

Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint

Carole Magnier, Sylvie Wendling-Mansuy*, Patrick Chabrand

Laboratoire d'aérodynamique et de biomécanique du mouvement, CNRS UMR 2164, 163, avenue de Luminy, case 918,
13288 Marseille cedex 09, France

Reçu le 24 mai 2006 ; accepté après révision le 7 novembre 2006

Disponible sur Internet le 3 janvier 2007

Présenté par André Zaoui

Résumé

Le présent modèle de remodelage osseux décrit à l'échelle de la travée les variations spatio-temporelles des processus de résorption, apposition et minéralisation du tissu trabéculaire. Les ostéocytes, répartis aléatoirement dans la travée déformée, envoient un signal à sa surface qui régule l'activité catabolique des ostéoclastes et anabolique des ostéoblastes. La minéralisation est modélisée par une loi d'évolution du module d'élasticité. Les résultats montrent une propagation du remodelage osseux non uniforme au sein du tissu qui dépend des propriétés géométriques et mécaniques des travées constitutives. Cette propagation est un facteur déterminant des dysfonctionnements du remodelage osseux dans de nombreuses pathologies osseuses. *Pour citer cet article : C. Magnier et al., C. R. Mécanique 335 (2007).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Model of internal spongy bone remodelling in disuse. The present bone remodelling model describes, at the trabecular scale, the spatial and time changes of the resorption, apposition and mineralization processes within spongy bone tissue. Osteocytes, randomly distributed within the deformed trabeculae, send a signal to the surface, which regulates the catabolic activity of osteoclasts and anabolic activity of osteoblasts. The mineralization phase is modelled by an evolution law of the elastic modulus. The results show a non-uniform bone remodelling propagation within the tissue which depends on geometrical and mechanical properties of the constitutive trabeculae. This propagation is a bottom line for the remodelling dysfunctions in many bone pathologies. *To cite this article: C. Magnier et al., C. R. Mécanique 335 (2007).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Biomécanique ; Unité multicellulaire ; Ostéocyte ; Couplage résorption/apposition ; Minéralisation ; Sous-contrainte

Keywords : Biomechanics ; Basic multicellular unit ; Osteocyte ; Resorption/apposition coupling ; Mineralization ; Disuse

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sylvie.wendling@univmed.fr (S. Wendling-Mansuy).

Abridged English version

During adulthood, bone tissue is continuously renewed and its internal architecture modified by the changes in the external applied loads. This remodelling process is governed by multicellular units composed of osteoclasts, osteoblasts and osteocytes, but the way they interact with each other under external applied loads is complex and not yet clearly defined [1,2]. We propose a new approach in the present study, based on Huiskes and colleagues [3–6] in order to model the coupled and time-dependent resorption / apposition / mineralization processes in a sample of spongy bone tissue.

Firstly, a one-dimensional model representing one trabeculae placed in disuse (low compression forces applied) (see Fig. 1(a)) has been developed to evaluate the signal sent at the surface by the osteocytes randomly distributed within the trabeculae [1,3–6] and to describe mechanically the resorption and apposition phases as shown in Fig. 1(b). The mineralization phase is modelled by the time-dependent elastic modulus of the trabeculae [7,8]. Secondly, a three-dimensional (3D) model composed of 36 struts submitted to external compression forces has been developed. Compression force in one direction is decreasing so as to initiate the resorption process as described in the first model (Fig. 2(a), (b)). The complete remodelling processes are resolved thanks to a simple linear incremental method using the data summarized in Table 1 [2,4,7–10].

The results obtained in the one-dimensional model show that the reduced volume of one trabeculae increases not proportionally with the decrease of the applied force (Fig. 3). In the 3D model, the results show non-uniform and asymmetric volume variations of the struts (Fig. 4(a)). One can see a non-regular bone remodelling propagation within the network (Fig. 4(b)) which is closely related to the geometrical and mechanical properties of each constitutive strut of the 3D model.

This bone remodelling propagation could explain the loss of local bone mass and the successive disappearance of the spongy bone struts, which result on the weakening of the osteoporotic bone tissue. Moreover, Osteogenesis Imperfecta and Paget's disease of bone could be studied by varying the limits and the parameters of the mineralization law introduced in the model. The present approach could be enhanced by considering a real spongy bone sample obtained by microscan and applied in overload conditions which imply plastic deformation of the struts [11], damage and microcracks apparition [12].

To conclude, this model offers new perspectives to predict bone remodelling dysfunctions at local scale in pathologic cases as well as to analyze more precisely bone remodelling around osteo-articular prosthesis.

1. Introduction

Il est maintenant largement reconnu que l'environnement mécanique est un facteur conditionnant l'organisation du tissu osseux, sa croissance et son renouvellement à l'âge adulte. Cette adaptation osseuse est contrôlée par un processus local de remodelage et résulte de l'activité d'unités cellulaires, groupes opérationnels dans lesquels collabore un ensemble de cellules osseuses comme les ostéoclastes qui résorbent le tissu ancien, les ostéoblastes qui apposent du tissu collagénique et les ostéocytes logés dans des lacunes au sein de la matrice osseuse et communiquant entre eux et avec les cellules effectrices via un réseau fin de canalicules. Cependant les mécanismes sous jacents mis en jeu au sein et par ces unités cellulaires ne sont pas encore totalement connus et décrits [1]. De nombreux modèles mathématiques et numériques ont été développés pour étudier cette auto-adaptation du tissu osseux. Ces modèles sont pour la plupart basés sur la théorie de Frost [2] qui décrit la variation de masse en fonction de la déformation locale. Ainsi, Mullender et al. [3,4] ont introduit comme critère local du remodelage osseux la densité d'énergie de déformation. Ces auteurs ont montré la forte dépendance entre la réorganisation du tissu trabéculaire et les conditions de chargement. Plus récemment ils ont décrit les processus couplés de résorption et d'apposition en prenant en compte les activités distinctes des ostéoclastes et des ostéoblastes [5,6]. Cependant dans leurs approches, la succession et l'évolution temporelle des phases de résorption puis d'apposition sur un même site ainsi que la phase de minéralisation ne sont pas prises en compte. Or ces paramètres sont fondamentaux pour comprendre les dysfonctionnements du remodelage osseux qui apparaissent dans de nombreuses pathologies osseuses comme la maladie de Paget (turnover important du remodelage), l'ostéogénèse imparfaite (os fragiles) et l'ostéoporose (perte locale de masse osseuse).

L'objectif de la présente étude est de déterminer les changements des propriétés géométriques et mécaniques du tissu trabéculaire soumis à des efforts extérieurs en simulant la chronologie des phases de résorption, d'apposition et de minéralisation à l'échelle d'une travée.

2. Description du modèle de remodelage

On considère un échantillon de tissu trabéculaire mature constitué de travées cylindriques, de 0.1 mm de rayon et de longueur unité, composées d'ostéocytes répartis aléatoirement (voir Tableau 1 et Fig. 1(a)). Elles sont soumises à une force de compression et la réponse cellulaire est analysée en terme d'intensité de signal évaluée à leur surface.

2.1. Définition du signal reçu à la surface des travées

Nous supposons que l'ostéocyte, qui est un mécanosenseur, traduit les sollicitations perçues en un signal envoyé à la surface de la travée [1]. Ce signal s'écrit en fonction de la densité d'énergie de déformation Ψ au point x_i où se trouve l'ostéocyte, soit [3–6] :

$$\Psi(x_i) = \frac{1}{2} \bar{\varepsilon}(x_i) : \bar{\sigma}(x_i) \quad (1)$$

avec $\bar{\varepsilon}$ le tenseur des déformations et $\bar{\sigma}$ le tenseur des contraintes.

On suppose que le signal reçu en un point y de la surface d'une travée est une fonction qui dépend de l'ensemble des signaux envoyés par les ostéocytes situés dans le domaine d'influence D autour de y (Fig. 1(a)). Ce signal est pondéré par la distance de chaque ostéocyte au point de la surface considéré, soit [3–6] :

$$s(y) = \sum_{x_i \in V_T | d(x_i, y) \leq D} \Psi(x_i) \exp\left(-\frac{d(x_i, y)}{D}\right) \quad (2)$$

Le signal reçu des ostéocytes situés au-delà du domaine d'influence D est nul.

Enfin, chaque point y de la surface Γ perçoit un signal moyen qui est la moyenne du signal reçu en tout point z de Γ_y (Éq. (2)), partie de Γ dont la distance à y est inférieure à D (n_y est le nombre total de points z appartenant à la surface Γ_y) :

$$s_m(y) = \frac{1}{n_y} \sum_{z \in \Gamma_y} s(z) \quad \text{avec } \Gamma_y = \{w \in \Gamma | d(w, y) \leq D\} \quad (3)$$

Ainsi, un faible effort appliqué engendre un faible signal envoyé par les ostéocytes à la surface car la densité d'énergie de déformation perçue localement est faible. De même, l'apparition de microfissures dues à une sur-contrainte peut

Tableau 1

Synthèse des données du modèle numérique issues de la littérature

Table 1

Synthesis of the numerical model data taken from the literature

<i>Géométrie de la travée osseuse</i>		
Rayon	0,1 mm	[7]
Longueur	1 mm	[7]
<i>Propriétés de la travée osseuse</i>		
$E_{\text{minéralisé}}$	10 GPa	[9]
$E_{\text{collagène}}$	1 GPa	[7]
Durée de minéralisation	76 jours	[7]
ΔE pendant minéralisation	70% minéralisation en 5 à 10 jours	[8]
<i>Les ostéocytes</i>		
Distance d'influence D	100 μm	[4]
Concentration	13 300 ostéocytes/ mm^3	[10]
<i>Le remodelage (données globales du remodelage osseux)</i>		
Durée de remodelage	Résorption \approx 21 jours	[7]
	Apposition \approx 15 jours	
Seuils de remodelage	$S_{\text{déb-res}} \Rightarrow \varepsilon = 4 \times 10^{-4}$	[2]
	$S_{\text{déb-app}} \Rightarrow \varepsilon = 8 \times 10^{-4}$	
	$S_{\text{fin-app}} \Rightarrow \varepsilon = 6 \times 10^{-4}$	

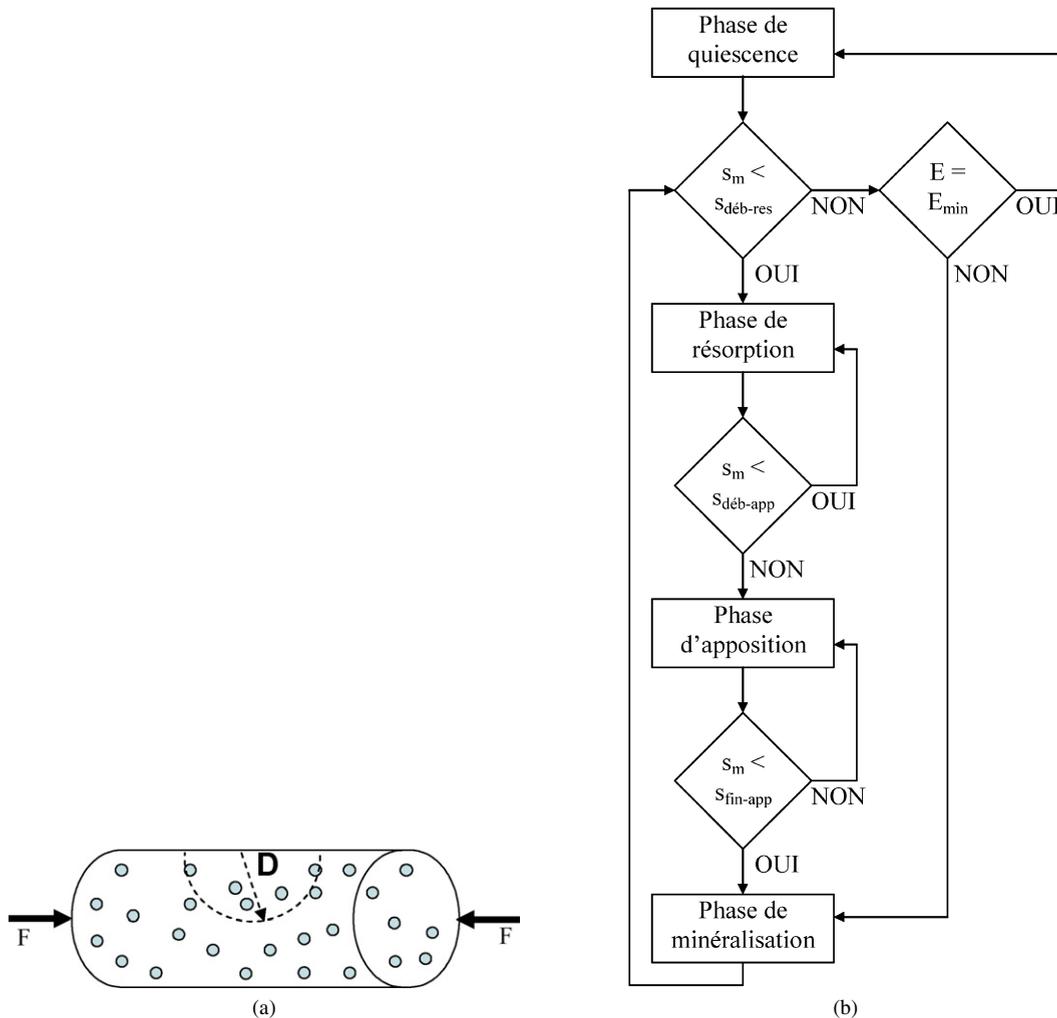


Fig. 1. (a) Schématisation d'une travée osseuse supposée cylindrique (rayon $R = 0,1$ mm, longueur unité) comportant des ostéocytes répartis aléatoirement et soumise à un effort de compression F ; (b) organigramme des différentes phases de remodelage osseux au sein d'une travée.

Fig. 1. (a) Schematization of a bone trabeculae assumed to be cylinder-shaped (radius $R = 0.1$ mm, unit length) composed of osteocytes randomly distributed and submitted to a compression force F ; (b) flowchart of the different bone remodelling phases within a trabeculae.

induire la mort des ostéocytes en endommageant leur réseau de communication. Dans ce cas, le signal envoyé à la surface est également faible voire quasi nul. La variation de ce signal (Éq. (3)) va amorcer le processus de remodelage qui est décrit ici dans le cas de faibles chargements (en sous-contrainte).

2.2. Description des différentes phases de remodelage osseux

Les différentes phases du remodelage simulées dans le modèle sont décrites dans l'organigramme de la Fig. 1(b). La phase de résorption est modélisée par une diminution du volume osseux. Pendant la phase d'apposition, un volume de collagène de module d'élasticité moyen $E_{\text{coll}} (= 1 \text{ GPa})$ [7] vient se superposer au volume osseux restant et modifie les propriétés élastiques de la travée concernée. On considère alors une redistribution aléatoire des ostéocytes dans ce volume total assumant d'une part la présence des ostéocytes dans le tissu non résorbé et la différenciation des ostéoblastes emprisonnés dans le tissu collagénique apposé [1,10].

Il est à noter que la valeur des signaux seuils est estimée d'une part de grandeurs globales données dans la littérature et d'autre part des hypothèses de Frost (voir Tableau 1).

La phase de minéralisation, qui correspond à l'invasion au cours du temps de cristaux d'hydroxyapatite au sein du tissu collagénique, est modélisée par une loi d'évolution du module d'élasticité :

$$E(t) = E_{\min} + (E_0 - E_{\min})e^{-t/\tau} \quad (4)$$

avec

- E_{\min} : le module d'élasticité du tissu trabéculaire totalement minéralisé ;
- E_0 : le module d'élasticité homogénéisé de la travée à la fin de l'apposition ;
- τ : la constante de temps de minéralisation du tissu collagénique apposé.

Cette loi d'évolution de la minéralisation est purement empirique et déduite des données de la littérature à partir d'observations biologiques (voir Tableau 1) [7,8].

2.3. Conditions aux limites et résolution numérique

Dans un premier temps, on considère un modèle unidimensionnel où la travée est soumise à une force de compression. Sa valeur varie de 50 à 100% de celle de la force F_r correspondant au signal seuil de début de résorption. On considère dans un deuxième temps un modèle à 3 dimensions (3D). Il est constitué d'un ensemble de 36 travées équivalentes au modèle unidimensionnel formant un réseau à 2 branches orientées dans les 3 directions de l'espace (Fig. 2(a)). A l'état initial, toutes les travées ont le même rayon. La moitié de ces travées sont supposées totalement minéralisées (soit un module d'élasticité E_{\min} de 10 GPa) et l'autre moitié en cours de minéralisation (soit un module d'élasticité compris entre 6 et 10 GPa) [9]. Ces propriétés élastiques sont réparties aléatoirement dans l'ensemble des travées du modèle de manière à décrire différents niveaux de minéralisation de l'échantillon de tissu trabéculaire testé. Cette structure est soumise à des forces de compression dans les 3 directions (Fig. 2(a)). Ces forces sont dites « forces d'équilibre » F_{eq} car elles n'initient pas de processus de remodelage localement. La force de compression décroît alors continûment et linéairement dans une seule direction jusqu'à atteindre la force F_r afin de déclencher un processus de remodelage dans l'une ou l'autre travée du réseau (Fig. 2(b)).

Le problème est résolu suivant une méthode incrémentale classique pour un cycle complet de remodelage (environ 80 jours) avec un incrément de temps de 2 jours. Les vitesses de résorption et d'apposition sont supposées constantes. A chaque incrément, les champs de contrainte et de déformation locaux sont déterminés à l'aide de la méthode aux éléments finis. Les différents volumes osseux retranchés ou ajoutés ainsi que les nouveaux modules d'élasticité sont actualisés à chaque incrément. Pour des soucis de simplification numérique, la variation de volume est rapportée à une variation de section par homothétie, la longueur de la travée restant constante.

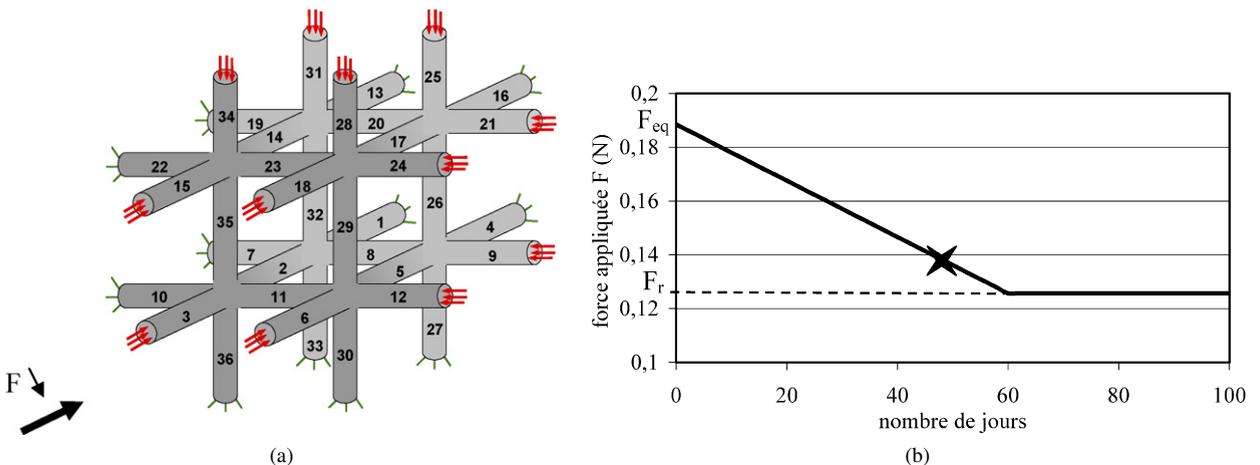


Fig. 2. (a) Ensemble de 36 travées soumises à un effort décroissant de compression F défini dans (b). ✕ Déclenchement de la résorption dans la première travée.

Fig. 2. (a) Set of 36 trabeculae submitted to a decreasing compression force F as defined in (b). ✕ First trabeculae resorption start.

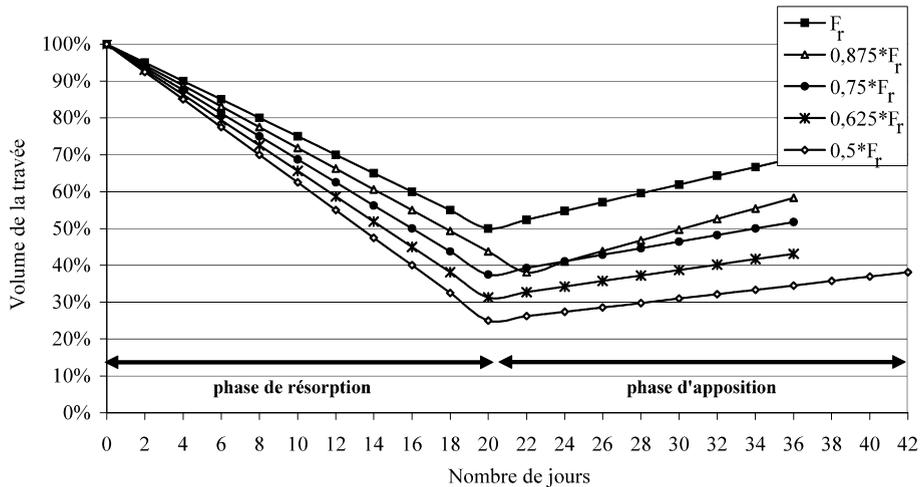


Fig. 3. Variation du volume de la travée au cours du processus de remodelage pour différentes valeurs de la force appliquée; F_r est la force d'initiation du remodelage.

Fig. 3. Volume variation of the trabeculae during the remodelling process for different values of the applied load; F_r represents the force of the bone remodelling initiation.

3. Résultats

Dans le modèle unidimensionnel, le volume résorbé augmente lorsque la force appliquée diminue (Fig. 3). Il est de 50% du volume initial pour une force de compression correspondant à la force F_r initiant la résorption et de 75% pour une force de compression correspondant à $0,5 F_r$. Le volume final après apposition varie de 40 à 70% dans cette gamme de forces appliquées. Globalement, les durées des phases de résorption et d'apposition varient faiblement dans toute la gamme de forces appliquées sauf dans le cas ($0,5 F_r$) où la durée d'apposition est de 22 jours (Fig. 3). Ces variations sont liées à la répartition aléatoire des ostéocytes dans la travée, qui influence la valeur des signaux reçus à la surface.

Dans le modèle 3D, le processus de remodelage est initié pour des valeurs de forces appliquées supérieures à celle de la force seuil F_r déterminée dans le modèle unidimensionnel (Fig. 2(b)) et uniquement pour des travées situées dans la direction de sous-chargement (Fig. 4(a), (b)). En effet, la Fig. 4(a) montre une décroissance puis un accroissement du rayon des travées au cours du remodelage qui atteint une valeur finale de 20 à 30% inférieure à celle du rayon initial. De plus, cette variation s'effectue non uniformément dans le réseau et résulte en une distribution asymétrique des travées remodelées. La durée moyenne de la phase de résorption est d'environ 30 jours et celle de la phase d'apposition est d'environ 10 jours. La Fig. 4(b) montre une décroissance rapide du module d'élasticité due à la phase d'apposition puis un accroissement pendant la phase de minéralisation de ces mêmes travées.

4. Discussion

Le remodelage osseux au sein d'un tissu trabéculaire est ici abordé en déterminant les modifications structurale et mécanique d'un échantillon représentatif du tissu trabéculaire sous contrainte mécanique et en fonction du temps. Les résultats de cette modélisation mettent en évidence une propagation du remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire conditionnée par le type de chargement et la distribution des propriétés géométriques et mécaniques de chacune des travées constitutives du réseau. Cette propagation du remodelage osseux est ici définie comme l'apparition successive des processus de résorption/apposition dans une travée déterminée puis dans ses travées voisines. De plus, cette propagation est modifiée dans les cas de perturbations du réseau, i.e., travées manquantes ou de très faible rigidité (résultats non montrés). Ainsi, l'intégrité du réseau trabéculaire semble être fortement altérée par la géométrie et le comportement mécanique local des travées constitutives. Cette propagation de remodelage osseux peut alors expliquer en partie la disparition successive des travées et la perte de masse osseuse locale qui aboutissent à une fragilisation et un amincissement du tissu ostéoporotique.

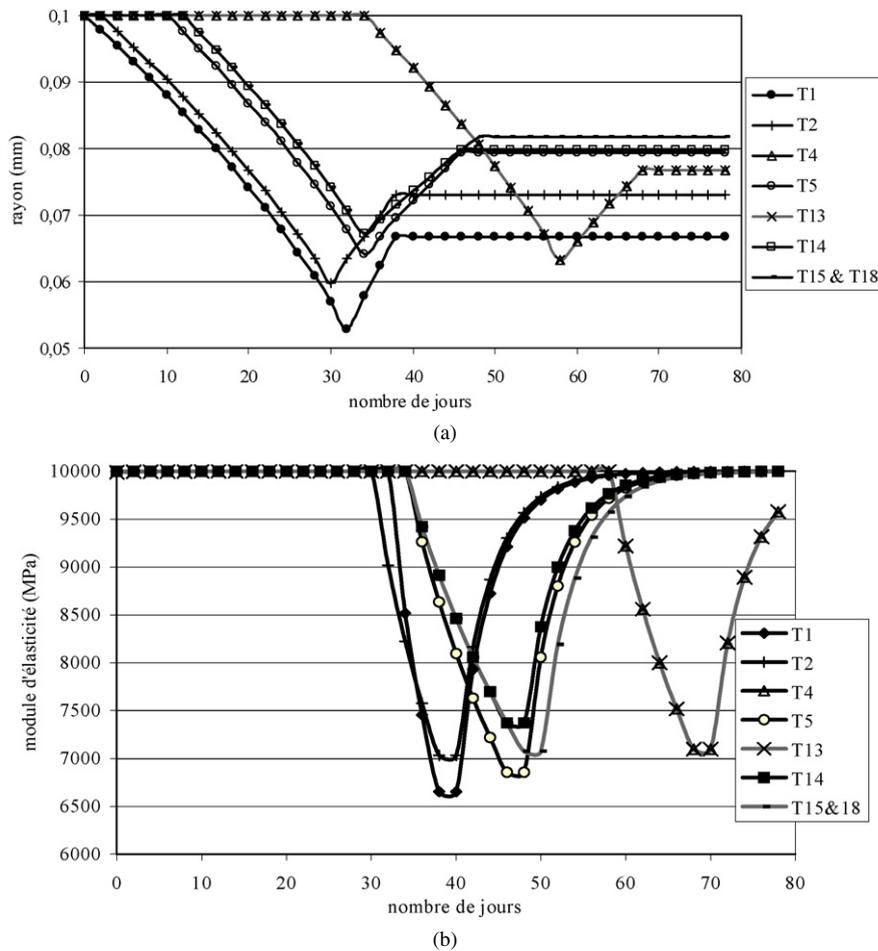


Fig. 4. Résultats numériques du modèle 3D : Variation du rayon (a) et du module d'élasticité (b) dans les différentes travées (T_i = travée i) au cours du remodelage pour une force de compression décroissante (voir Fig. 2(b)). L'origine de l'échelle de temps est prise au déclenchement de la résorption dans la première travée.

Fig. 4. Numerical results of the 3D-model: Variation of the radius (a) and the elastic modulus (b) in the different trabeculae (T_i = trabeculae i) during the bone remodelling process for a decreasing compression load (see Fig. 2(b)). The time scale origin corresponds to the first trabeculae resorption start.

La modélisation de la phase de minéralisation par une loi d'évolution du module d'élasticité de la travée ainsi que la répartition aléatoire des modules d'élasticité à l'état initial au sein d'un échantillon représentatif du tissu trabéculaire permettent d'analyser l'évolution du comportement anisotrope global du tissu osseux.

Il est alors possible d'étudier les perturbations du remodelage osseux, le caractère fragile des os dans l'ostéogénèse imparfaite ainsi que les « turnover » importants dans la maladie de Paget en faisant varier les bornes des signaux seuils, les vitesses de remodelage et/ou les paramètres de la loi d'évolution caractéristique de la minéralisation.

Le présent modèle développé dans les seules conditions de sous-chargement sera facilement intégré dans un modèle 3D dans des conditions de sur-chargement prenant en compte le comportement plastique [11] de la travée ainsi que l'apparition des microfissures [12]. Il s'agira d'identifier leurs effets sur le signal à la surface notamment par la mort des ostéocytes à proximité de ces microfissures. Les différentes simplifications introduites dans ce modèle (variation de volume par homothétie, géométrie de la travée) peuvent être facilement levées à partir de géométries exactes obtenues par microscanner. Les estimations macroscopiques issues des observations de Frost pour décrire des phénomènes locaux (seuils de début et fin de résorption et apposition, vitesse de résorption/apposition) pourront aussi être affinées par des mesures expérimentales de microtraction sur des trabécules [9].

Enfin, cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour modéliser des processus couplés et évolutifs de résorption/apposition/minéralisation. L'idée à terme est de proposer un modèle prédictif des dysfonctionnements de remodelage osseux à l'échelle locale dans des cas pathologiques et d'analyser plus finement le remodelage osseux dans des cas sains ou dans un environnement mécanique perturbé par la présence d'une prothèse ou d'un biomatériau artificiel.

Références

- [1] J. Klein-Nulend, A. Van der Plas, C.M. Semeins, N.E. Ajubi, J.A. Frangos, P.J. Nijweide, E.H. Burger, Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vivo, *FASEB J.* 9 (1995) 441–445.
- [2] H.M. Frost, Dynamics of bone remodelling, *Bone Biodynam.* 2 (1964) 315–333.
- [3] M.G. Mullender, R. Huiskes, H. Weinans, A physiological approach to the simulation of bone remodelling as a self-organizational control process, *J. Biomech.* 27 (1994) 1389–1394.
- [4] M.G. Mullender, R. Huiskes, Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law, *J. Orthop. Res.* 13 (1995) 503–512.
- [5] R. Huiskes, R. Ruimerman, G.H. van Lenthe, J.D. Janssen, Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone, *Nature* 405 (2000) 704–706.
- [6] R. Ruimerman, P. Hilbers, B. van Rietbergen, R. Huiskes, A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation, *J. Biomech.* 38 (2005) 931–941.
- [7] S.C. Cowin, *Bone Mechanics Handbook*, 2^e édition, CRC Press, Boca Raton, 2001.
- [8] V.C. Mow, R. Huiskes, *Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechanobiology*, 3^e édition, Columbia Univ., New York, 2005.
- [9] J.Y. Rho, T.Y. Tsui, G.M. Pharr, Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation, *Biomaterials* 18 (1997) 1325–1330.
- [10] M.G. Mullender, D.-D. van der Meer, R. Huiskes, P. Lips, Osteocyte density changes in aging and osteoporosis, *Bone* 18 (1996) 109–113.
- [11] H.H. Bayraktar, E.F. Morgan, G.L. Niebur, G.E. Morris, E.K. Wong, T.M. Keaveny, Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue, *J. Biomech.* 37 (2004) 27–35.
- [12] S. Ramtani, M. Zidi, A theoretical model of the effect of continuum damage on a bone adaptation model, *J. Biomech.* 34 (2001) 471–479.