

Un modèle multi-échelles de remodelage osseux reliant les influences biochimiques et mécaniques

M. MARTIN^{a,b}, P. PIVONKA^b, G. HAIAT^a, V. SANSALONE^a, T.
LEMAIRE^a

a. Laboratoire Modélisation et Simulation Multi Echelle, Université Paris-Est Créteil, France,
madge.martin@u-pec.fr, haiat@u-pec.fr, vittorio.sansalone@u-pec.fr, lemaire@u-pec.fr

b. Biomechanics and Spine Research Group, School of Chemistry, Physics and Mechanical
Engineering, Queensland University of Technology, Australia, peter.pivonka@qut.edu.au

Résumé :

Nous présentons dans ce travail un modèle de remodelage osseux fondé sur la thermodynamique des milieux continus généralisés. Dans ce cadre théorique, nous définissons l'état d'un point matériel du tissu osseux à un instant donné par son déplacement, par l'orientation de sa microstructure (appelée micro-orientation) et par la composition du tissu osseux, information donnée par la fraction d'ostéoïde (matrice osseuse nouvellement formée) et celle de matrice osseuse minéralisée dans un élément de tissu (volume) représentatif. La puissance des actions extérieures ainsi que l'énergie libre sont donc ici des fonctions de l'état mécanique et biochimique du tissu. Enfin, l'inégalité de Clausius-Duhem fait apparaître une relation entre les variables d'état et leurs vitesses d'évolution qui nous permet d'établir une loi d'évolution du remodelage. Numériquement, on retrouve que la cinétique du remodelage dépend de l'environnement biochimique du tissu.

Abstract :

We present here a model of bone remodeling based on the generalized continuum thermodynamics. In this theoretical framework, we define the state of a material point in bone tissue at a certain instant by its displacement, the orientation of the microstructure (called micro-orientation) and by the composition of bone tissue, which is represented by the osteoid fraction of bone (newly-formed bone matrix) and the mineralized bone matrix fraction in a representative tissue (volume) element. The power of external actions as well as the free energy are here functions of the mechanical and biochemical state of the tissue. Finally, Clausius-Duhem inequality gives a relation between the state variables and their velocity, therefore allowing us to establish an evolution law of bone remodeling. Numerically, we find that the kinetics of the remodeling process depends on the biochemical environment of the tissue.

Mots clefs : remodelage osseux ; thermodynamique ; minéralisation ; milieux continus généralisés

1 Introduction

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études numériques ont été développées dans le but de décrire les divers phénomènes qui se produisent simultanément lors du remodelage osseux. Ces travaux s'appuient sur la théorie du "mechanostat" de Frost [4] et postulent l'existence d'un mécanisme de régulation entre le chargement mécanique et l'activité biochimique des cellules osseuses dans le remodelage osseux. Dans l'esprit de ce travail fondateur, de nombreuses lois phénoménologiques de complexité variable ont été développées pour décrire l'évolution de la porosité [1, 10], de l'orientation des tissus [3, 10], des processus biologiques et chimiques [11, 12, 15] et de la minéralisation [5, 6, 9, 14, 16]. Nous proposons ici un nouveau modèle macroscopique et complet de remodelage osseux prenant en compte les influences et les interactions de la mécanique et de la biochimie à l'échelle microscopique. L'évolution du tissu osseux est décrite par sa déformation macroscopique ainsi que par l'orientation de sa microstructure (appelée micro-orientation) et par la composition du tissu osseux se traduisant par la fraction d'ostéoïde (matrice osseuse nouvellement formée) et celle de matrice osseuse minéralisée dans un élément de tissu (volume) représentatif. Enfin, la loi d'évolution du remodelage osseux que nous proposons repose sur les principes de la thermodynamique en calculant la contribution énergétique et la dissipation des processus mécaniques, biologiques et chimiques impliqués.

2 Méthodes

Nous présentons ici une théorie issue de la thermodynamique des milieux continus généralisés pour le remodelage osseux issu de théories antérieures [2, 7, 8, 13]. Nous utilisons un ensemble de variables d'état pour décrire le remodelage osseux : déformation macroscopique, micro-orientation et les fractions de matrice osseuse ostéoïde et minéralisée dans le tissu osseux. La micro-orientation et la composition osseuse sont donc introduites ici en tant que variables texturales. Notons ici que bien que la porosité n'apparaisse pas explicitement, cette information est déjà intégrée en tant que complémentaire de la phase solide (matrice osseuse ostéoïde et minéralisée). Afin de dériver les lois d'évolution, nous définissons d'abord la puissance des efforts extérieurs (biochimiques et mécaniques) agissant sur le système. De plus, nous dérivons une loi de comportement définissant l'énergie libre comme la somme d'une énergie de déformation mécanique classique et d'une énergie chimique dépendant de la composition du tissu. De plus, de même que pour la formulation à énergie libre, on postule ici que la dissipation du système comporte une composante mécanique et une composante biochimique. En s'appuyant sur ces définitions, les lois d'évolution des variables texturales découlent du deuxième principe de la thermodynamique. Notons que les cellules osseuses et les espèces chimiques en solution sont définies ici comme des paramètres du modèle pouvant être ajustés en fonction du système étudié.

3 Résultats et discussion

Notre théorie permet de relier mécanique et biochimie et d'observer l'influence de paramètres biologiques ou chimiques. Dans notre exemple (Figure 1), nous avons choisi de nous concentrer sur la biochimie en bloquant les contributions liées aux effets de déformation (déformation visible maintenue à zéro). Dans ce but, nous avons évalué l'influence de différentes concentrations de cellules osseuses sur l'évolution des fractions volumiques de la matrice ostéoïde et minéralisée (Figure 1). La simulation illustrée à la Figure 1 commence avec des fractions égales de macropores, d'ostéoïde et d'os minéralisé (1/3 chacune) et de concentration d'électrolytes dans des conditions saines. Sans aucune cellule (pointillés),

la fraction ostéoïde décroît vers zéro (données non présentées) tandis que la fraction de matrice minéralisée augmente, un processus appelé minéralisation osseuse. Ensuite, nous imposons des concentrations de cellules osseuses et d'électrolytes (tirets) dans des conditions saines et augmentons la population de cellules de 20% après 30 jours (ligne continue). Nous observons ici que l'augmentation du remodelage diminue la fraction d'os minéralisé. Dans cette illustration, on peut clairement observer que l'activité biologique module l'évolution chimique.

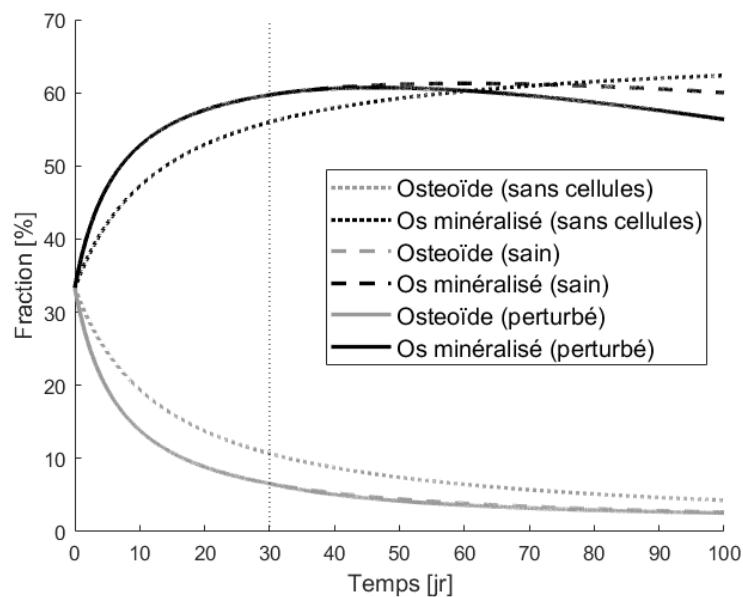


FIGURE 1 – Evolution des fractions d'os ostéoïde (gris) et minéralisé (noir) pour des systèmes sans cellules (pointillés), sain (tirets) ou perturbé (continu).

4 Conclusions

Notre travail montre le potentiel d'une approche thermodynamique dans le contexte du remodelage osseux. La théorie proposée inclut des variables et paramètres mécaniques et biochimiques cliniquement pertinents. De plus, le large champ de description de notre modèle pourrait permettre d'étudier la dynamique des maladies osseuses et de leurs traitements. Bien que la contribution biochimique des cellules osseuses au remodelage soit incluse dans notre étude, ces dernières ne sont implémentées que comme paramètres. Cependant, les concentrations de cellules et leur comportement sont régulés en permanence par leur environnement chimique. D'autres travaux aborderont ce point en reprenant des études numériques antérieures sur la mécanobiologie et la régulation par les liaisons récepteur-ligand dans le remodelage osseux [15].

5 Remerciements

Ce projet a été financé par le Conseil européen de la recherche (ERC) dans le cadre du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne (grant agreement No 682001, project ERC Consolidator Grant 2015 BoneImplant).

Références

- [1] G. S. Beaupré, T. E. Orr, and D. R. Carter. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-application : A preliminary remodeling simulation. *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. **8**, pp. 662–670, 1990.
- [2] A. DiCarlo and S. Quiligotti. Growth and balance. *Mechanics Research Communications*, Vol. **29**, pp. 449–456, 2002.
- [3] M. Doblaré and J. M. García. Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. *Journal of Biomechanics*, Vol. **34**, pp. 1157–1170, 2001.
- [4] H. M. Frost. Bone “mass” and the “mechanostat” : A proposal. *The Anatomical Record*, Vol. **219**, pp. 1–9, 1987.
- [5] J. F. Ganghoffer, R. Rahouadj, J. Boisse, and S. Forest. Phase field approaches of bone remodeling based on TIP. *Journal of Non-Equilibrium Thermodynamics*, Vol. **41**, pp. 49–75, 2016.
- [6] J. M. García-Aznar, T. Rueberg, and M. Doblaré. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. **4**, pp. 147–167, 2005.
- [7] P. Germain. La méthode des puissances virtuelles en mécanique des milieux continus. *Journal de Mécanique*, Vol. **12**, pp. 235–274, 1973.
- [8] P. Germain. The Method of Virtual Power in Continuum Mechanics. Part 2 : Microstructure. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, Vol. **25**, pp. 556–575, 1973.
- [9] C. J. Hernandez, G. S. Beaupré, and D. R. Carter. A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation. *Journal of rehabilitation research and development*, Vol. **37**, pp. 235–244, 2000.
- [10] R. Huiskes, R. Ruimerman, G. H. van Lenthe, and J. D. Janssen. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*, Vol. **405**, pp. 704–706, 2000.
- [11] V. Klika, M. A. Pérez, J. M. García-Aznar, F. Maršík, and M. Doblaré. A coupled mechano-biochemical model for bone adaptation. *Journal of mathematical biology*, Vol. **69**, pp. 1383–1429, 2014.
- [12] S. V. Komarova, R. J. Smith, S. J. Dixon, S. M. Sims, and L. M. Wahl. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, Vol. **33**, pp. 206–215, 2003.
- [13] M. Martin, P. Pivonka, G. Haiat, T. Lemaire, and V. Sansalone. Bone orthotropic remodeling as a thermodynamically-driven evolution. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2019. Manuscrit soumis pour publication.
- [14] J. Martínez-Reina, J. M. García-Aznar, J. Domínguez, and M. Doblaré. On the role of bone damage in calcium homeostasis. *Journal of Theoretical Biology*, Vol. **254**, pp. 704–712, 2008.
- [15] P. Pivonka, J. Zimak, D. W. Smith, B. S. Gardiner, C. R. Dunstan, N. A. Sims, T. John Martin, and G. R. Mundy. Model structure and control of bone remodeling : A theoretical study. *Bone*, Vol. **43**, pp. 249–263, 2008.
- [16] G. Rouhi, M. Epstein, L. Sudak, and W. Herzog. Modeling bone resorption using Mixture Theory with chemical reactions. *Journal of Mechanics of Materials and Structures*, Vol. **2**, pp. 1141–1155, 2007.