE analysis, taking into account local Young moduli and geometrical properties, was used in the present study. Second, the animal model could have influenced material properties; rat instead of mouse specimens were used in our study. Nevertheless, obtained relationships between physical and mechanical properties are consistent with published studies. Indeed, exponential relationships from published studies indicate similar appearance and plausible *E* range values with our developed relationships (Fig. 4.8).

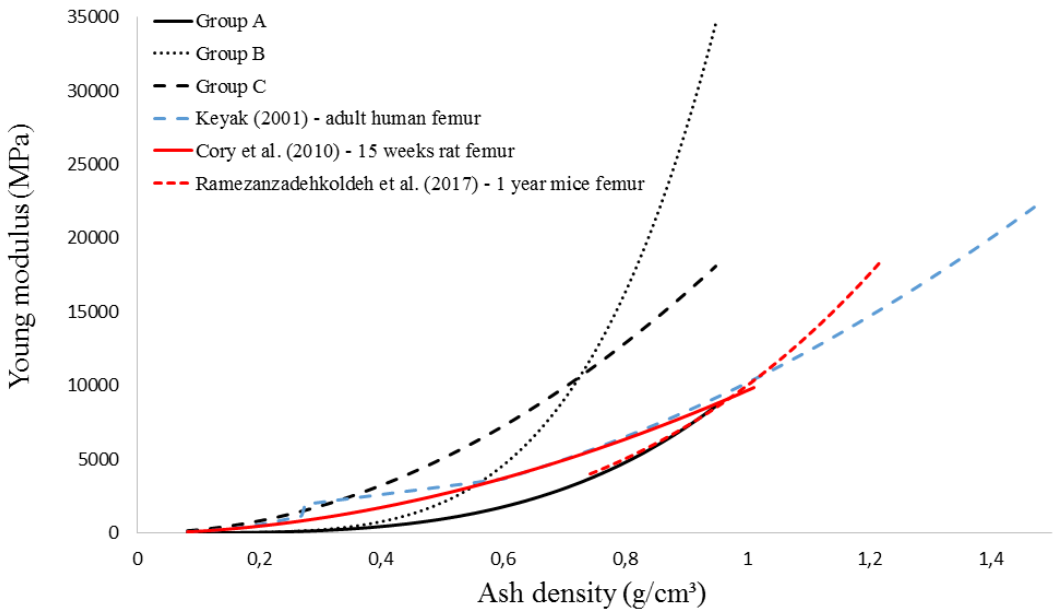

Figure 4.8: Comparison of *E*-ρ relationships found in this study with published studies using voxel-based FEM

4.5.2 Rat pubertal growth spurt may induce more variability in tibial stiffness

Tibial stiffnesses were found to be more variable for the 56 d.o. group than for the juvenile (28 d.o.) or young adult (84 d.o.) groups. Indeed, resulting standard deviations of experimental stiffness for the middle-aged group was found to be ±15.3N/mm, compared to ±5N/mm and ±11N/mm for 28 and 84 d.o. groups, respectively. Between 35 and 56 days old, rat specimens are in their pubescent transition [37], and the pubertal stage of specimens within this range may vary depending on the specimen specific developmental stage (pre-pubertal, pubertal or post-pubertal).

Rat bone tissue mechanical properties quickly increase during this transition, and may hence have generated variations between specimens within different puberty phases. This phenomenon greatly influenced the calibration procedure. Poor correlation (r=0.10) with high K_{DIFF} magnitudes (*RMSE%*=17.4) were indeed found for the 56 d.o. model. Stiffness variations among the specimens of this group induced a high-power coefficient for the E-ρ equation in order to correlate with the weakest but also the strongest specimens from this group. Resulting E values for the FEM strongest elements were over-scaled (up to 35550 MPa), providing higher stiffness errors (K_{DIFF}) for the 56 d.o. group (median=13.8%), as opposed to 28 and 84 d.o. groups (medians=7.9% and 7.4% respectively). With the E-ρ relationship calibration based only on six specimens, additional specimens could provide a more accurate E-ρ relationship for this group. Nevertheless, as the Young's modulus seems to rapidly increase with rat growth, it may be difficult to assess the mechanical properties of pubescent rat tibiae with a unique E-ρ power relationship. However, the finer microporosity assessment discussed previously (using high resolution of 0.717 µm) could provide an avenue to a unique and consistent E-ρ relationship describing the biomechanical behavior for such specimens. As a comparison, similar variability was found by Alvarez et al. and Hunziker et al. for tibial longitudinal growth rates, measured in 21, 35 and 80 d.o. rat tibiae [48, 49]. As longitudinal growth rates were higher for the 35 d.o. groups, it resulted in increasing geometrical variability among these specimens, compared to the two other groups, where lower growth rates were associated with reduced geometrical fluctuations. Therefore, it is suggested that rat bone tissue geometrical and mechanical properties quickly increased during the puberty transition, generating disparities between specimens and affecting the stiffness prediction.

4.5.3 Tibial bending stiffness increased with rat geometrical development

Mean tibial experimental stiffness increased by 259% between 28 and 84 d.o., comparatively to rat bone mean E, which increased by 210% between the same groups. This suggest that bone stiffness increase was mostly led by the Young's modulus progression, but that other factors account for the remaining 49% increase. Increases in cortical area were indeed visible at the diaphysis section between 28 and 84 d.o. (Fig 4.2). This geometrical change, which could be translated in an increased second moment of inertia, would also explain the increased stiffness, but with a lessened influence. The increase in mid-diaphysis transverse area was previously reported for 4 and 14 weeks mice femurs, with respective values of 0.468 and 0.708 mm^2 (increase of 51%) [45], confirming bone development during the growing period. A Young's modulus increase of 460%

was also reported between 1 and 3 months rodents' bones [45]. Based on the beam theory, material (Young's modulus) and geometrical (second moment of inertia) parameters are both linked to flexural stiffness [50]. Although the beam theory is often used to assess bone mechanical properties in bending [47, 51], this method for bone studies can be questionable due to the variation in the cross section along the diaphysis [7]. The developed modeling tools, which integrated both the influence of geometrical and mechanical properties on bone stiffness, provided a more accurate method for its assessment, without requiring the beam theory simplifications.

4.5.4 Limitations of this study

This study includes some methodological limitations. First, boundary conditions applied to the FEM slightly differed from the experimental setup. In the experimental setup, the bone could initially rotate in order to move towards a stable position during the bending test. In FE models, tibiae were not allowed to rotate, using constrained nodes at support area, since the FEM rotation was inducing numerical issues, such as stress concentrations or excessive distortions due to a rough contact between support surfaces and voxel edges. This modelling approach, which generated a resistive torque to axial rotation during simulation, resulted in a stiffer bending configuration. Hence, although it would require more computing time for reconstruction and simulation processes, a smooth-meshed FEM, which would allow bone rotation without generating contact problems, could be considered for further investigation. Secondly, linear isotropic materials were used for bone tissue property whereas the bone can also be modeled as anisotropic [52], with its mechanical properties changing along different directions. In bending conditions, bone tissue works essentially in compression and tension along the bone longitudinal axis. Therefore, using isotropic bone materials was considered suitable [13]. Nevertheless, more complex loading conditions could require anisotropic, orthotropic or transversely isotropic [53], bone material properties. This could be an improvement of this modeling approach, where calibration of FE models for different loading conditions, using anisotropic materials, would allow more completely defining rat bone mechanical behavior.

4.6 Conclusion

This study allowed the development and calibration of a micro-CT based finite element modelling tool to efficiently assess bone elastic mechanical properties for growing rat tibiae. It was found that relationships between physical and mechanical bone tissue properties were dependent of the rat

development stages, indicating changes in the rat intrinsic mechanical properties during the growing period. Rat pubertal growth spurt induced more variability in tibial stiffness, resulting in the reduced performance of stiffness prediction for the pubescent specimens. Finally, tibial bending stiffness was shown to increase with rat development, with the increase in bone tissue rigidity considered as its most important contributor compared to bone geometrical development. These developed numerical tools will be useful for further non-invasively investigating bone behavior in growing rats.

4.7 Acknowledgements

The authors acknowledge the helpful contributions of Amel Boukli and Irène Londono from the biomechanics laboratory at Polytechnique Montreal. Funding of this study was provided by NSERC (IV, YZ), the CRC Program (IV) and the NSERC/CREATE program (TM).

4.8 References

[1] C. Clinic. (2018, 2018-11-10). *Bone Disorders: Types*. [En ligne]. Disponible: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16795-bone-disorders/types

[2] H. Follet, "Biomechanics identification and Finite Element Model by microtomography and RMN at high resolution of human spongy bone: Fracture risk," INSA de Lyon, 2002. Disponible: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00003145

[3] G. D. Roodman, "Mechanisms of Bone Metastasis," *New England Journal of Medicine,* vol. 350, nº. 16, p. 1655-1664, 2004.

[4] J. Kanis, E. McCloskey, H. Johansson, A. Oden, O. Ström and F. Borgström, "Development and use of FRAX® in osteoporosis," *Osteoporosis international,* vol. 21, nº. 2, p. 407-413, 2010.

[5] C. J. Hernandez and E. N. Cresswell, "Understanding bone strength from finite element models: concepts for non-engineers," *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism,* vol. 14, nº. 3, p. 161-166, 2016.

[6] C. M. Langton and C. F. Njeh, *The Physical measurement of bone*. Bristol, UK: Institute of Physics Pub, 2004.

[7] G. H. van Lenthe, R. Voide, S. K. Boyd and R. Müller, "Tissue modulus calculated from beam theory is biased by bone size and geometry: Implications for the use of three-point bending tests to determine bone tissue modulus," *Bone,* vol. 43, nº. 4, p. 717-723, 2008.

[8] S. K. Parashar and J. K. Sharma, "A review on application of finite element modelling in bone biomechanics," *Perspectives in Science,* vol. 8, p. 696-698, 2016.

[9] Y. Matsuura, H. Giambini, Y. Ogawa, Z. Fang, A. R. Thoreson, M. J. Yaszemski, L. Lu and K. N. An, "Specimen-Specific Nonlinear Finite Element Modeling to Predict Vertebrae Fracture Loads after Vertebroplasty," *Spine,* vol. 39, nº. 22, p. E1291-E1296, 2014.

[10] M. Qasim, G. Farinella, J. Zhang, X. Li, L. Yang, R. Eastell and M. Viceconti, "Patient-specific finite element estimated femur strength as a predictor of the risk of hip fracture: the effect of methodological determinants," *Osteoporosis International,* vol. 27, nº. 9, p. 2815-2822, 2016.

[11] I. T. Haider, J. Goldak and H. Frei, "Femoral fracture load and fracture pattern is accurately predicted using a gradient-enhanced quasi-brittle finite element model," *Medical Engineering & Physics,* vol. 55, p. 1-8, 2018.

[12] B. Miles, E. Kolos, W. L. Walter, R. Appleyard, A. Shi, Q. Li and A. J. Ruys, "Subject specific finite element modeling of periprosthetic femoral fracture using element deactivation to simulate bone failure," *Medical Engineering & Physics,* vol. 37, nº. 6, p. 567-573, 2015.

[13] M. Ramezanzadehkoldeh and B. H. Skallerud, "MicroCT-based finite element models as a tool for virtual testing of cortical bone," *Medical Engineering & Physics,* vol. 46, p. 12-20, 2017.

[14] K. Khalaf, M. Nikkhoo, M. Parnianpour, M. Bahrami and K. Khalaf. Development of a validated voxel-based finite element model to predict the risk factors for osteoporotic vertebral fractures., [En ligne].

[15] G. Chen, F. Wu, Z. Liu, K. Yang and F. Cui, "Comparisons of node-based and element-based approaches of assigning bone material properties onto subject-specific finite element models," *Medical engineering & physics,* vol. 37, nº. 8, p. 808-812, 2015.

[16] J. Keyak, J. Meagher, H. Skinner and C. Mote, "Automated three-dimensional finite element modelling of bone: a new method," *Journal of biomedical engineering,* vol. 12, nº. 5, p. 389-397, 1990.

[17] M. Lengsfeld, J. Schmitt, P. Alter, J. Kaminsky and R. Leppek, "Comparison of geometry-based and CT voxel-based finite element modelling and experimental validation," *Medical Engineering and Physics,* vol. 20, nº. 7, p. 515-522, 1998.

[18] T. S. Keller, "Predicting the compressive mechanical behavior of bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 27, nº. 9, p. 1159-1168, 1994.

[19] J. Keyak, I. Lee and H. Skinner, "Correlations between orthogonal mechanical properties and density of trabecular bone: use of different densitometric measures," *Journal of Biomedical Materials Research Part A,* vol. 28, nº. 11, p. 1329-1336, 1994.

[20] C. Les, J. Keyak, S. Stover, K. Taylor and A. Kaneps, "Estimation of material properties in the equine metacarpus with use of quantitative computed tomography," *Journal of Orthopaedic Research,* vol. 12, nº. 6, p. 822-833, 1994.

[21] L. Peng, J. Bai, X. Zeng and Y. Zhou, "Comparison of isotropic and orthotropic material property assignments on femoral finite element models under two loading conditions," *Medical Engineering & Physics,* vol. 28, nº. 3, p. 227-233, 2006.

[22] J. H. Keyak, "Improved prediction of proximal femoral fracture load using nonlinear finite element models," *Medical Engineering & Physics,* vol. 23, nº. 3, p. 165-173, 2001.

[23] J. A. MacNeil and S. K. Boyd, "Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method," *Bone,* vol. 42, nº. 6, p. 1203-1213, 2008.

[24] A. Torcasio, X. Zhang, J. Duyck and G. H. van Lenthe, "3D characterization of bone strains in the rat tibia loading model," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology,* vol. 11, nº. 3, p. 403-410, 2012.

[25] S. Oliviero, M. Giorgi and E. Dall'Ara, "Validation of finite element models of the mouse tibia using digital volume correlation," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials,* vol. 86, p. 172-184, 2018.

[26] H. A. Gray, F. Taddei, A. B. Zavatsky, L. Cristofolini and H. S. Gill, "Experimental validation of a finite element model of a human cadaveric tibia," *Journal of biomechanical engineering,* vol. 130, nº. 3, p. 031016, 2008.

[27] E. Dall'Ara, D. Pahr, P. Varga, F. Kainberger and P. Zysset, "QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA," *Osteoporosis International,* vol. 23, nº. 2, p. 563-572, 2012.

[28] D. J. Webster, P. L. Morley, G. H. van Lenthe and R. Müller, "A novel in vivo mouse model for mechanically stimulated bone adaptation – a combined experimental and computational validation study," *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering,* vol. 11, nº. 5, p. 435-441, 2008.

[29] E. Cory, A. Nazarian, V. Entezari, V. Vartanians, R. Müller and B. D. Snyder, "Compressive axial mechanical properties of rat bone as functions of bone volume fraction, apparent density and micro-ct based mineral density," *Journal of Biomechanics,* vol. 43, nº. 5, p. 953-960, 2010.

[30] K. J. Jepsen, M. J. Silva, D. Vashishth, X. E. Guo and M. C. van der Meulen, "Establishing biomechanical mechanisms in mouse models: practical guidelines for systematically evaluating phenotypic changes in the diaphyses of long bones," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 30, nº. 6, p. 951-966, 2015.

[31] T. Mustafy, A. Benoit, I. Londono, F. Moldovan and I. Villemure, "Can repeated in vivo micro-CT irradiation during adolescence alter bone microstructure, histomorphometry and longitudinal growth in a rodent model?," *PloS one,* vol. 13, nº. 11, p. e0207323, 2018.

[32] C. Tang, C. Tsui, Y. Tang, L. Wei, C. Wong, K. Lam, W. Ip, W. Lu and M. Pang, "Voxel-based approach to generate entire human metacarpal bone with microscopic architecture for finite element analysis," *Bio-medical materials and engineering,* vol. 24, nº. 2, p. 1469-1484, 2014.

[33] J. Middleton, G. Pande and M. L. Jones, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering 2* vol. 2: CRC Press, 1999, p. 76-77.

[34] J. Y. Rho, M. C. Hobatho and R. B. Ashman, "Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone," *Medical Engineering & Physics,* vol. 17, nº. 5, p. 347-355, 1995.

[35] Bruker, "HU and BMD calibration in Bruker-MicroCT CT-analyser," éd, 2016.

[36] E. Schileo, E. Dall'Ara, F. Taddei, A. Malandrino, T. Schotkamp, M. Baleani and M. Viceconti, "An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite element models," *Journal of Biomechanics,* vol. 41, nº. 11, p. 2483-2491, 2008.

[37] C. C. Danielsen, L. Mosekilde and B. Svenstrup, "Cortical bone mass, composition, and mechanical properties in female rats in relation to age, long-term ovariectomy, and estrogen substitution," *Calcified tissue international,* vol. 52, nº. 1, p. 26-33, 1993.

[38] R. L. Austman, J. S. Milner, D. W. Holdsworth and C. E. Dunning, "The effect of the density–modulus relationship selected to apply material properties in a finite element model of long bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 41, nº. 15, p. 3171-3176, 2008.

[39] K. K. Nishiyama, S. Gilchrist, P. Guy, P. Cripton and S. K. Boyd, "Proximal femur bone strength estimated by a computationally fast finite element analysis in a sideways fall configuration," *Journal of Biomechanics,* vol. 46, nº. 7, p. 1231-1236, 2013.

[40] J. Parekh, D. E. Shepherd, D. W. Hukins, C. Hingley and N. Maffulli, "In vitro investigation of friction at the interface between bone and a surgical instrument," *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine,* vol. 227, nº. 6, p. 712-718, 2013.

[41] Q. Feng, Q. Tang, S. Soe, Y. Liu and R. Setchi, "An investigation into the quasi-static response of Ti6Al4V lattice structures manufactured using selective laser melting," dans *Sustainable Design and Manufacturing 2016*: Springer, 2016, p. 399-409.

[42] M. L. Bouxsein, S. K. Boyd, B. A. Christiansen, R. E. Guldberg, K. J. Jepsen and R. Müller, "Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro–computed tomography," *Journal of bone and mineral research,* vol. 25, nº. 7, p. 1468-1486, 2010.

[43] G. Papazafeiropoulos, M. Muñiz-Calvente and E. Martínez-Pañeda, "Abaqus2Matlab: A suitable tool for finite element post-processing," *Advances in Engineering Software,* vol. 105, p. 9-16, 2017.

[44] C. Audet, S. L. Digabel, C. Tribes and V. R. Montplaisir., "*The NOMAD project*," version 3.9.0. Available at: https://www.gerad.ca/nomad

[45] M. D. Brodt, C. B. Ellis and M. J. Silva, "Growing C57Bl/6 mice increase whole bone mechanical properties by increasing geometric and material properties," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 14, nº. 12, p. 2159-2166, 1999.

[46] M. Vanleene, C. Rey and M. C. Ho Ba Tho, "Relationships between density and Young's modulus with microporosity and physico-chemical properties of Wistar rat cortical bone from growth to senescence," *Medical Engineering & Physics,* vol. 30, nº. 8, p. 1049-1056, 2008.

[47] T. Huang, S. Lin, F. Chang, S. Hsieh, S. Liu and R. Yang, "Effects of different exercise modes on mineralization, structure, and biomechanical properties of growing bone," *Journal of applied physiology,* vol. 95, nº. 1, p. 300-307, 2003.

[48] E. B. Hunziker and R. K. Schenk, "Physiological mechanisms adopted by chondrocytes in regulating longitudinal bone growth in rats," *The Journal of Physiology,* vol. 414, nº. 1, p. 55-71, 1989.

[49] J. Álvarez, M. Balbín, F. Santos, M. Fernández, S. Ferrando and J. M. López, "Different Bone Growth Rates Are Associated With Changes in the Expression Pattern of Types II and X Collagens and Collagenase 3 in Proximal Growth Plates of the Rat Tibia," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 15, nº. 1, p. 82-94, 2000.

[50] C. M. Langton and C. F. Njeh, *The physical measurement of bone*: IOP Publishing Ltd, 2004, p. 145-146.

[51] H. A. Hogan, H. W. Sampson, E. Cashier and N. Ledoux, "Alcohol consumption by young actively growing rats: a study of cortical bone histomorphometry and mechanical properties," *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* vol. 21, nº. 5, p. 809-816, 1997.

[52] S. C. Cowin, *Bone mechanics*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1989.

[53] H. Yang, X. Ma and T. Guo, "Some factors that affect the comparison between isotropic and orthotropic inhomogeneous finite element material models of femur," *Medical Engineering & Physics,* vol. 32, nº. 6, p. 553-560, 2010.

4.9 Appendix

Typical experimental and numerical load-displacement curves were represented for 28 (Fig. 4.9), 56 (Fig. 4.10) and 84 (Fig. 4.11) d.o. Experimental stiffness (K_{exp}) was assessed from the linear part of experimental load-displacement curve. FEA stiffness (K_{FEA}) was assessed from the slope of the numerical load displacement curve.

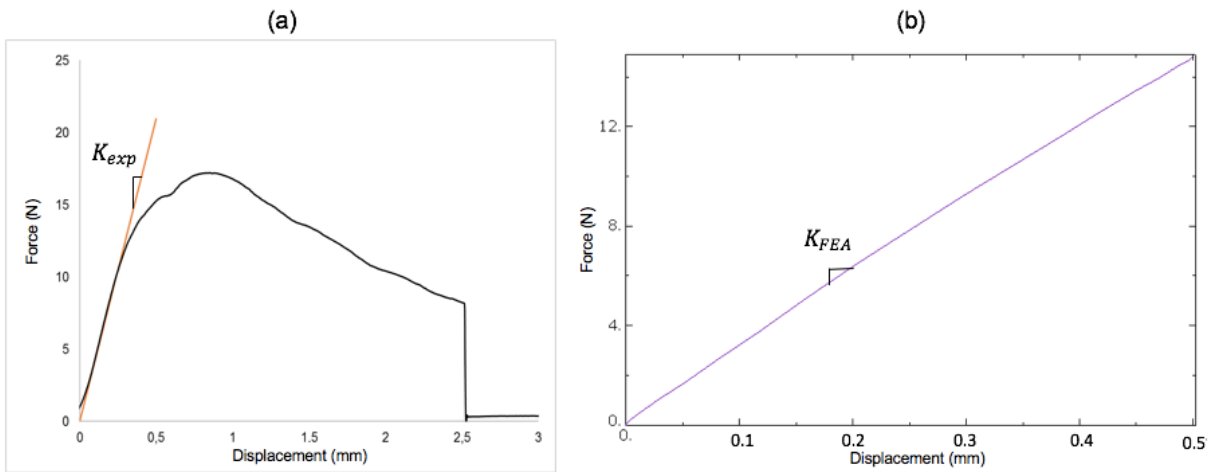

Figure 4.9: Typical experimental (a) and FEA (b) load-displacement curves for 28 d.o. specimens. K_{exp} and K_{FEA} represented the slope of the linear portion of load-displacement curves

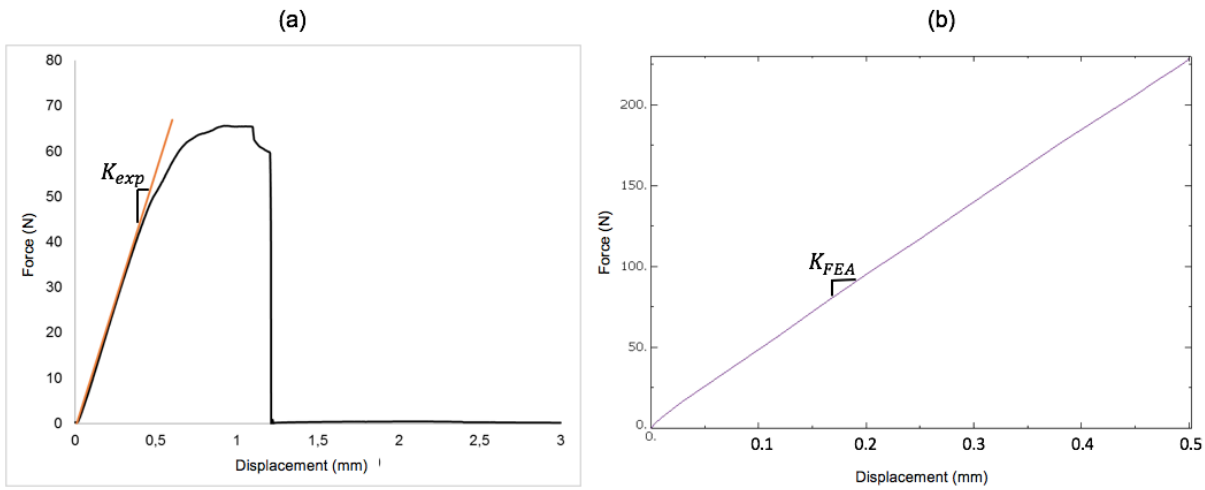

Figure 4.10: Typical experimental (a) and FEA (b) load-displacement curves for 56 d.o. specimens. K_{exp} and K_{FEA} represented the slope of the linear portion of load-displacement curves

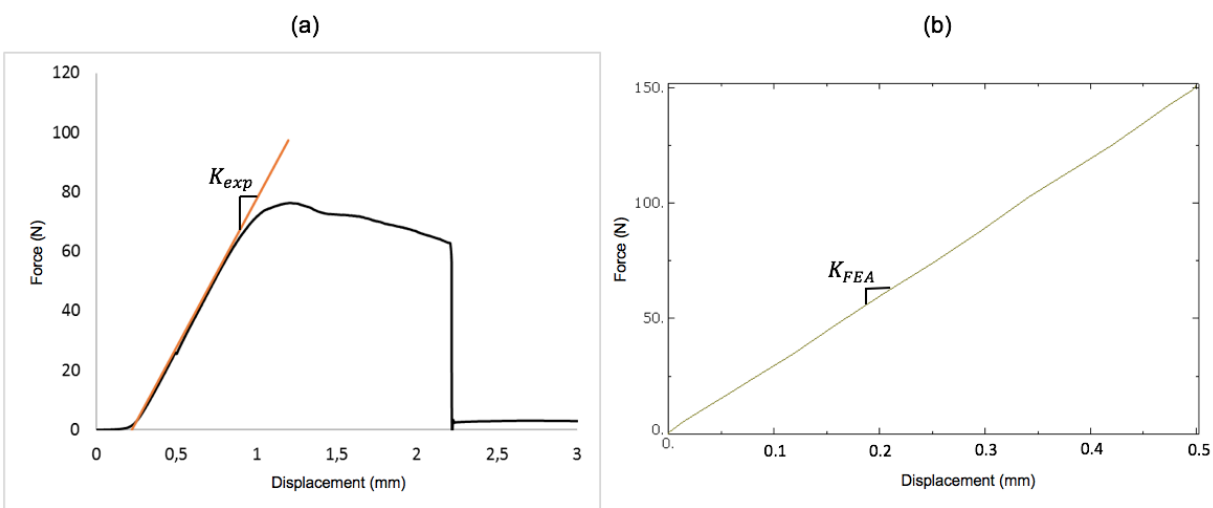

Figure 4.11: Typical experimental (a) and FEA (b) load-displacement curves for 84 d.o. specimens. K_{exp} and K_{FEA} represented the slope of the linear portion of load-displacement curves

CHAPITRE 5 RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES : ÉVALUATION AU COURS DU TEMPS DES EFFETS DE CHARGEMENTS D'IMPACT SUR LES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES TIBIAE DE RATS EN PÉRIODE DE CROISSANCE

5.1 Introduction générale

Dans le cadre d'une étude complémentaire, les effets de chargements d'impact sur la biomécanique du tissu osseux chez le rat en période de croissance doivent être évalués. La modélisation par éléments finis préalablement développée s'avère d'une grande utilité pour cette évaluation puisqu'elle permet de caractériser la biomécanique osseuse de manière non-destructive. En lien avec l'objectif O3 du mémoire, la présente étude visait à utiliser cette modélisation afin d'évaluer les propriétés mécaniques des tibiae de rats puis de caractériser leurs changements suite à ces chargements d'impact.

5.2 Matériels et méthodes

La partie expérimentale de chargements d'impact a été réalisée dans un projet connexe. Six rats mâles de type Sprague Dawley (Laboratoires Charles River, Montréal) et âgés de 24 jours au début de l'expérience ont été utilisés pour cette étude. Trois rats ont été utilisés comme contrôles (groupe A) et trois rats ont été soumis aux chargements d'impact (groupe B). Pour ce faire, une compression uniaxiale de 1250με a été appliquée selon l'axe proximal-distal au tibia droit des rats et ce, pendant une durée de 10 minutes par jour, 5 jours par semaine. L'expérience de chargement s'est échelonnée de l'âge de quatre semaines (28 jours) à l'âge de 12 semaines (84 jours).

Compte tenu de la variabilité des résultats obtenus pour les spécimens au cours de l'adolescence (rats âgés de 56 jours), l'analyse biomécanique des effets des chargements d'impacts sur les tibiae n'a été effectuée que pour des rats en début et fin de croissance, soit âgés de 28 et 84 jours respectivement.

Le tibia droit de chaque spécimen (groupes A et B) a été radiographié *in-vivo* par microtomographie régulièrement, dont à l'âge de 28 et 84 jours puis reconstruit en utilisant la méthode et les équations établies au chapitre précédent (Chapitre 4). Les MÉFs ainsi obtenus ont ensuite été paramétrés dans le logiciel ABAQUS (Version 2018, Dassault Systèmes, Vélizy-Villcoublay, France) afin de

simuler un essai de flexion trois-points utilisant les conditions limites et les chargements préalablement décrits au Chapitre 4. Les raideurs des 12 modèles (3 spécimens * 2 groupes * 2 stades), spécifiques à chaque spécimen, ont ensuite été évaluées via les courbes force-déplacement obtenues numériquement.

5.3 Résultats

5.3.1 Rats de 28 jours

La Figure 5.1 représente les scans micro-CT des sections transversales des diaphyses des tibiae pour les spécimens de 28 jours. Des densités apparentes de 1.22 g/cm^3 et 1.21 g/cm^3 ont été déterminées pour l'ensemble des images micro-CT appartenant aux groupes A et B, respectivement, pour une densité maximale de 1.53 g/cm^3. Les valeurs des déviations standards sont similaires (±0.018 et ±0.024 g/cm^3 pour les groupes A et B, respectivement). Deux spécimens (Fig. 5.1 (a) et (f)) présentent cependant des valeurs de déviation standard de ±0.022 et ±0.036 g/cm^3, supérieures aux moyennes des groupes.

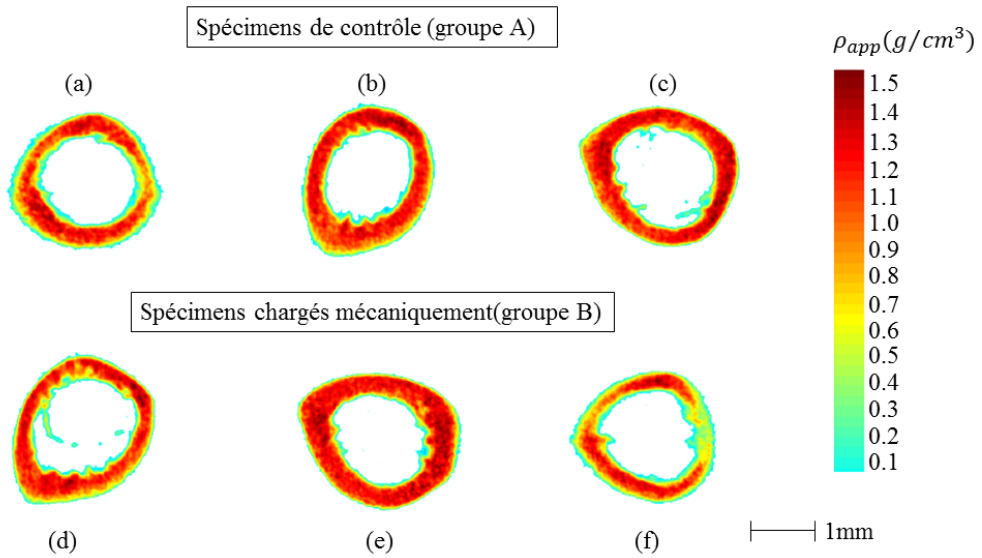

Figure 5.1 : Sections transversales au centre des diaphyses pour les trois spécimens contrôles ((a), (b), (c)) et les trois spécimens chargés mécaniquement ((d), (e), (f)) âgés de 28 jours

Les diaphyses des spécimens du groupe A (contrôles) montrent une géométrie globalement similaire à celles du groupe B, avec des aires transverses moyennes de 2.69 ±0.14 mm^2 et 2.33 ±0.24 mm^2, respectivement. Des résultats similaires sont obtenus quant aux épaisseurs corticales maximales, soit 0.55±0.02 mm pour le groupe A, et 0.53±0.01 mm pour le groupe B.

La Figure 5.2 présente les raideurs obtenues numériquement (K_{FEA}) pour les MÉFs des six tibiae de rats de 28 jours. Une valeur moyenne de 30.7 ±7.5N/mm a été obtenue pour les spécimens du groupe A avec un maximum de 37.6 N/mm et un minimum de 22.7 N/mm. Des raideurs variantes entre 22.6 et 30.6 N/mm ont été obtenues pour les spécimens du groupe B, résultant en une raideur moyenne de 26.2 ±4.1N/mm.

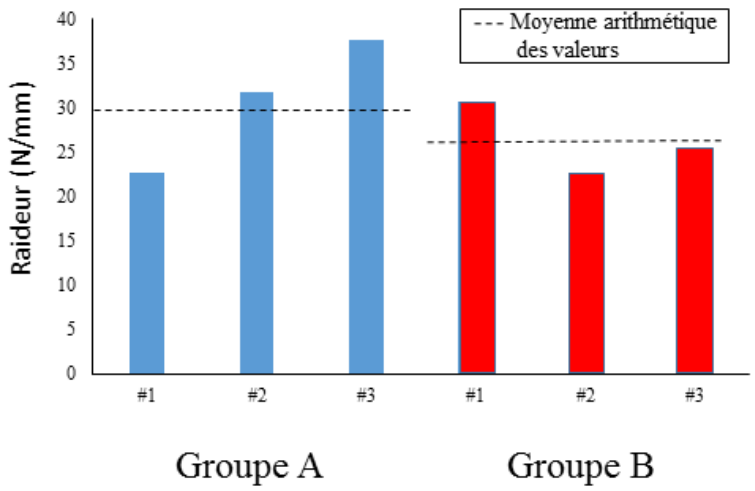

Figure 5.2 : Raideurs obtenues numériquement (K_{FEA}) pour les spécimens des groupes A (bleu) et B (rouge) âgés de 28 jours

5.3.2 Rats de 84 jours

La Figure 5.3 présente les sections transversales obtenues par microtomographie au centre des diaphyses tibiales pour les six spécimens de rats des groupes A et B. Les densités apparentes moyennes (ρ_{app}) du tissu cortical s'élèvent à 1.20 g/cm^3 et 1.39 g/cm^3, pour les groupes A et B, respectivement. Les valeurs de densité maximale diffèrent aussi selon le groupe, avec 1.65 g/cm^3 pour les spécimens du groupe B et 1.57 g/cm^3 pour les spécimens du groupe A. De plus, l'homogénéité du tissu osseux est plus manifeste pour les spécimens du groupe B (Fig. 5.3 (a), (b),

(c)) comparativement aux spécimens du groupe A (Fig. 5.3 (d), (e), (f)), avec des déviations standards de ±0.029 g/cm^3 pour le tissu cortical groupe A vs ±0.018 g/cm^3 pour le groupe B.

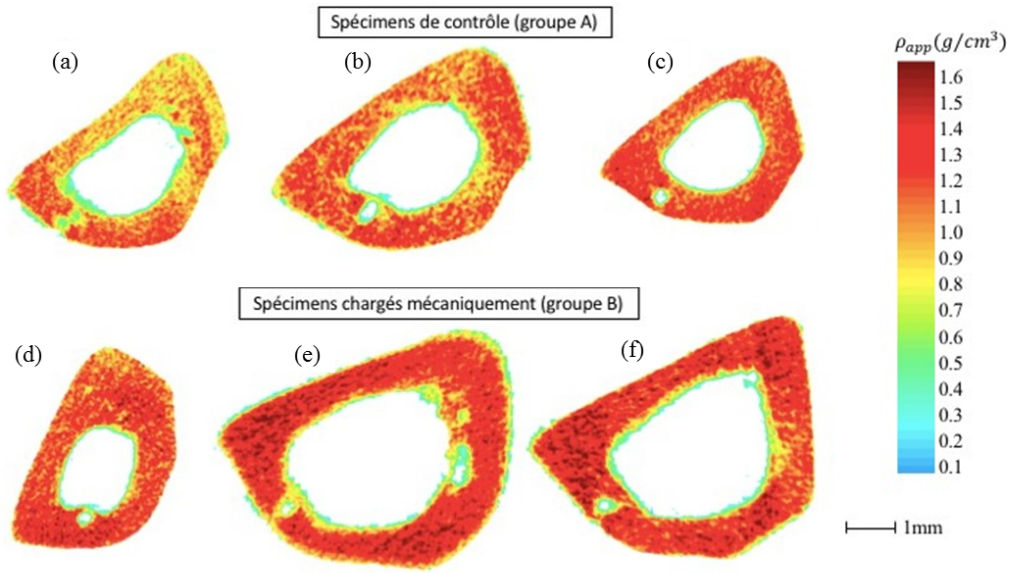

Figure 5.3 : Sections transversales au centre des diaphyses pour les trois spécimens contrôles ((a), (b), (c)) et les trois spécimens chargés mécaniquement ((d), (e), (f)) âgés de 84 jours

Les diaphyses des spécimens du groupe A (contrôles) montrent une géométrie globalement similaire avec une aire transverse moyenne de 6.00 ±0.73 mm^2. Pour les spécimens du groupe B (chargés), bien que l'épaisseur de tissu osseux n'ai beaucoup pas changé (1.28 ±0.07mm vs 1.19 ±0.11mm pour le groupe A), de plus grandes aires transverses ont été obtenues (6.63 ±0.54 mm^2). Un spécimen semble cependant avoir évolué différemment (Fig. 5.1 (d)), avec une épaisseur de tissu corticale supérieure (1.37mm) et une aire de section inférieure (6.40 mm^2) aux deux autres spécimens chargés mécaniquement.

La Figure 5.4 présente les raideurs obtenues numériquement (K_{FEA}) pour les MÉFs des six tibiae de rats. Une valeur moyenne de 203 ±35.5N/mm a été obtenue pour les spécimens du groupe B avec un maximum de 238 N/mm et un minimum de 167 N/mm. Des raideurs variantes entre 142 et 158 N/mm ont été obtenues pour les spécimens du groupe A, résultant en une raideur moyenne de 152 ±8.7N/mm.

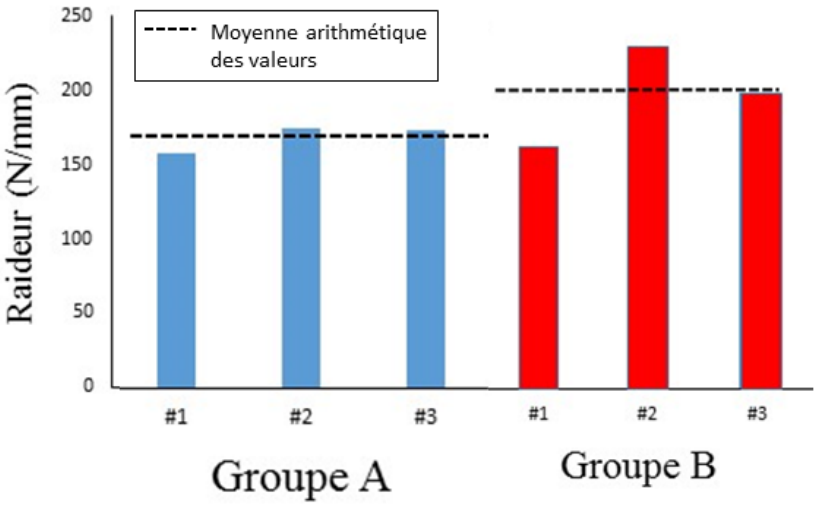

Figure 5.4 : Raideurs obtenues numériquement (K_{FEA}) pour les spécimens des groupes A (bleu) et B (rouge) âgés de 84 jours

5.3.3 Évolution individuelle des spécimens

La Figure 5.5 représente l'évolution de la raideur numérique (K_{FEA}) pour chaque spécimen. Pour les spécimens de contrôle #1, #2 et #3, la raideur évaluée à 28 jours correspond respectivement à 16%, 20% et 24% de la raideur obtenue à 84 jours. Pour les spécimens chargés #1, #2 et #3, cette même raideur représente 18%, 9.5% et 12% de la raideur à 84 jours. Ces résultats montrent qu'individuellement, les spécimens chargés subissent une plus forte augmentation de la raideur comparativement aux spécimens de contrôle. Par ailleurs, ce résultat est moins clair pour le spécimen chargé #1.

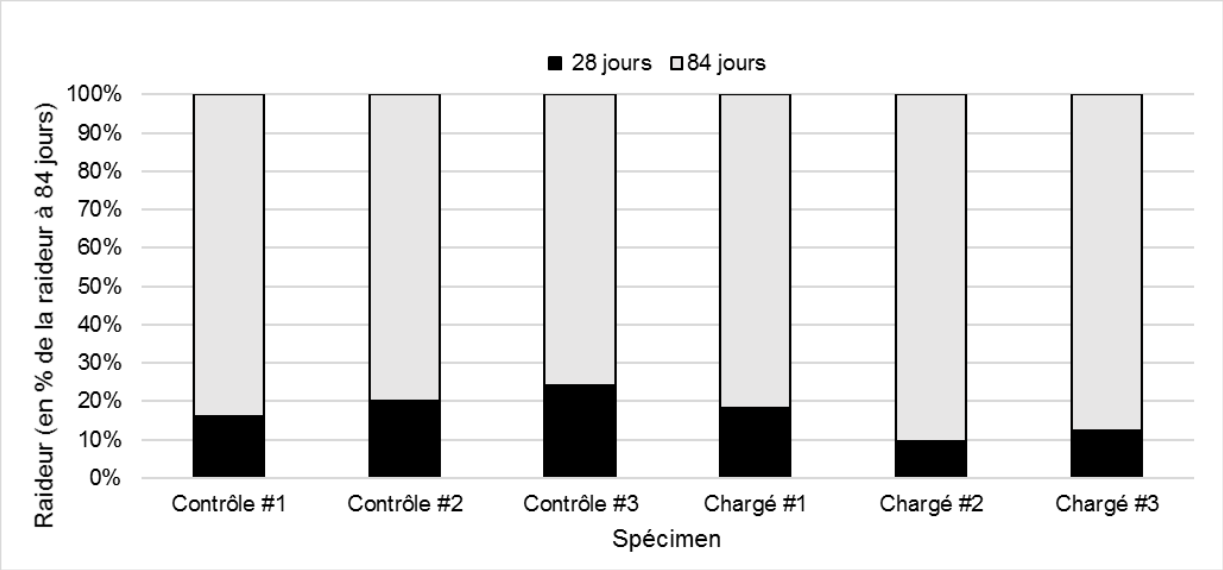

Figure 5.5 : Évolution de la raideur entre 28 et 84 jours pour chaque spécimen, exprimée en pourcentage de la raideur à 84 jours

La Figure 5.6 représente l'évolution de l'aire transverse pour chaque spécimen. Pour les spécimens de contrôle #1, #2 et #3, cette aire évaluée à 28 jours correspond respectivement à 37%, 47% et 50% de la raideur obtenue à 84 jours. Pour les spécimens chargés #1, #2 et #3, cette même aire représente 40%, 30% et 35% de l'aire transverse à 84 jours. Ces résultats montrent une évolution plus faible de l'aire transverse pour les spécimens de contrôle. À nouveau, les résultats obtenus pour le spécimen #1 montrent moins clairement cette tendance au développement plus important de l'aire transverse.

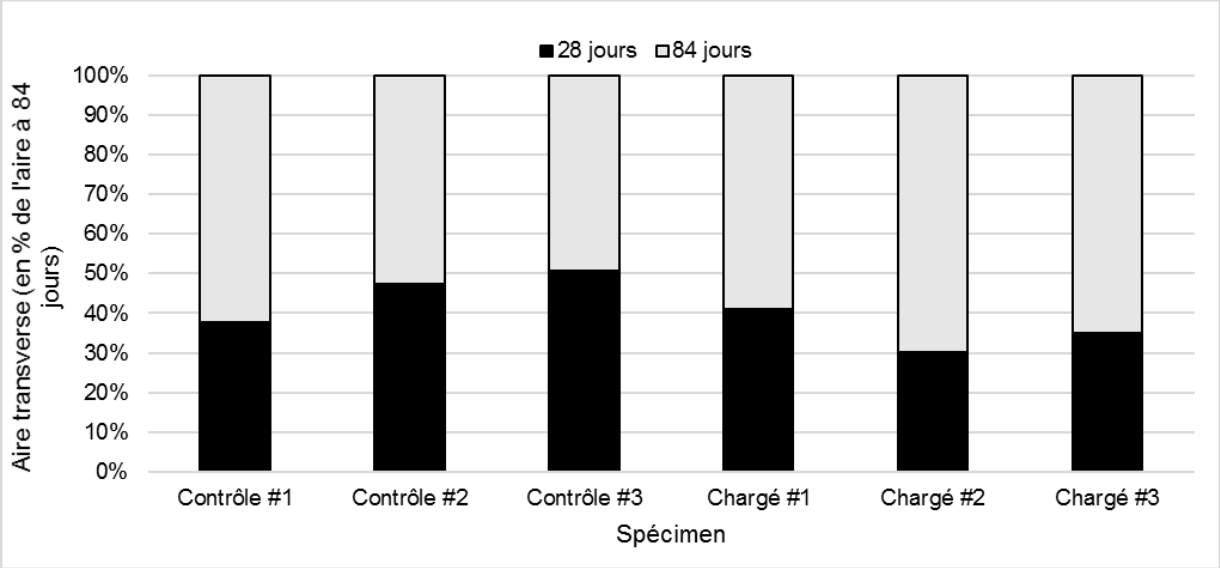

Figure 5.6 : Évolution de l'aire transverse entre 28 et 84 jours pour chaque spécimen, exprimée en pourcentage de l'aire transverse à 84 jours

5.3.4 Conclusion

Cette étude a permis d'établir que le chargement mécanique des spécimens accroît la densité du tissu osseux pour ces spécimens, comparativement aux spécimens de contrôle qui n'ont pas subi d'évolution densitométrique.

De plus, les résultats de cette étude ont permis de mettre en lumière l'augmentation de raideur plus importante pour les tibiae de rats chargés comparativement aux tibiae de rats de contrôle. Une augmentation accrue de la géométrie pour ces mêmes spécimens a par ailleurs été observée entre 28 et 84 jours. Ces deux observations peuvent être faites de manière groupée ou individuelle, ce qui montre que cette tendance est bien réelle pour tous les spécimens des groupes A et B. Cependant, pour le spécimen chargé #1, les observations faites sur l'évolution de ses propriétés ne se démarquent pas clairement des observations faites pour les spécimens de contrôle. Ceci vient du fait que la biomécanique des os dépend aussi du spécimen et de son métabolisme. Il est alors plus pertinent d'inclure ces spécimens au sein du groupe afin d'observer une tendance globale d'évolution, qui ne sera pas affectée par les résultats d'une minorité de spécimens. De plus, l'analyse portant sur six spécimens, les changements sont visibles pour des études individuelles, cependant si ce nombre venait à augmenter, la tendance globale permettrait de mieux mettre en lumière l'évolution des paramètres.

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE

Le travail réalisé au cours de ce projet a permis de caractériser de manière non-destructive la biomécanique osseuse des tibiae de rats à partir d'images micro-CT. Le développement et la calibration des modèles par éléments finis à partir de tests expérimentaux au cours d'une première étude, a donné lieu à différents points et observations :

- Les relations entre les propriétés physiques et mécaniques du tissu osseux sont dépendantes du stade de croissance chez le rat, ce qui suggère le changement de ses propriétés mécaniques en cours de développement.
- La croissance rapide du rat lors de la puberté peut générer une variabilité dans les raideurs tibiales correspondantes, ce qui entraine également une variabilité dans la fiabilité de prédiction des paramètres mécaniques à ce stade de croissance.
- La raideur mécanique augmente avec la croissance géométrique du tibia, montrant la dépendance de ce paramètre vis-à-vis de l'évolution des propriétés mécaniques intrinsèques au tissu mais aussi de son développement géométrique.

Des éléments de discussion complémentaire à ceux détaillés dans la section précédente (Chapitre 4), mais aussi liés à la seconde étude qui visait à utiliser ce modèle par éléments finis, sont présentés dans les prochains paragraphes.

Les chargements d'impact permettent de stimuler la croissance géométrique des tibiae de rats et d'en augmenter la densité osseuse. Ces changements se traduisent par une raideur accrue des tibiae de rats chargés mécaniquement, pour les spécimens âgés de 84 jours (+33.5%). Aucun changement n'est cependant observable à 28 jours, car seulement quelques jours se sont écoulés depuis le début de l'expérience. Les images micro-CT ont montré que les tibiae soumis à un chargement d'impact périodique ont une aire transverse accrue (10.5%) à 84 jours, tout en gardant une épaisseur de tissu cortical similaire à celle des spécimens de contrôle, ainsi qu'une densité plus élevée et plus homogène. L'os plus volumineux et aussi plus dense pour les spécimens chargés mécaniquement à 84 jours permet d'expliquer, du moins en partie, l'augmentation de raideurs observées chez ces spécimens.

Une croissance de géométrie des tissus osseux a aussi été observée par Honda et al. [131] chez des tibiae de rats avec et sans exercices, reflétant l'influence du chargement mécanique de l'os. Dans cette étude, pour une durée d'expérience similaire à la nôtre (8 semaines), les aires transverses des

spécimens avec exercices sont 32% plus grandes que celles des spécimens sans exercices (5.13 (±0.60) vs 3.88 (±0.44) mm^2 respectivement). Des résultats similaires ont été obtenus par Järvinen et al.[132] pour des fémurs de rats, qui rapportent des aires transverses de 16.3 (±1.4) mm^2 contre 15.6 (±1.6) mm^2 pour des spécimens entrainés et non-entrainés respectivement, relatant une différence de 4.5% entre les deux groupes. De même, des rigidités mécaniques supérieures en flexion (+8%) ont été obtenues pour les spécimens entrainés (0.435 (±0.074) vs 0.400 (±0.030) MPa (ajustés au poids du spécimen) pour les spécimens non-entraînés). Dans ces deux études publiées, aucune augmentation de contenu minéral (i.e. densité osseuse) n'a néanmoins été rapportée. Cependant, les spécimens de ces études étaient au stade adulte (>20 semaines), comparativement à nos rats chargés mécaniquement durant leur période active de croissance (< 12 semaines). Chez ces spécimens en phase de croissance, les paramètres intrinsèques, comme la densité et le module d'Young, n'ont pas complété leur évolution. En effet, pour les spécimens de contrôle, ces paramètres augmentent naturellement jusqu'à l'âge adulte (~12 semaines). Cependant, un phénomène de densification des tissus osseux a été observé pour les spécimens chargés mécaniquement dans notre étude. Précédemment (Chapitre 4), l'évolution des propriétés densitométriques n'étaient pas observables entre les spécimens de 28 jours et 84 jours. C'est encore le cas dans cette deuxième étude, ou la densité moyenne apparente ne varie pas entre les spécimens non chargés de 28 jours (1.22 g/cm^3) et 84 jours (1.20 g/cm^3). Puisque, dans cette nouvelle étude, l'accroissement de densité est observable pour les spécimens de 84 jours avec la résolution utilisée (18 µm), cela signifie que le phénomène génère une modification de structure plus importante que l'évolution naturelle du tissu osseux (observable pour une résolution 0.717 µm [133]). Ce phénomène de densification a aussi été observé par Tanck et al. [134] pour des spécimens porcins en croissance dont le poids varie extrêmement rapidement pendant cette période. La densification permet alors d'adapter l'os à ce chargement extérieur. Ce développement de densité, non observé pour des spécimens adultes, suggère que l'augmentation de raideur des os pour un spécimen adulte serait davantage liée au changement de sa géométrie, en lien avec le processus de remodelage osseux externe, tandis que pour un spécimen en période de croissance, il serait aussi relié à la densification du tissu osseux, traduit par un processus de remodelage osseux interne.

Dans les outils ÉF développés, des tailles de voxels supérieures aux valeurs communément utilisées chez les rongeurs, qui varient entre 10.3 et 100 µm de côté [18, 23, 108, 111], **ont été retenues pour modéliser les tibiae de rats**. Dans notre étude, l'acquisition des images micro-CT a été réalisée avec une résolution de 18µm, qui correspond aux paramètres standards utilisés pour

des spécimens de rongeurs [90]. Aucune convergence n'a été remarquée pour des MÉF de résolutions supérieures à 54 µm (résolution 3) et, par conséquent, l'utilisation de voxels de résolution 106 µm et 128 µm de côté (résolutions 6 et 7 respectivement), ont été utilisés. Bien que des voxels de 40µm, voire 10.4µm, ont été utilisés pour reconstruire des modèles de fémurs [111] et de tibiae de souris adultes [23], aucune étude de convergence n'a été établie pour les modèles ÉF utilisés dans ces études. De plus, la résolution des voxels utilisée par Shefelbine et al. dans leur MÉF de tibia de rat n'est que légèrement inférieure à celle utilisé dans cette étude (100µm)[108].Par ailleurs, le ratio entre le nombre de voxels contenus dans le MÉF et la taille du tibia (nombre de voxels /µm) ont été évalués à 2.6, 3.4 et 4.5 dans notre étude, pour les tibiae de 28, 56 et 84 jours, respectivement. Ces ratios sont supérieurs au minimum requis, établi par Bouxsein et al. pour l'utilisation d'une taille d'élément convenable proportionnelle à la taille du MÉF [85]. Par conséquent, aux vues de ce critère et des résultats obtenus, les tailles de voxels choisies (108 µm pour les FEMs de 28 jours et 127 µm pour les FEMs de 56 et 84 jours) n'influencent pas la fiabilité des résultats obtenus avec ces modèles.

En ce qui concerne la diversité des propriétés matérielles dans le modèle, des MÉF contenant entre 133 et 146 matériaux différents ont été utilisés afin de refléter l'hétérogénéité du tissu osseux. Dans la littérature, des études rapportent l'utilisation de 214 et 170 matériaux pour modéliser respectivement la partie proximale [96] ou l'entièreté [13] de fémurs humains. Pour de tels os, les tissus sont complètement développés, générant un intervalle de densité osseuse plus grand (ρ_{app}=0.05-2.47 g/cm^3 pour l'étude de Keyak et al.) que celui des tibiae de rats utilisés dans cette étude (ρ_{app}=0.1-1.6 g/cm^3). Cette hétérogénéité moins diverse a par conséquent mené à un nombre de matériaux inférieur par rapport à ces études. L'influence de l'hétérogénéité n'a été investiguée que pour quelques valeurs de ce nombre, et une estimation plus adéquate pour ce paramètre nécessiterait une plus grande plage de valeurs pour nombre de matériaux.

Cette étude comprend quelques limites méthodologiques. **Premièrement, seul le comportement linéaire élastique du matériau n'a été considéré pour représenter le comportement de l'os**, ne permettant pas d'évaluer des propriétés mécaniques critiques, telles que les limites élastiques ou ultimes de l'os. L'implémentation de lois de plastification et de rupture du matériau osseux permettrait la définition complète de son comportement mécanique. Pour la plastification, de telles lois ont été développées et utilisées dans plusieurs études visant à modéliser le comportement du tissu osseux. Niebur et al. proposent un modèle élasto-plastique bilinéaire composé d'une zone élastique linéaire (de module E) suivi d'une zone plastique linéaire où la dégradation du matériau

est modélisée par une diminution des caractéristiques mécaniques élastiques du matériau de manière isotrope (de module E'=0.05*E) [135]. Ce modèle a d'abord été établi pour modéliser des échantillons d'os spongieux provenant de tibiae bovins, puis par la suite repris dans d'autres études [77, 101, 128, 136]. De manière générale, c'est la bilinéarité du modèle qui est utilisée, certains auteurs modifient aussi l'atténuation du module plastique (E') du tissu osseux [130]. Ce modèle bilinéaire est le plus fréquemment utilisé pour modéliser le tissu osseux. D'autres méthodes plus personnalisées permettent également d'attribuer la dégradation localement aux éléments du modèle [22, 137]. Pour la rupture du matériau, plusieurs approches sont recensées. Les propriétés ultimes du matériau sont évaluées de manière empirique, en utilisant des critères basés sur la déformation des éléments, tels que ceux établis par Pistoia et al.[138], ou bien de manière physique en utilisant des éléments d'interface [139], la méthode X-FEM [140] ou encore la désactivation des éléments finis ayant atteint un seuil critique (déformation ou contrainte) [21, 137]. L'ajout de modèles plastiques et de fracture du tissu osseux permettrait, en complément au modèle élastique développé dans cette étude, de définir plus complètement la mécanique du tissu osseux.

Le nombre de spécimens pourraient être augmenté afin d'obtenir des modèles plus fiables qui corrèlent mieux le comportement biomécanique. Dans notre étude, des corrélations moyennes entre les raideurs numériques et expérimentales ont été obtenues pour les MÉFs calibrés, soit de 0.43, 0.10 et 0.66, pour les tibiae de rats âgés de 28, 56 et 84 jours, respectivement. Pour chaque stade, six spécimens ont été utilisés pour le calibrage de chaque équation E-ρ. L'utilisation de spécimens supplémentaires pour cette phase permettrait fort probablement d'obtenir de meilleures corrélations pour chaque groupe. Dans la littérature, des études comparables utilisent entre douze et quarante spécimens afin de calibrer leur modèles [16, 128]. Par conséquent, il est recommandé pour de futures investigations d'utiliser un nombre plus important d'échantillons afin d'obtenir des résultats plus précis et plus fiables. Cependant, dû à la variabilité des sujets en phase d'adolescence (~56 jours), il est anticipé que l'augmentation du nombre de spécimens pour le développement du MÉF associé à ces sujets, aurait des effets limités par rapport aux groupes de spécimens âgés de 28 et 84 jours. La vérification du modèle précédemment effectuée avec deux spécimens, pourrait par ailleurs s'orienter vers un processus de validation comme tel, en intégrant un plus grand nombre de spécimens pour cette phase d'analyse du modèle. Pour l'étude complémentaire effectuée en utilisant les modèles développés (Chapitre 4), l'analyse d'une plus grande cohorte de spécimens permettra de quantifier plus précisément les effets des chargements

d'impact sur la géométrie et les propriétés mécaniques des tibiae de rats (l'étude complémentaire est en cours).

Les relations utilisées dans ce projet pour la conversion des différentes densités ont été établies pour des fémurs humains et bovins [42], différents des tibiae de rats. Afin de pouvoir comparer les valeurs de densités obtenues dans notre étude avec celles recensées dans la littérature, des densités de nature différentes (ρ_{QCT}, ρ_{app} et $\rho_{cendres}$) ont besoin d'être obtenues. Cependant, peu de travaux rapportent des relations permettant la conversion de l'une à l'autre de ces densités. Les équations reportées par Schileo et al. [42] ont été utilisées afin de convertir les valeurs de ρ_{QCT} en ρ_{app} et $\rho_{cendres}$ dans cette étude. D'autres équations, qui relient ρ_{QCT}, ρ_{app} et $\rho_{cendres}$, ont été établies pour des métacarpes équins [45] et les valeurs de densité obtenues avec celles-ci diffèrent en moyenne de 0.2 g/cm^3 en comparaison avec les valeurs obtenues par les équations de Schileo et al., pour la plage de densités utilisée dans la présente étude. Les paramètres de microtomographie utilisés pour la détermination des équations de conversions dans l'étude de Schileo et al. (résolution ~0.3mm, fantômes CaHa) correspondent davantage à notre cas d'étude que ceux utilisés par Les et al. (résolution ~1mm, fantômes K_2HPO_4). Étant donné qu'il a été rapporté que la nature des fantômes utilisés peut influencer ces relations [42] et que la précision de l'évaluation de la densité dépend de la résolution des images, le choix s'est orienté vers les équations de Schileo et al. Néanmoins, bien que ces relations soient utilisées pour d'autres études développant des modèles osseux [78], l'auteur n'étend pas leur validité à d'autres spécimens que ceux pour lesquels elles ont été établies. Par conséquent, il serait pertinent, dans des investigations futures, de caractériser ces relations pour le tissu osseux de rongeurs, afin de valider l'hypothèse utilisée.

CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans ce projet de maîtrise, un protocole expérimental et une méthodologie de recherche ont été développés afin de compléter l'objectif principal de ce projet, soit de développer et vérifier un outil de modélisation par éléments finis combiné à l'imagerie par micro-CT permettant de caractériser la réponse du tissu osseux soumis à un chargement mécanique, pour des tibiae de rats âgés de 28 à 84 jours. Des essais mécaniques ont été réalisés sur des tibiae de rats âgés de 28, 56 et 84 jours, préalablement radiographiés par microtomographie. La réalisation des objectifs O1 et O2 a fait l'objet d'un article scientifique, présenté au Chapitre 4. La reconstruction géométrique et l'implantation de lois mécaniques ont permis d'obtenir les modèles par éléments finis des tibiae, atteignant ainsi l'objectif O1. Une méthode de calibrage de ces modèles a été développée à partir des données expérimentales, ce qui a permis de compléter l'objectif spécifique O2 de ce projet. Enfin, une étude des propriétés mécaniques des tibiae de rats au cours du temps a montré l'utilité d'un tel outil numérique (objectif O3). Basé sur la revue des connaissances complétée, cette étude est la première à développer un tel outil numérique pour des spécimens de rats en période de croissance.

Les résultats obtenus dans l'étude du développement de l'outil par éléments finis permettent de répondre à la première question de recherche et d'affirmer que la biomécanique osseuse de tibiae de rats en flexion peut être évaluée à partir d'une approche de modélisation par éléments finis combinée à l'imagerie par micro-CT. En effet, des liens ont pu être établis entre les paramètres mécaniques de l'os et l'information fournie par les images micro-CT, permettant de générer ainsi un modèle par éléments finis simulant le comportement en flexion des tibiae de rats. Les conclusions de ce projet ont de plus apporté une réponse à la deuxième question de recherche, et dévoilé que la biomécanique osseuse des rats ne peut pas être évaluée à partir d'une même approche de modélisation tout au long de sa période de croissance. En effet, puisque les paramètres adoptés pour l'imagerie micro-CT ne permettaient pas de quantifier l'évolution des propriétés physiques du tissu osseux, trois modèles correspondants aux trois groupes étudiés ont été développés. Des résultats complémentaires ont permis de mettre en lumière l'utilité de cet outil pour des études nécessitant l'évaluation de la biomécanique osseuse au cours du temps des rats en période de croissance.

Les recommandations suivantes pour de futurs travaux connexes à cette étude permettraient d'améliorer le modèle par éléments finis développé et de renforcer sa fiabilité:

- définir l'orthotropie du matériau osseux ;
- utiliser des modèles par éléments finis surfaciques ;
- implanter des lois supplémentaires modélisant le comportement plastique et en rupture du matériau osseux ;
- caractériser les relations entre les différentes densités pour le tissu osseux des rongeurs ;
- augmenter le nombre de spécimens pour les procédures de calibration et de vérification, afin d'obtenir des outils numériques fiables et validés.

Les outils développés dans cette étude ont répondu au besoin de pouvoir évaluer les propriétés mécaniques des tibiae de rats d'une manière non-destructive afin de pouvoir caractériser leur biomécanique osseuse de manière périodique. Le développement de ces outils a été effectué pour des rats en période de croissance, ce qui représente une nouveauté dans le domaine de l'évaluation non-destructive de la biomécanique osseuse, apportant une contribution d'intérêt à ce domaine. Les résultats obtenus et les modèles développés au cours de ce projet pourront être utilisés expérimentalement, afin de caractériser l'influence d'une multitude de facteurs sur la biomécanique osseuse des rats en croissance.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Follet, H., "Biomechanics identification and Finite Element Model by microtomography and RMN at high resolution of human spongy bone: Fracture risk," INSA de Lyon, 2002. Disponible: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00003145

[2] Roodman, G. D., "Mechanisms of Bone Metastasis," *New England Journal of Medicine,* vol. 350, nº. 16, p. 1655-1664, 2004.

[3] Clinic, C. (2018, 2018-11-10). *Bone Disorders: Types*. [En ligne]. Disponible: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16795-bone-disorders/types

[4] Kanis, J. A., Melton III, L. J., Christiansen, C., Johnston, C. C. et Khaltaev, N., "The diagnosis of osteoporosis," *Journal of bone and mineral research,* vol. 9, nº. 8, p. 1137-1141, 1994.

[5] Kanis, J., McCloskey, E., Johansson, H., Oden, A., Ström, O. et Borgström, F., "Development and use of FRAX® in osteoporosis," *Osteoporosis international,* vol. 21, nº. 2, p. 407-413, 2010.

[6] Hernandez, C. J. et Cresswell, E. N., "Understanding bone strength from finite element models: concepts for non-engineers," *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism,* vol. 14, nº. 3, p. 161-166, 2016.

[7] Jepsen, K. J., Silva, M. J., Vashishth, D., Guo, X. E. et van der Meulen, M. C., "Establishing biomechanical mechanisms in mouse models: practical guidelines for systematically evaluating phenotypic changes in the diaphyses of long bones," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 30, nº. 6, p. 951-966, 2015.

[8] Prodinger, P. M., Foehr, P., Bürklein, D., Bissinger, O., Pilge, H., Kreutzer, K., Eisenhart-Rothe, R. et Tischer, T., "Whole bone testing in small animals: systematic characterization of the mechanical properties of different rodent bones available for rat fracture models," *European journal of medical research,* vol. 23, nº. 1, p. 8, 2018.

[9] Liebschner, M. A. K., "Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone," *Biomaterials,* vol. 25, nº. 9, p. 1697-1714, 2004.

[10] Langton, C. M. et Njeh, C. F., 2004,*The Physical measurement of bone*. Bristol, UK: Institute of Physics Pub isbn.0750308389;9780750308380;.

[11] Taddei, F., Schileo, E., Helgason, B., Cristofolini, L. et Viceconti, M., "The material mapping strategy influences the accuracy of CT-based finite element models of bones: An evaluation against experimental measurements," *Medical Engineering & Physics,* vol. 29, nº. 9, p. 973-979, 2007.

[12] Keyak, J., Lee, I. et Skinner, H., "Correlations between orthogonal mechanical properties and density of trabecular bone: use of different densitometric measures," *Journal of Biomedical Materials Research Part A,* vol. 28, nº. 11, p. 1329-1336, 1994.

[13] Keyak, J. H., Rossi, S. A., Jones, K. A. et Skinner, H. B., "Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling," *Journal of Biomechanics,* vol. 31, nº. 2, p. 125-133, 1997.

[14] Lengsfeld, M., Schmitt, J., Alter, P., Kaminsky, J. et Leppek, R., "Comparison of geometry-based and CT voxel-based finite element modelling and experimental validation," *Medical Engineering and Physics,* vol. 20, n°. 7, p. 515-522, 1998.

[15] SIMULIA, "Nonlinear Micro Finite Element Analysis of Human Trabecular Bone " non publié.

[16] MacNeil, J. A. et Boyd, S. K., "Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method," *Bone,* vol. 42, n°. 6, p. 1203-1213, 2008.

[17] Koivumäki, J. E. M., Thevenot, J., Pulkkinen, P., Kuhn, V., Link, T. M., Eckstein, F. et Jämsä, T., "Ct-based finite element models can be used to estimate experimentally measured failure loads in the proximal femur," *Bone,* vol. 50, n°. 4, p. 824-829, 2012.

[18] Torcasio, A., Zhang, X., Duyck, J. et van Lenthe, G. H., "3D characterization of bone strains in the rat tibia loading model," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology,* vol. 11, n°. 3, p. 403-410, 2012.

[19] Nishiyama, K. K., Gilchrist, S., Guy, P., Cripton, P. et Boyd, S. K., "Proximal femur bone strength estimated by a computationally fast finite element analysis in a sideways fall configuration," *Journal of Biomechanics,* vol. 46, n°. 7, p. 1231-1236, 2013.

[20] Matsuura, Y., Giambini, H., Ogawa, Y., Fang, Z., Thoreson, A. R., Yaszemski, M. J., Lu, L. et An, K. N., "Specimen-Specific Nonlinear Finite Element Modeling to Predict Vertebrae Fracture Loads after Vertebroplasty," *Spine,* vol. 39, n°. 22, p. E1291-E1296, 2014.

[21] Miles, B., Kolos, E., Walter, W. L., Appleyard, R., Shi, A., Li, Q. et Ruys, A. J., "Subject specific finite element modeling of periprosthetic femoral fracture using element deactivation to simulate bone failure," *Medical Engineering & Physics,* vol. 37, n°. 6, p. 567-573, 2015.

[22] Haider, I. T., Goldak, J. et Frei, H., "Femoral fracture load and fracture pattern is accurately predicted using a gradient-enhanced quasi-brittle finite element model," *Medical Engineering & Physics,* vol. 55, p. 1-8, 2018.

[23] Oliviero, S., Giorgi, M. et Dall'Ara, E., "Validation of finite element models of the mouse tibia using digital volume correlation," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials,* vol. 86, p. 172-184, 2018.

[24] Morgan, E. F., Bayraktar, H. H. et Keaveny, T. M., "Trabecular bone modulus–density relationships depend on anatomic site," *Journal of Biomechanics,* vol. 36, n°. 7, p. 897-904, 2003.

[25] Florin, A. M., "Chapitre 4 : le tissu osseux," éd. Université Joseph Fourier Grenoble, 2012.

[26] André, J.-M., Catala, M., Morère, J.-J., Escudier, E., Katsanis, G. et Poirier, J. (2017). *Le tissu osseux*. [En ligne]. Disponible: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.html

[27] Argosy Publishing, I., "Types of Bones : Learn Skeleton Anatomy," 2018.

[28] Video Surgery, ""Femur, tibia and fibula, posterior view"," éd. https://www.gettyimages.ca/detail/photo/femur-tibia-and-fibula-posterior-view-high-res-stock-photography/128623815, 2017.

[29] Constantin, A., "Physiologie du tissu osseux," éd, 2013.

[30] Ralston, S. H., "Bone structure and metabolism," *Medicine,* vol. 45, nº. 9, p. 560-564, 2017.

[31] Gibson, L. J., "The mechanical behaviour of cancellous bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 18, nº. 5, p. 317-328, 1985.

[32] Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M. et Kamel, S., "Le remodelage osseux normal et pathologique," *Revue Francophone des Laboratoires,* vol. 2012, nº. 446, p. 33-42, 2012.

[33] Poulain, F., ""Coupe d'un os"," éd. http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Coupe_dun_os/1001990, 2017.

[34] Auperrin, A., "Caractérisation tissulaire pour la détermination du comportement de l'os crânien: essais mécaniques et imagerie médicale.," Mécanique, Université de Valencienne et du Hainaut-Cambresis, 2009. Disponible: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00454865/document

[35] Rho, J.-Y., Kuhn-Spearing, L. et Zioupos, P., "Mechanical properties and the hierarchical structure of bone," *Medical Engineering & Physics,* vol. 20, nº. 2, p. 92-102, 1998.

[36] Toppets V., P. V., De Behr V., Antoine N., Dessy C., Gabriel A., "Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux. ," éd, 2003.

[37] Briot, K., "Macroarchitecture et résistance osseuse : rôle de l'os cortical," Médecine humaine et pathologie, Université d'Orléans, 2009. Disponible: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00485695/document

[38] Galante, J., Rostoker, W. et Ray, R., "Physical properties of trabecular bone," *Calcified tissue research,* vol. 5, nº. 1, p. 236-246, 1970.

[39] Carter, D. R. et Hayes, W. C., "The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure," *The Journal of Bone & Joint Surgery,* vol. 59, nº. 7, p. 954-962, 1977.

[40] S., B., "Modèle viscoélastique de remodelage osseux: approches théorique, numérique et expérimentale," Biomécanique, Université Paris XII - Faculté des sciences et technologies, 2004.

[41] Keller, T. S., "Predicting the compressive mechanical behavior of bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 27, nº. 9, p. 1159-1168, 1994.

[42] Schileo, E., Dall'Ara, E., Taddei, F., Malandrino, A., Schotkamp, T., Baleani, M. et Viceconti, M., "An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite element models," *Journal of Biomechanics,* vol. 41, nº. 11, p. 2483-2491, 2008.

[43] Snyder, S. M. et Schneider, E., "Estimation of mechanical properties of cortical bone by computed tomography," *Journal of Orthopaedic Research,* vol. 9, nº. 3, p. 422-431, 1991.

[44] Helgason, B., Perilli, E., Schileo, E., Taddei, F., Brynjólfsson, S. et Viceconti, M., "Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review," *Clinical Biomechanics,* vol. 23, nº. 2, p. 135-146, 2008.

[45] Les, C., Keyak, J., Stover, S., Taylor, K. et Kaneps, A., "Estimation of material properties in the equine metacarpus with use of quantitative computed tomography," *Journal of Orthopaedic Research,* vol. 12, nº. 6, p. 822-833, 1994.

[46] Li, S., Demirci, E. et Silberschmidt, V. V., "Variability and anisotropy of mechanical behavior of cortical bone in tension and compression," *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials,* vol. 21, p. 109-120, 2013.

[47] Sedlin, E. D., "A rheologic model for cortical bone: a study of the physical properties of human femoral samples," *Acta Orthopaedica Scandinavica,* vol. 36, nº. sup83, p. 1-77, 1965.

[48] Reilly, D. T. et Burstein, A. H., "The elastic and ultimate properties of compact bone tissue," *Journal of Biomechanics,* vol. 8, nº. 6, p. 393-405, 1975.

[49] Fritsch, A. et Hellmich, C., "'Universal' microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: Micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity," *Journal of Theoretical Biology,* vol. 244, nº. 4, p. 597-620, 2007.

[50] Natali, A. N., Carniel, E. L. et Pavan, P. G., "Constitutive modelling of inelastic behaviour of cortical bone," *Medical Engineering & Physics,* vol. 30, nº. 7, p. 905-912, 2008.

[51] Nordin, M. et Frankel, V. H., 2001,*Basic biomechanics of the musculoskeletal system*: Lippincott Williams & Wilkins isbn.0683302477.

[52] Cowin, S. C., 1989,*Bone mechanics*. Boca Raton, Florida: CRC Press isbn.0849345626;9780849345623;.

[53] Shahar, R., Zaslansky, P., Barak, M., Friesem, A. A., Currey, J. D. et Weiner, S., "Anisotropic Poisson's ratio and compression modulus of cortical bone determined by speckle interferometry," *Journal of Biomechanics,* vol. 40, nº. 2, p. 252-264, 2007.

[54] Reilly, D. T., Burstein, A. H. et Frankel, V. H., "The elastic modulus for bone," *Journal of biomechanics,* vol. 7, nº. 3, p. 271IN9273-272IN12275, 1974.

[55] Neil Dong, X. et Edward Guo, X., "The dependence of transversely isotropic elasticity of human femoral cortical bone on porosity," *Journal of Biomechanics,* vol. 37, nº. 8, p. 1281-1287, 2004.

[56] Yoon, H. S. et Lawrence Katz, J., "Ultrasonic wave propagation in human cortical bone—II. Measurements of elastic properties and microhardness," *Journal of Biomechanics,* vol. 9, nº. 7, p. 459-464, 1976.

[57] Van Buskirk, W. C., Cowin, S. C. et Ward, R. N., "Ultrasonic Measurement of Orthotropic Elastic Constants of Bovine Femoral Bone," *Journal of Biomechanical Engineering,* vol. 103, nº. 2, p. 67-72, 1981.

[58] Rho, J.-Y., "An ultrasonic method for measuring the elastic properties of human tibial cortical and cancellous bone," *Ultrasonics,* vol. 34, nº. 8, p. 777-783, 1996.

[59] Fan, Z., Swadener, J., Rho, J., Roy, M. et Pharr, G., "Anisotropic properties of human tibial cortical bone as measured by nanoindentation," *Journal of Orthopaedic Research,* vol. 20, nº. 4, p. 806-810, 2002.

[60] Cory, E., Nazarian, A., Entezari, V., Vartanians, V., Müller, R. et Snyder, B. D., "Compressive axial mechanical properties of rat bone as functions of bone volume fraction, apparent density and micro-ct based mineral density," *Journal of Biomechanics,* vol. 43, nº. 5, p. 953-960, 2010.

[61] Brown, T. D. et Ferguson, A. B., "Mechanical property distributions in the cancellous bone of the human proximal femur," *Acta Orthopaedica Scandinavica,* vol. 51, nº. 1-6, p. 429-437, 1980.

[62] Njeh, C., Hodgskinson, R., Currey, J. et Langton, C., "Orthogonal relationships between ultrasonic velocity and material properties of bovine cancellous bone," *Medical engineering & physics,* vol. 18, nº. 5, p. 373-381, 1996.

[63] Kopperdahl, D. L. et Keaveny, T. M., "Yield strain behavior of trabecular bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 31, nº. 7, p. 601-608, 1998.

[64] Giesen, E. B. W., Ding, M., Dalstra, M. et van Eijden, T. M. G. J., "Mechanical properties of cancellous bone in the human mandibular condyle are anisotropic," *Journal of Biomechanics,* vol. 34, nº. 6, p. 799-803, 2001.

[65] Mittra, E., Rubin, C. et Qin, Y.-X., "Interrelationship of trabecular mechanical and microstructural properties in sheep trabecular bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 38, nº. 6, p. 1229-1237, 2005.

[66] Wang, X. J., Chen, X. B., Hodgson, P. D. et Wen, C. E., "Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bovine bone measured by nanoindentation," *Transactions of Nonferrous Metals Society of China,* vol. 16, p. s744-s748, 2006.

[67] Keaveny, T. M. et Hayes, W. C., "A 20-Year Perspective on the Mechanical Properties of Trabecular Bone," *Journal of Biomechanical Engineering,* vol. 115, nº. 4B, p. 534-542, 1993.

[68] Turner, C. H., Rho, J., Takano, Y., Tsui, T. Y. et Pharr, G. M., "The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques," *Journal of Biomechanics,* vol. 32, nº. 4, p. 437-441, 1999.

[69] Wirtz, D. C., Schiffers, N., Pandorf, T., Radermacher, K., Weichert, D. et Forst, R., "Critical evaluation of known bone material properties to realize anisotropic FE-simulation of the proximal femur," *Journal of Biomechanics,* vol. 33, nº. 10, p. 1325-1330, 2000.

[70] Lotz, J., Cheal, E. et Hayes, W. C., "Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: part I—linear analysis," *J Biomech Eng,* vol. 113, nº. 4, p. 353-360, 1991.

[71] Lotz, J., Cheal, E. et Hayes, W. C., "Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: part II—nonlinear analysis," *J Biomech Eng,* vol. 113, nº. 4, p. 361-365, 1991.

[72] Cezayirlioglu, H., Bahniuk, E., Davy, D. T. et Heiple, K. G., "Anisotropic yield behavior of bone under combined axial force and torque," *Journal of biomechanics,* vol. 18, nº. 1, p. 61, 1985.

[73] Burstein, A. H., Currey, J. D., Frankel, V. H. et Reilly, D. T., "The ultimate properties of bone tissue: the effects of yielding," *Journal of biomechanics,* vol. 5, nº. 1, p. 35IN143-42IN244, 1972.

[74] Rincón-Kohli, L. et Zysset, P. K., "Multi-axial mechanical properties of human trabecular bone," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology,* vol. 8, nº. 3, p. 195-208, 2009.

[75] Turner, C. H., "Yield Behavior of Bovine Cancellous Bone," *Journal of Biomechanical Engineering,* vol. 111, nº. 3, p. 256-260, 1989.

[76] Chevalier, Y., Pahr, D., Allmer, H., Charlebois, M. et Zysset, P., "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, 2007.

[77] Verhulp, E., Van Rietbergen, B., Müller, R. et Huiskes, R., "Micro-finite element simulation of trabecular-bone post-yield behaviour – effects of material model, element size and type," *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering,* vol. 11, n°. 4, p. 389-395, 2008.

[78] Austman, R. L., Milner, J. S., Holdsworth, D. W. et Dunning, C. E., "The effect of the density–modulus relationship selected to apply material properties in a finite element model of long bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 41, n°. 15, p. 3171-3176, 2008.

[79] Rho, J. Y., Hobatho, M. C. et Ashman, R. B., "Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone," *Medical Engineering & Physics,* vol. 17, n°. 5, p. 347-355, 1995.

[80] Li, B. et Aspden, R. M., "Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 12, n°. 4, p. 641-651, 1997.

[81] Ciarelli, T., Fyhrie, D., Schaffler, M. et Goldstein, S. A., "Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 15, n°. 1, p. 32-40, 2000.

[82] Robson Brown, K., Tarsuslugil, S., Wijayathunga, V. N. et Wilcox, R. K., "Comparative finite-element analysis: a single computational modelling method can estimate the mechanical properties of porcine and human vertebrae," *Journal of the Royal Society Interface,* vol. 11, n°. 95, p. 20140186, 2014.

[83] Landis, E. N. et Keane, D. T., "X-ray microtomography," *Materials Characterization,* vol. 61, n°. 12, p. 1305-1316, 2010.

[84] Cann, C. E., "Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review," *Radiology,* vol. 166, n°. 2, p. 509-522, 1988.

[85] Bouxsein, M. L., Boyd, S. K., Christiansen, B. A., Guldberg, R. E., Jepsen, K. J. et Müller, R., "Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro–computed tomography," *Journal of bone and mineral research,* vol. 25, n°. 7, p. 1468-1486, 2010.

[86] Hounsfield, G. N., "Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system," *The British journal of radiology,* vol. 46, n°. 552, p. 1016-1022, 1973.

[87] Morar, A., Moldoveanu, F. et Gröller, E. Image segmentation based on active contours without edges, [En ligne].

[88] Homminga, J., Huiskes, R., Van Rietbergen, B., Rüegsegger, P. et Weinans, H., "Introduction and evaluation of a gray-value voxel conversion technique," *Journal of Biomechanics,* vol. 34, n°. 4, p. 513-517, 2001.

[89] N., S. et S., V., "Image segmentationby using thresholding techniques for medical images," *Computer Science & Engineering,* vol. Vol. 6, n°. No.1, 2016.

[90] Nyman, J. S. et Vashishth, D., "Assessment of Bone Mass, Structure, and Quality in Rodents," *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, p. 93-100, 2018.

[91] Babuska, I., Strouboulis, T., Babuška, I. et Whiteman, J. R., 2001,*The finite element method and its reliability*: Oxford university press isbn.0198502761.

[92] Young, P., Beresford-West, T., Coward, S., Notarberardino, B., Walker, B. et Abdul-Aziz, A., "An efficient approach to converting three-dimensional image data into highly accurate computational models," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences,* vol. 366, nº. 1878, p. 3155-3173, 2008.

[93] Testi, D., Zannoni, C., Cappello, A. et Viceconti, M., "Border-tracing algorithm implementation for the femoral geometry reconstruction," *Computer Methods and Programs in Biomedicine,* vol. 65, nº. 3, p. 175-182, 2001.

[94] Qasim, M., Farinella, G., Zhang, J., Li, X., Yang, L., Eastell, R. et Viceconti, M., "Patient-specific finite element estimated femur strength as a predictor of the risk of hip fracture: the effect of methodological determinants," *Osteoporosis International,* vol. 27, nº. 9, p. 2815-2822, 2016.

[95] Couteau, B., Hobatho, M.-C., Darmana, R., Brignola, J.-C. et Arlaud, J.-Y., "Finite element modelling of the vibrational behaviour of the human femur using CT-based individualized geometrical and material properties," *Journal of Biomechanics,* vol. 31, nº. 4, p. 383-386, 1998.

[96] Zannoni, C., Mantovani, R. et Viceconti, M., "Material properties assignment to finite element models of bone structures: a new method," *Medical Engineering & Physics,* vol. 20, nº. 10, p. 735-740, 1999.

[97] Helgason, B., Taddei, F., Pálsson, H., Schileo, E., Cristofolini, L., Viceconti, M. et Brynjólfsson, S., "A modified method for assigning material properties to FE models of bones," *Medical Engineering & Physics,* vol. 30, nº. 4, p. 444-453, 2008.

[98] Keyak, J., Meagher, J., Skinner, H. et Mote, C., "Automated three-dimensional finite element modelling of bone: a new method," *Journal of biomedical engineering,* vol. 12, nº. 5, p. 389-397, 1990.

[99] Marks, L. et Gardner, T., "The use of strain energy as a convergence criterion in the finite element modelling of bone and the effect of model geometry on stress convergence," *Journal of biomedical engineering,* vol. 15, nº. 6, p. 474-476, 1993.

[100] Boyd, S. K. et Müller, R., "Smooth surface meshing for automated finite element model generation from 3D image data," *Journal of Biomechanics,* vol. 39, nº. 7, p. 1287-1295, 2006.

[101] Harrison, N. M., McDonnell, P., Mullins, L., Wilson, N., O'Mahoney, D. et McHugh, P. E., "Failure modelling of trabecular bone using a non-linear combined damage and fracture voxel finite element approach," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology,* vol. 12, nº. 2, p. 225-241, 2013.

[102] Sandino, C., McErlain, D. D., Schipilow, J. et Boyd, S. K., "The poro-viscoelastic properties of trabecular bone: a micro computed tomography-based finite element study," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials,* vol. 44, p. 1-9, 2015.

[103] Crawford, R. P., Cann, C. E. et Keaveny, T. M., "Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography," *Bone,* vol. 33, nº. 4, p. 744-750, 2003.

[104] Jackman, T. M., DelMonaco, A. M. et Morgan, E. F., "Accuracy of finite element analyses of CT scans in predictions of vertebral failure patterns under axial compression and anterior flexion," *Journal of Biomechanics,* vol. 49, nº. 2, p. 267-275, 2016.

[105] Khalaf, K., Nikkhoo, M., Parnianpour, M., Bahrami, M. et Khalaf, K. Development of a validated voxel-based finite element model to predict the risk factors for osteoporotic vertebral fractures., [En ligne].

[106] Mirzaei, M., Zeinali, A., Razmjoo, A. et Nazemi, M., "On prediction of the strength levels and failure patterns of human vertebrae using quantitative computed tomography (QCT)-based finite element method," *Journal of Biomechanics,* vol. 42, nº. 11, p. 1584-1591, 2009.

[107] Keyak, J. H. et Falkinstein, Y., "Comparison of in situ and in vitro CT scan-based finite element model predictions of proximal femoral fracture load," *Medical Engineering & Physics,* vol. 25, nº. 9, p. 781-787, 2003.

[108] Shefelbine, S. J., Simon, U., Claes, L., Gold, A., Gabet, Y., Bab, I., Müller, R. et Augat, P., "Prediction of fracture callus mechanical properties using micro-CT images and voxel-based finite element analysis," *Bone,* vol. 36, nº. 3, p. 480-488, 2005.

[109] Tang, C., Tsui, C., Tang, Y., Wei, L., Wong, C., Lam, K., Ip, W., Lu, W. et Pang, M., "Voxel-based approach to generate entire human metacarpal bone with microscopic architecture for finite element analysis," *Bio-medical materials and engineering,* vol. 24, nº. 2, p. 1469-1484, 2014.

[110] Gray, H. A., Taddei, F., Zavatsky, A. B., Cristofolini, L. et Gill, H. S., "Experimental validation of a finite element model of a human cadaveric tibia," *Journal of biomechanical engineering,* vol. 130, nº. 3, p. 031016, 2008.

[111] Ramezanzadehkoldeh, M. et Skallerud, B. H., "MicroCT-based finite element models as a tool for virtual testing of cortical bone," *Medical Engineering & Physics,* vol. 46, p. 12-20, 2017.

[112] Dalstra, M., Huiskes, R. et Van Erning, L., "Development and validation of a three-dimensional finite element model of the pelvic bone," *Journal of biomechanical engineering,* vol. 117, nº. 3, p. 272-278, 1995.

[113] Barker, D., Netherway, D. J., Krishnan, J. et Hearn, T. C., "Validation of a finite element model of the human metacarpal," *Medical engineering & physics,* vol. 27, nº. 2, p. 103-113, 2005.

[114] Cody, D. D., Gross, G. J., Hou, F. J., Spencer, H. J., Goldstein, S. A. et Fyhrie, D. P., "Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA," *Journal of biomechanics,* vol. 32, nº. 10, p. 1013-1020, 1999.

[115] Gupta, S., Van Der Helm, F., Sterk, J., Van Keulen, F. et Kaptein, B., "Development and experimental validation of a three-dimensional finite element model of the human scapula," *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine,* vol. 218, nº. 2, p. 127-142, 2004.

[116] Bitsakos, C., Kerner, J., Fisher, I. et Amis, A. A., "The effect of muscle loading on the simulation of bone remodelling in the proximal femur," *Journal of biomechanics,* vol. 38, nº. 1, p. 133-139, 2005.

[117] Peng, L., Bai, J., Zeng, X. et Zhou, Y., "Comparison of isotropic and orthotropic material property assignments on femoral finite element models under two loading conditions," *Medical Engineering & Physics,* vol. 28, nº. 3, p. 227-233, 2006.

[118] Yang, H., Ma, X. et Guo, T., "Some factors that affect the comparison between isotropic and orthotropic inhomogeneous finite element material models of femur," *Medical Engineering & Physics,* vol. 32, nº. 6, p. 553-560, 2010.

[119] Doblaré, M., García, J. M. et Gómez, M. J., "Modelling bone tissue fracture and healing: a review," *Engineering Fracture Mechanics,* vol. 71, nº. 13, p. 1809-1840, 2004.

[120] Pahr, D. H. et Zysset, P. K., "Finite Element-Based Mechanical Assessment of Bone Quality on the Basis of In Vivo Images," *Current Osteoporosis Reports,* vol. 14, nº. 6, p. 374-385, 2016.

[121] Dall'Ara, E., Pahr, D., Varga, P., Kainberger, F. et Zysset, P., "QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA," *Osteoporosis International,* vol. 23, nº. 2, p. 563-572, 2012.

[122] Nazemi, S. M., Amini, M., Kontulainen, S. A., Milner, J. S., Holdsworth, D. W., Masri, B. A., Wilson, D. R. et Johnston, J. D., "Prediction of local proximal tibial subchondral bone structural stiffness using subject-specific finite element modeling: Effect of selected density–modulus relationship," *Clinical Biomechanics,* vol. 30, nº. 7, p. 703-712, 2015.

[123] Clark, D. P. et Badea, C. T., "Micro-CT of rodents: State-of-the-art and future perspectives," *Physica Medica,* vol. 30, nº. 6, p. 619-634, 2014.

[124] Johannesdottir, F., Allaire, B. et Bouxsein, M. L., "Fracture Prediction by Computed Tomography and Finite Element Analysis: Current and Future Perspectives," *Current Osteoporosis Reports,* vol. 16, nº. 4, p. 411-422, 2018.

[125] Keyak, J. H. et Skinner, H. B., "Three-dimensional finite element modelling of bone: effects of element size," *Journal of Biomedical Engineering,* vol. 14, nº. 6, p. 483-489, 1992.

[126] Bevill, G. et Keaveny, T. M., "Trabecular bone strength predictions using finite element analysis of micro-scale images at limited spatial resolution," *Bone,* vol. 44, nº. 4, p. 579-584, 2009.

[127] ABAQUS 2018, "*ABAQUS Documentation*," version, 2018.

[128] Yang, S., "Animal experiment (rabbit) to demonstrate changes in trabecular bone mechanical properties over time using finite element analysis," University of Louisville, Louisville, KY, 2006.

[129] Chen, G., Schmutz, B., Epari, D., Rathnayaka, K., Ibrahim, S., Schuetz, M. A. et Pearcy, M. J., "A new approach for assigning bone material properties from CT images into finite element models," *Journal of Biomechanics,* vol. 43, nº. 5, p. 1011-1015, 2010.

[130] Gong, H., Zhang, M., Fan, Y., Kwok, W. L. et Leung, P. C., "Relationships Between Femoral Strength Evaluated by Nonlinear Finite Element Analysis and BMD, Material Distribution and Geometric Morphology," *Annals of Biomedical Engineering,* vol. 40, nº. 7, p. 1575-1585, 2012.

[131] Honda, A., Umemura, Y. et Nagasawa, S., "Effect of high-impact and low-repetition training on bones in ovariectomized rats," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 16, nº. 9, p. 1688-1693, 2001.

[132] Järvinen, T. L., Kannus, P., Sievänen, H., Jolma, P., Heinonen, A. et Järvinen, M., "Randomized controlled study of effects of sudden impact loading on rat femur," *Journal of Bone and Mineral Research,* vol. 13, nº. 9, p. 1475-1482, 1998.

[133] Vanleene, M., Rey, C. et Ho Ba Tho, M. C., "Relationships between density and Young's modulus with microporosity and physico-chemical properties of Wistar rat cortical bone from growth to senescence," *Medical Engineering & Physics,* vol. 30, nº. 8, p. 1049-1056, 2008.

[134] Tanck, E., Homminga, J., van Lenthe, G. H. et Huiskes, R., "Increase in bone volume fraction precedes architectural adaptation in growing bone," *Bone,* vol. 28, nº. 6, p. 650-654, 2001.

[135] Niebur, G. L., Feldstein, M. J., Yuen, J. C., Chen, T. J. et Keaveny, T. M., "High-resolution finite element models with tissue strength asymmetry accurately predict failure of trabecular bone," *Journal of Biomechanics,* vol. 33, nº. 12, p. 1575-1583, 2000.

[136] Bayraktar, H. H., Morgan, E. F., Niebur, G. L., Morris, G. E., Wong, E. K. et Keaveny, T. M., "Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue," *Journal of Biomechanics,* vol. 37, nº. 1, p. 27-35, 2004.

[137] Hambli, R., "A quasi-brittle continuum damage finite element model of the human proximal femur based on element deletion," *Medical & biological engineering & computing,* vol. 51, nº. 1-2, p. 219-231, 2013.

[138] Pistoia, W., van Rietbergen, B., Lochmüller, E. M., Lill, C. A., Eckstein, F. et Rüegsegger, P., "Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images," *Bone,* vol. 30, nº. 6, p. 842-848, 2002.

[139] Ural, A., "Prediction of Colles' fracture load in human radius using cohesive finite element modeling," *Journal of Biomechanics,* vol. 42, nº. 1, p. 22-28, 2009.

[140] Broekaart, D., "Modelling crack propagation using XFEM," dans *Simuleon FEA Blog*, Simuleon, Édit., éd, 2017.