

Introduction

Mécanique du vivant : applications, défis et méthodes

Cédric LAURENT

LEM3, Université de Lorraine, Metz

1.1. La mécanique des tissus vivants : pour quoi faire ?

Les différents chapitres qui constituent le cœur du présent ouvrage s'intéresseront à des tissus spécifiques et souvent peu étudiés, en tentant de dresser un état des lieux des connaissances actuelles pour ce qui concerne leur anatomie et leur microstructure, leur comportement mécanique, ou encore les différentes propositions de modélisation (analytique et/ou numérique) qui ont été faites. Les défis associés à ces différents aspects constituent une partie importante de la littérature actuelle en mécanique des tissus vivants, et les réponses qui sont apportées dépendent souvent des spécificités du tissu étudié, ainsi que de la finalité (souvent clinique) des recherches qui sont menées. Étant donné que cet ouvrage s'intéresse à la description de la mécanique du tissu vivant, il apparaît donc opportun de commencer par se poser la question de cette finalité, et de dresser quelques exemples de problématiques qui seront traitées dans les prochains chapitres, et qui nécessitent une compréhension fine de la mécanique des tissus vivants.

1.1.1. Détecter et comprendre des pathologies

Lors de l'apparition d'une blessure ou d'une pathologie au sein d'un tissu vivant, les propriétés du tissu s'en trouvent souvent affectées. Si la plupart des méthodes liées à la détection ou au diagnostic de telles pathologies se situent hors du champ de la mécanique, la caractérisation des propriétés mécaniques des tissus peut néanmoins aider, d'une

part, à détecter ou suivre l'évolution d'une pathologie, et, d'autre part, à aider à la compréhension des mécanismes qui l'ont causée. On pourra ainsi chercher à caractériser l'évolution dans le temps des propriétés d'un tissu, comme cela sera mentionné pour le diagnostic de la fibrose hépatique (chapitre 1) ou le suivi de pathologies dégénératives de l'os (chapitre 9). On pourra également tenter de comprendre l'interaction entre le tissu vivant et son environnement, en tentant d'identifier les nombreuses actions et rétroactions qui existent entre la composition d'un tissu, son environnement mécanique et ses propriétés effectives (comme pour le cas de pathologies cardiovasculaires en chapitre 8). En se basant sur la modélisation du rôle du tissu dans son environnement, on pourra aussi tenter de comprendre l'origine d'une pathologie telle que la rupture du ligament croisé antérieur (chapitre 7), et fournir des informations quant à la prévention de telle blessure ou aux protocoles de réhabilitation adaptés, ou encore tenter d'interpréter plus finement les mesures qui sont faites pour caractériser une cornée pathologique (chapitre 3). Dans tous les cas, ces approches nécessitent une compréhension fine du comportement normal et pathologique des tissus biologiques, ce qui constitue l'objectif du présent ouvrage.

1.1.2. Concevoir des implants ou des procédures chirurgicales

Depuis plusieurs décennies, les progrès conjoints de la médecine, de l'ingénierie biomédicale et de la science des matériaux ont permis de formuler des solutions de réparation à de nombreuses problématiques cliniques liées à la rupture, au vieillissement ou à l'endommagement d'un tissu. Lorsqu'il s'agit de développer une telle solution (le plus souvent un implant), il convient de connaître les sollicitations auxquelles il sera soumis dans son environnement physiologique, ainsi que les propriétés natives du tissu qu'il vise à remplacer.

Dans les deux cas, des campagnes expérimentales permettent évidemment de caractériser ces propriétés mécaniques : elles nécessitent néanmoins des démarches longues et coûteuses, et ne sont pas dénuées de limitations, comme on le verra ci-après. De façon alternative, différents outils de simulation numérique (et en particulier la méthode des éléments finis) permettent à la fois de tenter de simuler l'environnement mécanique d'un tissu lors d'une activité physiologique, et de simuler les modifications de cet environnement dues au remplacement du tissu natif par une solution de remplacement. Ces simulations peuvent aussi permettre de prédire les évolutions post-implantatoires, qui suivront la mise en place de cet implant si des phénomènes plus complexes (vieillissement, dégradation, remodelage, etc.) sont pris en compte. En outre, et enfin, de telles simulations peuvent permettre d'étudier (et d'améliorer) certains paramètres d'un acte chirurgical (position ou propriétés d'un implant, interaction avec les tissus avoisinants, voie d'abord, etc.) sans avoir recours à une démarche par essais-erreurs, évidemment délétère dans le domaine de la santé.

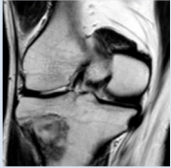
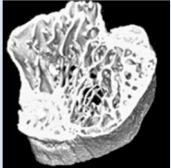
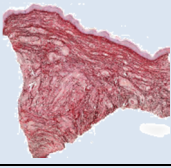
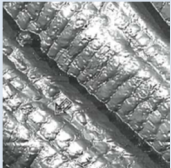
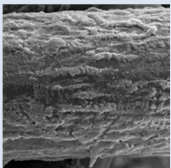
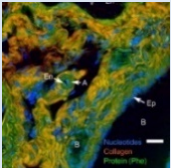
Ces différentes approches nécessitent néanmoins également une compréhension fine de la mécanique des tissus vivants. Elles seront notamment évoquées pour ce qui concerne l'amélioration de la chirurgie hépatique (chapitre 1), de la chirurgie reconstructrice de la peau (chapitre 2), pour prédire et contrôler l'impact fonctionnel d'une chirurgie linguale (chapitre 4), le développement de solutions de remplacement pour le disque de l'articulation temporo-mandibulaire (chapitre 5), le disque intervertébral (chapitre 6) ou la cornée (chapitre 3), ou encore l'amélioration de la ligamentoplastie du ligament croisé antérieur (chapitre 7).

1.2. La mécanique des tissus vivants : spécificités

1.2.1. Définition des géométries externes et des microstructures

Lorsqu'il est question d'étudier un tissu biologique ou un substitut visant à le remplacer, il est nécessaire d'en définir la géométrie extérieure (à l'échelle macroscopique de l'organe), et éventuellement également la microstructure ou les constituants (à l'échelle mésoscopique ou microscopique). Dans les deux cas, le recours à différentes méthodes d'imagerie (souvent complémentaires) est devenu incontournable. Le tableau I.1 synthétise et illustre différentes modalités d'imagerie qui sont couramment utilisées pour alimenter des travaux dans le domaine de la mécanique du vivant, et qui seront mentionnées dans les chapitres suivants, sans viser à l'exhaustivité. Les résolutions associées à ces différentes modalités dépendent fortement de l'équipement utilisé, ainsi que des conditions d'acquisition : il est difficile de dresser un état des lieux qu'il est possible d'atteindre à un moment donné des résolutions avec chacune des méthodes, tant ces spécifications évoluent vite avec le temps. Des ordres de grandeur sont néanmoins donnés à titre indicatif dans le tableau I.1. Certaines méthodes sont très locales et permettent de caractériser la microstructure, la composition ou l'état de surface d'un tissu (AFM, microscopie confocale, spectroscopie Raman, μ CT), tandis que d'autres se limitent à l'échelle macroscopique, mais permettent l'acquisition de gros volumes d'images (IRM, CT, scanner 3D, DXA).

Il est possible, en outre, de séparer ces modalités de différentes façons : celles qui sont nécessairement destructives (histologie, MEB), et celles qui permettent la caractérisation *in vivo* (élastographie, IRM, scanner 3D, CT, DXA), ou encore celles qui permettent de reconstruire un volume 3D (IRM, CT, AFM, scanner 3D, microscopie confocale), et celles qui se limitent au 2D (histologie, SHG, élastographie, DXA). Certaines de ces méthodes permettent, en plus de la géométrie, de donner accès à d'autres informations, comme la composition (Raman, histologie, DXA) ou les propriétés mécaniques (AFM, élastographie). La combinaison de ces différents moyens d'imagerie permet d'obtenir des informations à la fois sur la géométrie et sur la microstructure des tissus biologiques à différentes échelles.

	Aperçu	Caractéristiques
IRM (imagerie par résonance magnétique)	(Singh <i>et al.</i> 2018) 	3D, résolution moyenne ($\approx 0,1$ mm) Temps d'acquisition long Non invasif Application principale : différenciation des tissus mous ou non minéralisés, imagerie 3D <i>in vivo</i>
CT et μCT Tomographie par rayons X	(Heveran <i>et al.</i> 2019) 	3D, résolution haute (μ CT ≈ 1 μ m) ou moyenne (CT ≈ 1 mm) Temps d'acquisition moyen (CT) à long (μ CT) Moyennement invasif (CT) à invasif (μ CT) Matériaux limités (pas de tissus mous) Application principale : imagerie de l'os et de la micro-architecture osseuse
Analyse de coupes histologiques	(Brieu <i>et al.</i> 2016) 	2D très haute résolution ($\approx 0,1$ μ m) Temps de préparation long Destructif pour l'échantillon (fixation, marquage) Application principale : caractérisation de la composition d'un tissu (tissus et cellules)
AFM Microscopie à force atomique	(Raspanti <i>et al.</i> 2002) 	Uniquement en surface, très haute résolution ($\approx 0,01$ μ m) Temps d'acquisition moyen, pas de préparation Non invasif pour l'échantillon Application principale : cartographie de surface ou propriétés élastiques locales
MEB Microscopie électronique à balayage	(Liu <i>et al.</i> 2018) 	2D, très haute résolution ($\approx 0,01$ μ m) Temps de préparation long (fixation, métallisation) Destructif pour l'échantillon Application principale : cartographie de la surface de l'échantillon
Spectroscopie Raman	(Winterhalder et Zumbusch 2015) 	2D, haute résolution (≈ 1 μ m) Temps d'acquisition très courts Non invasif Application principale : suivi de pathologie ou de l'évolution de la composition d'un tissu

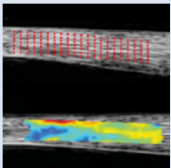
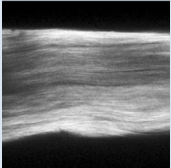

	Aperçu	Caractéristiques
Élastographie	(Chernak et Thelen 2012) 	2D, résolution moyenne ($\approx 0,1$ mm) Temps d'acquisition très courts Non invasif Application principale : cartographie des propriétés élastiques et détection d'anomalies
SHG Microscopie de seconde harmonique	(Goulam Houssen <i>et al.</i> 2011) 	2D (3D), haute résolution (≈ 1 μ m) Temps d'acquisition courts, sans préparation Non invasif Limité aux tissus bien organisés Application principale : imagerie de la structure collagénique de tissus mous
DXA ou DMO Absorptiométrie biphotonique à rayons X	(Henderson <i>et al.</i> 2002) 	2D, résolution moyenne ($\approx 0,1$ mm) Temps d'acquisition courts, sans préparation Très peu invasif Matériaux limités (pas de tissus mous) Application principale : mesure de la densité minérale osseuse pour détection de pathologie ou évaluation pré- et post-opératoire en chirurgie orthopédique

Tableau I.1. Exemples de méthodes d'imagerie couramment utilisées pour caractériser la géométrie externe et/ou la microstructure de tissus biologiques

1.2.2. Lois de comportement : formalisme et définitions

1.2.2.1. Remarques de notations et lois de comportement

Une loi de comportement permet de modéliser, et donc de prédire, la relation qui lie des grandeurs intensives (souvent les contraintes) et des grandeurs extensives (souvent les déformations) au sein d'un matériau. La construction d'une loi de comportement consiste alors à définir un cadre basé sur la thermodynamique, et qui fait intervenir les propriétés intrinsèques du matériau, qui seront obtenues par identification expérimentale (Latorre et Montáns 2020). Une description exhaustive des principales lois de comportement utilisées pour décrire le comportement des tissus biologiques a été récemment proposée (Payan et Ohayon 2017) : on se contentera ici d'en rappeler les bases et de mentionner quelques lois qui sont à l'origine de la majorité des développements actuels dans ce domaine.

Ces lois seront formulées pour un volume élémentaire représentatif (VER) dans lequel la matière est en général considérée comme continue, et dont la microstructure (fibres et fibrilles de collagène, matrice extracellulaire, etc.) est alors homogénéisée à l'échelle du VER. Cette notion de VER constitue un des éléments clés de la représentation qui est faite du matériau : pour les applications présentées ensuite, il se situe en général à l'échelle du tissu, c'est-à-dire qu'il ne considère pas le comportement des différents éléments constitutifs de la matière, mais leur comportement *effectif* ou *apparent*. La plupart des lois mentionnées dans les chapitres suivants entrent dans le cadre de l'hyperélasticité, pour lequel on peut établir un lien entre le tenseur des contraintes \mathbf{S} (ici, au sens de la seconde contrainte de Piola-Kirchhoff) et le tenseur des déformations \mathbf{E} (ici, au sens du tenseur des déformations de Green-Lagrange) ou le tenseur de Cauchy-Green droit \mathbf{C} , de telle sorte que :

$$\mathbf{S} = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{E}} = 2 \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}} \text{ avec } \mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F}, \mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) \text{ et } \mathbf{F} = \mathbf{u} \otimes \nabla + \mathbf{I} \quad [\text{I.1}]$$

Dans ces relations, \mathbf{F} est le tenseur gradient de la transformation, \mathbf{u} est le champ de déplacements, tandis que ψ est un potentiel thermodynamique défini par unité de volume (souvent appelé potentiel de déformation en hyperélasticité, ou densité d'énergie élastique), d'où dérive la loi de comportement du matériau. Ainsi, la définition d'une loi de comportement (purement mécanique, ici) à l'échelle du VER peut se faire en déterminant la forme du potentiel convexe ψ , c'est-à-dire à travers la manière dont varie la densité d'énergie élastique stockée dans le matériau en fonction de la déformation appliquée (et éventuellement d'autres variables).

C'est ce qui constitue le défi lié à la définition de lois hyperélastiques : il a d'ailleurs été dit (non sans ironie) que le nombre de formes proposées est *approximativement égal au nombre de chercheurs travaillant dans le domaine* (Volokh 2016). La question du choix de la loi de comportement et de son domaine de validité est centrale pour les applications qui ont été mentionnées précédemment : on peut alors distinguer plusieurs approches proposées dans la littérature, et qui seront mentionnées dans les chapitres suivants.

Les modèles phénoménologiques visent à décrire le comportement macroscopique du tissu à partir d'une quantité limitée de paramètres à identifier, et sont souvent les plus efficaces numériquement. La priorité, dans ce cas, est en effet de proposer une loi simple d'utilisation et qui permet de reproduire de la meilleure façon des résultats expérimentaux après identification des paramètres du modèle (en faisant intervenir des méthodes d'optimisation pour cette identification). La pertinence de ces modèles est donc totalement dépendante du nombre, de la fiabilité et de la reproductivité des données expérimentales qui les alimentent (Chagnon *et al.* 2017).

Les modèles microstructuraux tendent à relier les paramètres du modèle à l'échelle du VER à des quantités mesurables relatives à la géométrie ou aux propriétés des composants du tissu au sein du VER, à l'échelle de leur microstructure. Ils sont donc davantage adaptés, par exemple, à la compréhension des mécanismes de blessure et de guérison ou à la détection de pathologies, puisque l'accent est en effet mis sur la signification physique des paramètres des modèles. Si ces modèles microstructuraux peuvent paraître davantage pertinents que les précédents pour comprendre la physique d'un phénomène, ils sont néanmoins généralement plus complexes à implémenter dans un code de calcul et plus coûteux numériquement, en raison notamment des nombreux paramètres associés.

Les procédures dites « pilotées par les données », ou *data-driven*, sont en plein essor et visent à s'abstraire de l'utilisation d'un modèle (Kirchdoerfer et Ortiz 2016 ; Eggersmann *et al.* 2019). La procédure WYPiWYG (*What You Prescribe is What You Get*) est en particulier compatible avec le cadre de l'hyperélasticité (Latorre et Montáns 2013 ; Latorre et Montáns 2014 ; Crespo *et al.* 2017 ; Romero *et al.* 2017 ; Latorre et Montáns 2020). Il est alors question, dans ce cas, de construire le potentiel élastique point par point sans avoir recours à un modèle, en reproduisant fidèlement les données expérimentales qui alimentent la procédure. Le calcul associé fait alors appel à un dialogue permanent entre l'état de déformation du tissu au sein de la simulation, et repose sur une base de données expérimentale contenant l'état de contraintes associé à cet état de déformation. Le succès de tels développements dépend donc de la qualité et de l'ampleur de la base de données expérimentale qui l'alimente.

1.2.2.2. Quelques modèles hyperélastiques pour les tissus vivants

La plupart des tissus vivants qui constitueront les objets d'étude des prochains chapitres sont composés d'une matrice aqueuse, de cellules, de collagène, d'élastine, avec ou sans composant minéral. La modélisation du comportement mécanique des tissus conjonctifs constitue un vrai défi en mécanique, dans la mesure où ces tissus montrent un comportement souvent fortement non-linéaire, anisotrope, visco-élastique, endommageable, dans un contexte de grandes transformations. Ces propriétés sont des conséquences de la structure hiérarchique et multi-échelle de ces tissus (Maceri *et al.* 2010 ; Marino 2018).

De très nombreux modèles ont été proposés afin de simuler le comportement des tissus mous, et font l'objet de développements importants au moment de la rédaction de cet ouvrage : ils reposent en général sur les mêmes formes de base pour le potentiel ψ , dont certaines sont données dans le tableau I.2. Ces modèles font généralement l'hypothèse d'incompressibilité des tissus, en raison de la présence importante d'eau, et tentent de prendre en compte leur forte anisotropie due à la présence de fibres de collagène. La réponse macroscopique non-linéaire (allure convexe de la courbe contrainte-déformation),

qui est caractéristique de ces tissus conjonctifs, résulte des différents mécanismes à l'œuvre lors de la déformation de ce réseau hiérarchique : alignement et mise en tension des fibres (ondulées) de collagène tout d'abord, puis élongation des fibrilles qui les constituent ensuite. Cette dernière partie est largement dépendante des liaisons biochimiques aux sous-échelles des fibrilles et des molécules de collagène (Marino 2018), ce qui dépasse néanmoins l'échelle du tissu à laquelle les chapitres suivants se situent. Ces mécanismes permettent aux tissus conjonctifs de répondre de façon élastique à des déformations relativement importantes (atteignant couramment les 10 %, même en condition physiologique). Ainsi, c'est nécessairement dans le cadre des grandes déformations que s'inscrivent la majeure partie des modèles proposés pour en décrire le comportement.

Dans le cadre de l'hyperélasticité, le comportement du tissu mou est entièrement décrit à travers le potentiel de déformation ψ qui dépend de l'état de déformation, caractérisé, par exemple, par \mathbf{C} . L'isotropie d'un matériau peut être prise en compte dès la formulation de la loi de comportement, en exprimant ce potentiel à travers les invariants de \mathbf{C} notes I_1, I_2, I_3 , ou en fonction des trois dilatations principales $\lambda_I, \lambda_{II}, \lambda_{III}$, dont les carrés sont les valeurs propres de \mathbf{C} . Dans le cas où le matériau est incompressible ou quasi incompressible, on cherchera à imposer le fait que le troisième invariant I_3 soit unitaire, dans la mesure où :

$$I_3 = \det \mathbf{C} = \det (\mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F}) = J^2 \text{ avec } J = \det \mathbf{F} \quad [I.2]$$

Le jacobien J correspond alors à la variation locale de volume, considérée comme unitaire dans le cas d'un tissu incompressible. Il est alors courant d'introduire la décomposition $\mathbf{C} = J^{2/3} \bar{\mathbf{C}}$, de telle sorte que $\det \bar{\mathbf{C}} = 1$, qui permet de décomposer la densité ψ en une première partie ψ_{vol} correspondant à l'énergie élastique due à la variation de volume J , et une seconde partie $\bar{\psi}$ correspondant à la transformation isochore, de telle sorte que :

$$\psi(\mathbf{C}) = \psi_{vol}(J) + \bar{\psi}(\bar{\mathbf{C}}) \quad [I.3]$$

On pourra noter dans ce cas $\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_3$ les invariants de $\bar{\mathbf{C}}$. On notera au passage que cette hypothèse d'incompressibilité est en pratique rarement vérifiée lors des simulations en biomécanique des tissus mous, puisque l'incompressibilité parfaite pose des difficultés numériques. Les méthodes utilisées pour respecter cette condition peuvent mener néanmoins à des comportements tridimensionnels très hétérogènes, et parfois aberrants (Marino 2018). Dans le cas des tissus conjonctifs, qui sont fibreux et donc anisotropes, il est courant alors d'introduire des pseudo-invariants I_4, I_5, \dots, I_n relatifs à la direction

des fibres (Weiss *et al.* 1996 ; Holzapfel *et al.* 2000). Ces modèles formulent alors l'hypothèse forte de contributions indépendantes de la part des fibres et de la matrice, ce qui mène à décomposer ψ (ou $\bar{\psi}$) en deux parties distinctes :

$$\psi(\mathbf{C}) = v_{mat} \psi_{mat}(\mathbf{C}) + v_{fib} \psi_{fib}(\mathbf{C}) \text{ tel que } v_{mat} + v_{fib} = 1 \quad [I.4]$$

où v_{mat} et v_{fib} représentent les fractions volumiques de la matrice et des fibres respectivement. Il est également courant de considérer que la matrice (essentiellement aqueuse) correspond à une contribution purement isotrope du tissu, tandis que les fibres correspondent à une contribution anisotrope, de telle sorte que :

$$\psi(\mathbf{C}) = \psi_{iso}(\mathbf{C}) + \psi_{aniso}(\mathbf{C})$$

avec :

$$\psi_{iso}(\mathbf{C}) = v_{mat} \psi_{mat}(\mathbf{C}) \text{ et } \psi_{aniso}(\mathbf{C}) = v_{fib} \psi_{fib}(\mathbf{C}) \quad [I.5]$$

En utilisant ces notations homogénéisées, certains des principaux potentiels hyperélastiques ψ utilisés couramment pour la description des tissus vivants sont regroupés dans le tableau I.2.

Dans les cas précédents, le comportement élastique du tissu est modélisé au moyen du potentiel de déformation ψ . Or, comme rappelé ci-dessus, les tissus mous peuvent montrer également des comportements inélastiques, incluant visco-élasticité (en raison de la présence d'eau), croissance/remodelage (changements de forme et/ou de propriétés), plasticité (glissement entre les fibres de collagène), et endommagement (rupture des liaisons entre fibres et molécules de collagène). Ces deux derniers phénomènes interviennent principalement lorsque les tissus sont soumis à des chargements d'amplitudes supérieures à celles des chargements physiologiques. Afin d'intégrer le comportement inélastique des tissus mous dans la description de leur comportement, il est alors possible de décomposer la transformation \mathbf{F} en une partie élastique \mathbf{F}_e (décrite comme précédemment) et une partie inélastique \mathbf{F}_i , faisant intervenir des variables internes, et les quantités duales associées. Enfin, la prise en compte de la visco-élasticité par l'ajout d'une contribution visqueuse et dissipative au potentiel thermodynamique précédent peut être envisagée (voir (Pioletti *et al.* 1998 ; Vogel *et al.* 2017)). De même, seules des lois de comportement pour des tissus passifs sont ici présentées, c'est-à-dire sans activité musculaire, même si des lois similaires existent pour les tissus contractiles (Ohayon *et al.* 2017). Enfin, contrairement à d'autres domaines de l'ingénierie, on notera que les effets thermiques sont rarement pris en compte dans les lois de comportement consacrées aux tissus biologiques, dans la mesure où la température au sein du métabolisme subit rarement des variations importantes.

	Potentiel élastique	Informations
(Mooney 1940)	$\psi = C_1 (I_1 - 3) + C_2 (I_2 - 3)$	Modèle hyperélastique développé pour les matériaux caoutchoutiques
(Veronda et Westmann 1970)	$\psi = c_1 \left(e^{\beta(I_1-3)} - 1 \right) + c_2 (I_2 - 3) + g(I_3)$	Modèle exponentiel isotrope Initialement développé pour la peau
(Ogden et Hill 1972)	$\psi = \sum_{i=1}^N \frac{\alpha_i}{\mu_i} \left(\lambda_i^{\alpha_i} + \lambda_{II}^{\alpha_i} + \lambda_{III}^{\alpha_i} - 3 \right)$	Modèle hyperélastique développé pour les matériaux caoutchoutiques
(Weiss <i>et al.</i> 1996)	$\psi(\mathbf{C}) = \psi_{\text{vol}}(J) + \bar{\psi}(\bar{\mathbf{C}})$ $\bar{\psi} = C_1 (\bar{I}_1 - 3) + C_2 (\bar{I}_2 - 3) + C_3 \left(e^{(\bar{I}_4 - 1)} - \bar{I}_4 \right)$	Modèle exponentiel anisotrope Extension du modèle de Mooney-Rivlin
(Holzapfel <i>et al.</i> 2000) (Modèle HGO)	$\psi = \psi_{\text{vol}}(J) + \bar{\psi}_{\text{iso}} + \bar{\psi}_{\text{aniso}}$ $\bar{\psi}_{\text{iso}}(\bar{I}_1) = \mu (\bar{I}_1 - 3)$ $\bar{\psi}_{\text{aniso}} = \frac{k_1}{k_2} \times \left(e^{k_2 \left[(1-\kappa)(\bar{I}_1 - 3)^2 + \kappa(\bar{I}_4 - 1)^2 \right]} - 1 \right)$	Modèle exponentiel anisotrope pour un tissu comprenant une famille de fibres Initialement développé pour les artères
(Kroon et Holzapfel 2008)	$\bar{\psi}_{\text{aniso}} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{k_i}{8a} \exp \left\{ a \left[(\bar{I}_{4i} - 1)^2 \right] \right\} - 1 \right)$	Extension du modèle précédent pour i familles de fibres

Tableau I.2. Exemples de potentiels élastiques couramment utilisés pour modéliser le comportement de tissus vivants dans le cadre de l'hyperélasticité (paramètres du modèle en bleu)

1.2.2.3. Loi de comportement élastique linéaire

La loi de comportement élastique linéaire correspond à un cas particulier de la relation précédente, issue du choix d'un potentiel ψ permettant de linéariser la relation contrainte-déformation : dans ce cas, on cherche alors, en général, à définir le tenseur des modules d'élasticité \mathbf{C} (d'ordre 4), qui permet de lier la contrainte à la déformation. Il contient toutes les propriétés élastiques du milieu équivalent (on s'arrête ici au cas de la « théorie du premier gradient », même si de nombreux modèles plus complexes existent), qui peuvent être au nombre de 21 dans le cas très général (triclinique), et se réduisent à deux paramètres d'élasticité dans le cas où le milieu est considéré comme isotrope. Parmi ces deux paramètres, le module d'Young est le plus utilisé en raison de sa signification physique évidente (rigidité du matériau, mesuré à partir de la pente de la courbe contrainte-déformation lors d'un essai uni-axial) : des valeurs de module d'Young seront donc souvent données « en première approche » dans les différents chapitres qui suivront, même si leur définition est critiquable dans le cas d'un tissu mou au comportement fortement non-linéaire. La plupart des auteurs désignent alors le module d'Young comme le module tangent à l'origine pour de petites déformations.

1.2.3. Chargements et conditions aux limites

Pour de nombreuses applications, dont certaines ont été mentionnées ci-dessus, il est nécessaire de replacer un tissu biologique ou un implant dans le contexte physiologique dans lequel il est amené à exercer ses fonctions. En contraste avec les conditions aux limites couramment rencontrées dans différentes applications de l'ingénieur, la définition de ce contexte physiologique dans le domaine du vivant est un défi en soi, tant les conditions aux limites peuvent être complexes à déterminer. On peut alors identifier différents types d'approches, parmi lesquelles :

- le recours à des robots de simulation programmés pour reproduire une cinématique physiologique sur des échantillons cadavériques (Woo *et al.* 1999) : l'absence d'activité musculaire, les difficultés de conservation des tissus, et la fidélité de la cinématique imposée constituent des inconvénients de cette approche. Les échantillons disponibles sont, pour des raisons évidentes, essentiellement issus de patients âgés et sont sortis de leur contexte physiologique. L'activité musculaire peut être approchée par l'ajout de câbles en tension, ce qui représente cependant assez mal la cinétique complexe des actions musculaires en cours de mouvement ;

- l'implantation de jauges ou de capteurs *in vivo* dans des patients volontaires, qui est rare en raison des questions éthiques évidentes qui sont alors soulevées, et dont les résultats sont limités par le caractère très local de la mesure ;

- l'imagerie *in vivo* : l'utilisation de différentes modalités d'imagerie (IRM, échographie, tomographie) *in vivo* peut permettre de déterminer la cinématique de points d'intérêts

visibles. Un couplage avec une mesure de l'activité musculaire (EMG) en surface est également possible pour enrichir cette mesure. Cette approche est néanmoins limitée par le nombre et l'accessibilité de ces points d'intérêts ;

- **les méthodes de dynamique inverse** : le recours à des plateformes de force, couplé à des méthodes d'analyse du mouvement, permet de quantifier les efforts et/ou la cinématique au niveau d'une articulation éloignée des points de mesure, par une approche dite de *dynamique inverse* (Holder *et al.* 2020). Cette approche nécessite cependant de réaliser de nombreuses hypothèses (activités musculaires simplifiées, articulations parfaites, artefact de tissus mous, corps rigides, etc.) ;

- **l'instrumentation des gestes du praticien** : lorsque la mesure est difficile, les mains d'un praticien peuvent être équipées pendant un geste clinique habituel pour en déduire le comportement des tissus qui sont manipulés (Sandoz *et al.* 2011).

Aucune de ces approches n'est néanmoins dénuée de limitations. Lorsque l'environnement physiologique d'un tissu biologique doit être analysé afin de déterminer les conditions aux limites d'un modèle numérique, il est alors nécessaire d'associer plusieurs de ces approches en ayant conscience de leurs limites. Cela constitue une spécificité supplémentaire de la mécanique du vivant, en comparaison à d'autres domaines de l'ingénierie où l'environnement du système à étudier est généralement davantage maîtrisé.

1.2.4. Défis expérimentaux

1.2.4.1. Échelle macroscopique de l'organe : essais mécaniques

Comme il a été mentionné précédemment, les différents modèles qui peuvent être proposés dans le domaine de la mécanique du vivant doivent évidemment être alimentés et reposer sur des données expérimentales. Or, la mécanique du vivant diffère également, en ce sens, d'autres domaines de l'ingénierie, car l'expérimentateur en biomécanique est confronté à de nombreuses difficultés inhérentes à la nature des matériaux qu'il veut caractériser. Ces difficultés concernent plusieurs aspects :

- **conditions de l'essai** (température, humidité, composition de l'environnement fluide, etc.) : elles doivent imiter au plus près l'environnement physiologique du tissu. Cet environnement est le plus souvent difficile à définir et à reproduire, et peut impliquer le développement de dispositifs *ad hoc* permettant la circulation d'un milieu fluide (un exemple en figures I.1a et I.1b pour la caractérisation de l'os trabéculaire) ;

- dans le cas où l'on teste une structure (un organe complet) plutôt qu'un échantillon de matériau, il peut s'agir alors de reproduire au plus proche les **chargements réels** : un exemple de caractérisation *in vitro* d'un humérus humain pour plusieurs conditions aux limites est donné en figure I.1c. Une alternative consiste à tenter de caractériser un tissu *in vivo* comme illustré en figure I.1d, au moyen de méthodes de mesure non invasives ;

– **définition des géométries** : l'estimation empirique de la loi de comportement exige de suivre la géométrie des échantillons en cours d'essai. Pour des essais *in vitro*, le recours à un suivi vidéo (exemple en figure I.1.a) ou à des mesures par des capteurs de déplacement (exemple figure I.1.c) est généralement réalisé. Pour des essais *in vivo*, en revanche, la définition des géométries (évolution de la longueur et des sections transverses) est plus complexe : des acquisitions non invasives peuvent alors être imaginées en parallèle de l'essai (exemple en figure I.1.d) ;

– **préhension de l'échantillon** : les essais de compression, comme celui illustré en figure I.1.a, ainsi que les essais de flexions courants pour la caractérisation de l'os, permettent de solliciter l'échantillon par simple contact avec des surfaces rigides. En revanche, lorsqu'il s'agit d'imposer d'autres types de sollicitations ou de faire varier la position de l'échantillon, comme illustré en figure I.1.c, la question du moyen de préhension se pose. Il s'agit en effet, dans ce cas, de maintenir l'échantillon en évitant tout glissement, mais sans l'endommager (Jiang *et al.* 2020). Ce maintien peut être réalisé en noyant ses extrémités dans des blocs de polymère (Laurent *et al.* 2016) au moyen de mors cryogéniques (Wieloch *et al.* 2004), ou encore en utilisant des mors montrant des géométries spécifiques (Jiang *et al.* 2020) ;

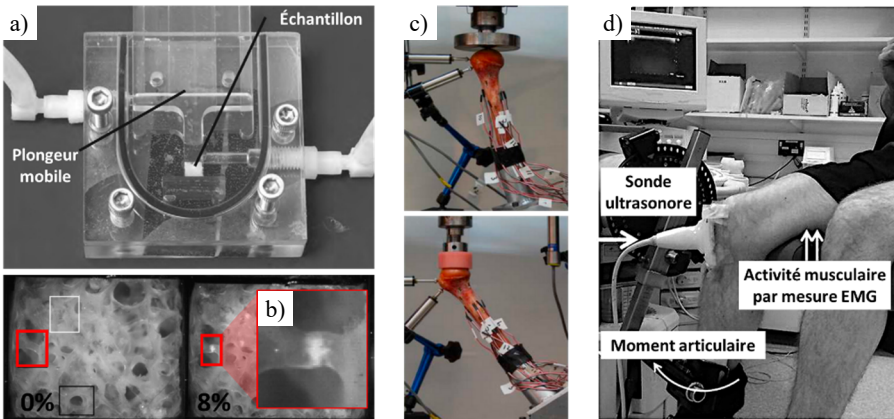


Figure I.1. Exemples de méthodes de caractérisation du comportement macroscopique de tissus vivants

COMMENTAIRE SUR LA FIGURE I.1.– a) Test de compression sur un échantillon d'os trabéculaire en conditions physiologiques, permettant de mettre notamment en exergue le phénomène de blanchiment localisé. b) Lié à l'endommagement du matériau (adapté de (Turner *et al.* 2007)). c) Essais mécaniques *ex vivo* de compression sur humérus pour différents types de chargements, avec mesure de déplacements et de déformations (adapté de (Dahan *et al.* 2016)). d) Caractérisation *in vivo* du tendon patellaire à partir

des mesures du moment articulaire, de l'activité musculaire associée et de la cinématique (adapté de (O'Brien et al. 2010)).

- **conditions de conservation** : lorsqu'il s'agit de caractériser des tissus *in vitro*, les prélèvements sont rarement réalisés juste avant à l'essai. Il s'agit alors de prendre garde aux conditions de conservation des échantillons (congélation, cryogénéisation, maintien dans des bains de solution saline) pour lesquelles il n'existe pas de réel consensus, malgré les effets avérés sur la réponse des tissus mous (Caro-Bretelle *et al.* 2015) ;

- **préconditionnement** : en raison du caractère souvent visqueux des tissus vivants, les mesures de propriétés sont en général réalisées après un cycle de chargements (Cheng *et al.* 2009), dont les caractéristiques ne font pas consensus dans la littérature. En raison du caractère fortement non-linéaire et convexe de la courbe contrainte-déformation pour la plupart des tissus mous, la mise sous tension initiale de l'échantillon peut facilement rendre invisible une partie de la courbe de réponse et rendre difficile la comparaison entre les études ;

- **hétérogénéité des déformations** : la définition d'une relation contrainte-déformation locale à partir d'un essai mené à l'échelle globale implique de faire l'hypothèse de l'uniformité des champs de déformation au sein de l'échantillon. Or, comme on l'a vu précédemment, les tissus biologiques présentent souvent des hétérogénéités dans leur microstructure. Ainsi, même pour un échantillon aux dimensions extérieures maîtrisées (exemple en figure I.1a), cette hypothèse peut largement fausser les résultats en ce qui concerne l'identification d'une loi de comportement. Il est alors possible d'avoir recours à des méthodes de mesure de champs, qui font l'objet de la section I.2.4.2.

I.2.4.2. Échelle locale de la microstructure : mesure de champs

Lors de la réalisation d'un essai mécanique en vue de caractériser la loi de comportement d'un matériau, il s'agit d'imposer un essai macroscopique permettant de tirer des conclusions microscopiques : il est néanmoins évident que les champs mécaniques sont rarement homogènes dans le cas des tissus biologiques. Ces hétérogénéités permettent de livrer des informations sur des propriétés locales des tissus, et peuvent être mises en exergue au moyen de mesures locales : c'est l'un des objectifs de la mesure de champs, et plus précisément de la *corrélation d'images numériques* (ou DIC, pour *digital image correlation*). Cette méthode permet, à partir d'une suite d'images montrant des motifs facilement identifiables, de déterminer le champ de déplacement (et donc le champ de déformation) de manière locale. Le lecteur intéressé par la méthode pourra facilement s'orienter vers des revues de littérature dédiées (Hild et Roux 2006 ; Pan *et al.* 2009). Les avantages de la DIC sont nombreux : elle nécessite très peu de préparation de l'échantillon, est valable quelle que soit la taille de l'échantillon, y compris pour de grandes déformations, et permet une mesure sans contact (Palanca *et al.* 2016). Elle ne permet néanmoins pas de mesure en temps réel, et nécessite de pouvoir observer un motif identifiable avec un fort contraste. Pour qu'un tel motif existe, l'ajout d'un « mouchetis » en

surface de l'échantillon constitue la méthode classique pour un essai *in vitro* à des échelles macroscopiques, qui peut être obtenu par couches de peinture successives ou en teintant localement le tissu par des marqueurs.

Il est intéressant de souligner également que des méthodes ont été proposées pour éviter cette étape d'ajout d'un mouchetis en surface de l'échantillon : par exemple, les motifs naturellement visibles au sein du tissu, en raison du marquage des noyaux cellulaires (Screen *et al.* 2004) (figures I.2a et I.2b) ou en raison des sites d'insertion des poils de la peau (Allain *et al.* 2019), peuvent constituer des motifs suffisamment identifiables. Enfin, en l'absence de tels motifs naturellement identifiables, il est possible d'utiliser avantagusement le phénomène de photoblanchiment associé à la microscopie par fluorescence pour tracer des motifs à très petite échelle, et permettre ainsi de caractériser très localement l'hétérogénéité des déformations (Cheng et Screen 2007) (figures I.2c et I.2d). Cette dernière méthode a notamment permis de mettre en exergue que la déformation locale à l'échelle des fibres de collagène pouvait être bien inférieure à la déformation imposée à l'échelle macroscopique, ce qui pourrait s'expliquer par des glissements importants entre les fibres de collagène lors de la déformation.

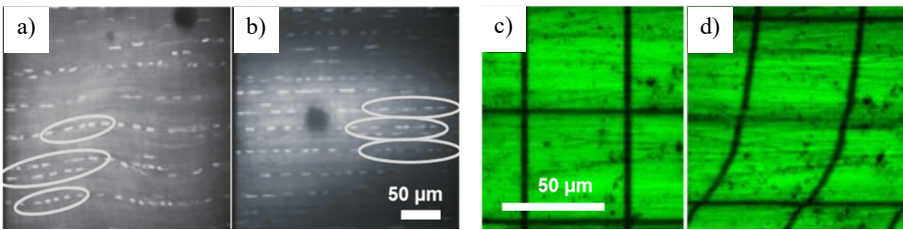


Figure I.2. a) et b) Suivi du déplacement des noyaux cellulaires à partir d'imageries confocales, avant (a) et après (b) l'application d'une déformation axiale de 6 % (Screen *et al.* 2004). c) et d) Utilisation d'une grille obtenue par photoblanchiment pour calculer la carte de déformation, avant (c) et après (d) l'application d'une déformation axiale de 6 % (Cheng et Screen 2007).

La méthode de corrélation d'images a été initialement développée en 2D (2D-DIC), tandis que les échantillons sont la plupart du temps en 3D. Les déplacements hors plan de l'échantillon peuvent donc introduire une erreur affectant la qualité de la mesure. En appliquant la méthode simultanément avec plusieurs caméras, il est possible d'avoir une information 3D (3D-DIC), mais en surface, au moyen de ce qu'on appelle la « stéréo-corrélation » (les exemples récents sont nombreux dans la littérature pour des caractérisations *in vitro* (Ruspi *et al.* 2018) ou même *in vivo* (Soltani *et al.* 2018)). Une telle méthode reste néanmoins limitée à une mesure en surface. De façon alternative, des méthodes de corrélation d'images volumiques (DVC, pour *digital volume correlation*) ont

été récemment mises au point, et permettent la caractérisation du champ de déplacements en 3D à partir d'un volume d'images (Hussein *et al.* 2012 ; Buljac *et al.* 2018).

I.3. Éléments de mécanobiologie

Les tissus vivants, comme leur nom l'indique, diffèrent de la plupart des matériaux communs de l'ingénieur, en ce sens que les cellules qui les constituent vont amener leur composition, leur microstructure, et donc leur comportement mécanique à évoluer dans le temps et en réponse à différents environnements. Il a largement été documenté que la réponse des cellules est fortement dépendante de leur environnement mécanique, à commencer par les simples propriétés élastiques de leur substrat (Discher *et al.* 2005 ; Engler *et al.* 2006) (figures I.3a et I.3b). De plus, les cellules présentes dans les tissus vivants sont constamment soumises à des *stimuli* mécaniques qui peuvent être la conséquence de chargements externes, du mouvement d'une articulation ou d'un organe, ou encore de l'écoulement de fluides au sein des tissus. Leur comportement dépend fortement de ces *stimuli* : cela constitue un vaste champ d'investigation, regroupé sous le terme de **mécanobiologie**, et dont une description détaillée dépasse le cadre de cet ouvrage. Le lecteur intéressé pourra se référer aux très nombreuses revues de littérature à ce sujet (voir (Janmey *et al.* 2009 ; Jiang *et al.* 2009 ; Guo *et al.* 2013 ; Guilak *et al.* 2014 ; Vining et Mooney 2017 ; Mohammed *et al.* 2019)). Ce processus permet aux tissus de s'adapter à leur fonction mécanique, par le biais de phénomènes regroupés sous le terme de **mécanotransduction** (Ingber 2006 ; Chen 2008 ; Goldmann 2012).

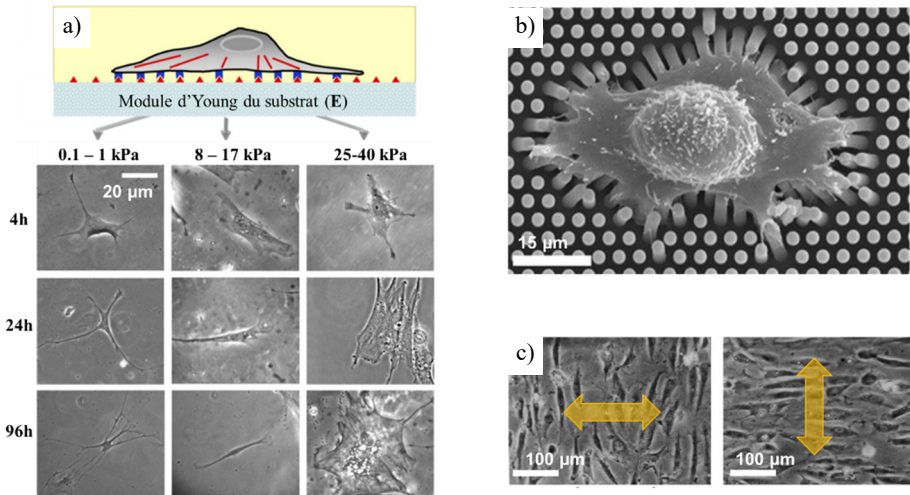


Figure I.3. Illustrations de quelques-uns des phénomènes regroupés sous le terme de mécanobiologie

COMMENTAIRE SUR LA FIGURE I.3.— *a) Les cellules souches mésenchymateuses sont sensibles aux propriétés élastiques de leur substrat (adapté de (Engler et al. 2006)). b) Exemples de forces d'adhésion exercées par une cellule sur un support constitué de « micropiliers » (Trichet et al. 2012). c) Les cellules s'orientent en fonction de la direction des sollicitations qui sont appliquées aux substrats (Wang et al. 2001).*

L'environnement mécanique local influence notamment la direction de migration des cellules (Wang *et al.* 2001 ; Rieber *et al.* 2007) (figure I.3c), la quantité et la composition de matrice extracellulaire (Altman *et al.* 2001), la prolifération (Webb *et al.* 2006), ou encore la différenciation cellulaire. Ce dernier point a mené à la proposition de nombreux modèles dits de **mécanorégulation** (voir (Prendergast *et al.* 1997 ; Lacroix et Prendergast 2002 ; Isaksson *et al.* 2006a, 2006b ; Isaksson 2012)). Depuis lors, de nombreux modèles de mécanorégulation ont été proposés et comparés, notamment pour la régénération osseuse (Isaksson *et al.* 2006b ; Isaksson 2012). Au sein de ces modèles, différents *stimuli* mécaniques sont considérés (seuls ou de façon combinée), concernant notamment le cisaillement en surface dû à la phase fluide, la déformation du substrat, ou encore la pression hydrostatique. Les modèles de mécanorégulation proposés peuvent être ensuite utilisés dans des simulations numériques dans le but de comparer l'évolution de plusieurs implants, ou encore les mécanismes qui sous-tendent certaines pathologies dégénératives. À titre illustratif, le chapitre 8 de cet ouvrage s'intéressera tout particulièrement aux éléments de mécanobiologie et de mécanorégulation inhérents aux tissus cardiovasculaires.

I.4. Bibliographie

- Allain, J.-M., Lynch, B., Schanne-Klein, M.-C. (2019). Multiscale Characterisation of Skin Mechanics Through In Situ Imaging. Dans *Skin Biophysics: From Experimental Characterisation to Advanced Modelling*, Limbert, G. (dir.) Springer, Berlin, 235–263.
- Altman, G.H., Horan, R.L., Martin, I., Farhadi, J., Stark, P.R.H., Volloch, V., Richmond, J.C., Vunjak-Novakovic, G., Kaplan, D.L. (2001). Cell differentiation by mechanical stress. *Faseb Journal*, 15(14), 270.
- Brieu, M., Chantreau, P., Gillibert, J., de Landsheere, L., Lecomte, P., Cosson, M. (2016). A nonlinear-elastic constitutive model for soft connective tissue based on a histologic description: Application to female pelvic soft tissue. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 58, 65–74.
- Buljac, A., Jailin, C., Mendoza, A., Neggers, J., Taillandier-Thomas, T., Bouterf, A., Smaniotta, B., Hild, F., Roux, S. (2018). Digital Volume Correlation: Review of Progress and Challenges. *Experimental Mechanics*, 58(5), 661–708.

- Caro-Bretelle, A.S., Gountsop, P.N., Ienny, P., Leger, R., Corn, S., Bazin, I., Bretelle, F. (2015). Effect of sample preservation on stress softening and permanent set of porcine skin. *Journal of Biomechanics*, 48(12), 3135–3141.
- Chagnon, G., Ohayon, J., Martiel, J.-L., Favier, D. (2017). Hyperelasticity Modeling for Incompressible Passive Biological Tissues. Dans *Biomechanics of Living Organs*, Payan, Y., Ohayon, J. (dir.). Academic Press, Cambridge, 3–30.
- Chen, C.S. (2008). Mechanotransduction – a field pulling together?. *Journal of Cell Science*, 121(20), 3285–3292.
- Cheng, S., Clarke, E.C., Bilston, L.E. (2009). The effects of preconditioning strain on measured tissue properties. *Journal of Biomechanics*, 42(9), 1360–1362.
- Cheng, V.W.T., Screen, H.R.C. (2007). The micro-structural strain response of tendon. *Journal of Materials Science*, 42(21), 8957–8965.
- Chernak, L.A., Thelen, D.G. (2012). Tendon motion and strain patterns evaluated with two-dimensional ultrasound elastography. *Journal of biomechanics*, 45(15), 2618–2623.
- Crespo, J., Latorre, M., Montáns, F.J. (2017). WYPIWYG hyperelasticity for isotropic, compressible materials. *Computational Mechanics*, 59(1), 73–92.
- Dahan, G., Trabelsi, N., Safran, O., Yosibash, Z. (2016). Verified and validated finite element analyses of humeri. *Journal of Biomechanics*, 49(7), 1094–1102.
- Discher, D.E., Janmey, P., Wang, Y. (2005). Tissue Cells Feel and Respond to the Stiffness of Their Substrate. *Science*, 310(5751), 1139–1143.
- Eggersmann, R., Kirchdoerfer, T., Reese, S., Stainier, L., Ortiz, M. (2019). Model-Free Data-Driven inelasticity. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 350, 81–99.
- Engler, A.J., Sen, S., Sweeney, H.L., Discher, D.E. (2006). Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 126(4), 677–689.
- Goldmann, W.H. (2012). Mechanotransduction in cells. *Cell Biology International*, 36(6), 567–570.
- Goulam Houssen, Y., Gusachenko, I., Schanne-Klein, M.-C., Allain, J.-M. (2011). Monitoring micrometer-scale collagen organization in rat-tail tendon upon mechanical strain using second harmonic microscopy. *Journal of Biomechanics*, 44(11), 2047–2052.
- Guilak, F., Butler, D.L., Goldstein, S.A., Baaijens, F.P.T. (2014). Biomechanics and mechanobiology in functional tissue engineering. *Journal of Biomechanics*, 47(9), 1933–1940.

- Guo, C.-L., Harris, N.C., Wijeratne, S.S., Frey, E.W., Kiang, C.-H. (2013). Multiscale mechanobiology: mechanics at the molecular, cellular, and tissue levels. *Cell & Bioscience*, 3(1), 25.
- Henderson, R.C., Lark, R.K., Newman, J.E., Kecskemethy, H., Fung, E.B., Renner, J.B., Harcke, H.T. (2002). Pediatric Reference Data for Dual X-Ray Absorptiometric Measures of Normal Bone Density in the Distal Femur. *American Journal of Roentgenology*, 178(2), 439–443.
- Heveran, C.M., Schurman, C.A., Acevedo, C., Livingston, E.W., Howe, D., Schaible, E.G., Hunt, H.B., Rauff, A., Donnelly, E., Carpenter, R.D., Levi, M., Lau, A.G., Bateman, T.A., Alliston, T., King, K.B., Ferguson, V.L. (2019). Chronic kidney disease and aging differentially diminish bone material and microarchitecture in C57Bl/6 mice. *Bone*, 127, 91–103.
- Hild, F., Roux, S. (2006). Digital Image Correlation: from Displacement Measurement to Identification of Elastic Properties – a Review. *Strain*, 42(2), 69–80.
- Holder, J., Trinler, U., Meurer, A., Stief, F. (2020). A Systematic Review of the Associations Between Inverse Dynamics and Musculoskeletal Modeling to Investigate Joint Loading in a Clinical Environment. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8.
- Holzappel, G.A., Gasser, T.C., Ogden, R.W. (2000). A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, 61(1), 1–48.
- Hussein, A.I., Barbone, P.E., Morgan, E.F. (2012). Digital Volume Correlation for Study of the Mechanics of Whole Bones. *Procedia IUTAM*, 4, 116–125.
- Ingber, D.E. (2006). Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *The FASEB Journal*, 20(7), 811–827.
- Isaksson, H. (2012). Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration. *Mechanics Research Communications*, 42, 22–31.
- Isaksson, H., van Donkelaar, C.C., Huiskes, R., Ito, K. (2006a). Corroboration of mechanoregulatory algorithms for tissue differentiation during fracture healing: comparison with in vivo results. *Journal of Orthopaedic Research*, 24(5), 898–907.
- Isaksson, H., Wilson, W., van Donkelaar, C.C., Huiskes, R., Ito, K. (2006b). Comparison of biophysical stimuli for mechano-regulation of tissue differentiation during fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 39(8), 1507–1516.
- Janmey, P.A., Winer, J.P., Murray, M.E., Wen, Q. (2009). The hard life of soft cells. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 66(8), 597–605.

- Jiang, M., Lawson, Z.T., Erel, V., Pervere, S., Nan, T., Robbins, A.B., Feed, A.D., Moreno, M.R. (2020). Clamping soft biologic tissues for uniaxial tensile testing: A brief survey of current methods and development of a novel clamping mechanism. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 103, 103503.
- Jiang, X., Austin, P.F., Niederhoff, R.A., Manson, S.R., Riehm, J.J., Cook, B.L., Pengue, G., Chitaley, K., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Weintraub, S.J. (2009). Mechano-regulation of Proliferation. *Molecular and Cellular Biology*, 29(18), 5104–5114.
- Kirchdoerfer, T., Ortiz, M. (2016). Data-driven computational mechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 304, 81–101.
- Kroon, M., Holzapfel, G.A. (2008). A new constitutive model for multi-layered collagenous tissues. *Journal of Biomechanics*, 41(12), 2766–2771.
- Lacroix, D., Prendergast, P.J. (2002). A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading. *Journal of Biomechanics*, 35(9), 1163–1171.
- Latorre, M., Montáns, F.J. (2013). Extension of the Sussman–Bathe spline-based hyperelastic model to incompressible transversely isotropic materials. *Computers & Structures*, 122, 13–26.
- Latorre, M., Montáns, F.J. (2014). What-You-Prescribe-Is-What-You-Get orthotropic hyperelasticity. *Computational Mechanics*, 53(6), 1279–1298.
- Latorre, M., Montáns, F.J. (2020). Experimental data reduction for hyperelasticity. *Computers & Structures*, 232, 105919.
- Laurent, C., Böhme, B., Mengoni, M., d’Otreppe, V., Balligand, M., Ponthot, J.-P. (2016). Prediction of the mechanical response of canine humerus to three-point bending using subject-specific finite element modelling. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 230(7), 639–649.
- Liu, X., Laurent, C., Du, Q., Targa, L., Cauchois, G., Chen, Y., Wang, X., de Isla, N. (2018). Mesenchymal stem cell interacted with PLCL braided scaffold coated with poly-L-lysine/hyaluronic acid for ligament tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(12), 3042–3052.
- Maceri, F., Marino, M., Vairo, G. (2010). A unified multiscale mechanical model for soft collagenous tissues with regular fiber arrangement. *Journal of Biomechanics*, 43(2), 355–363.
- Marino, M. (2018). Constitutive Modeling of Soft Tissues. Dans *Encyclopedia of Biomedical Engineering: Biomechanics*, Narayan, R. (dir.). Elsevier, Amsterdam, 81–110.

- Mohammed, D., Versaevel, M., Bruyère, C., Alaimo, L., Luciano, M., Vercruyssen, E., Procès, A., Gabriele, S. (2019). Innovative Tools for Mechanobiology: Unraveling Outside-In and Inside-Out Mechanotransduction. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 162.
- Mooney, M. (1940). A Theory of Large Elastic Deformation. *Journal of Applied Physics*, 11(9), 582–592.
- O'Brien, T.D., Reeves, N.D., Baltzopoulos, V., Jones, D.A., Maganaris, C.N. (2010). Mechanical properties of the patellar tendon in adults and children. *Journal of Biomechanics*, 43(6), 1190–1195.
- Ogden, R.W., Hill, R. (1972). Large deformation isotropic elasticity – on the correlation of theory and experiment for incompressible rubberlike solids. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences*, 326(1567), 565–584.
- Ohayon, J., Ambrosi, D., Martiel, J.-L. (2017). Hyperelastic Models for Contractile Tissues: Application to Cardiovascular Mechanics. Dans *Biomechanics of Living Organs*, Payan, Y., Ohayon, J. (dir.). Academic Press, Cambridge, 31–58.
- Palanca, M., Tozzi, G., Cristofolini, L. (2016). The use of digital image correlation in the biomechanical area: a review. *International Biomechanics*, 3(1), 1–21.
- Pan, B., Qian, K., Xie, H., Asundi, A. (2009). Two-dimensional digital image correlation for in-plane displacement and strain measurement: a review. *Measurement Science and Technology*, 20(6), 062001.
- Payan, Y., Ohayon, J. (2017). *Biomechanics of Living Organs*. Academic Press, Cambridge.
- Pioletti, D.P., Rakotomanana, L.R., Benvenuti, J.-F., Leyvraz, P.-F. (1998). Viscoelastic constitutive law in large deformations: application to human knee ligaments and tendons. *Journal of Biomechanics*, 31(8), 753–757.
- Prendergast, P.J., Huiskes, R., Søballe, K. (1997). Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Journal of Biomechanics*, 30(6), 539–548.
- Raeber, G.P., Lutolf, M.P., Hubbell, J.A. (2007). Fibroblasts preferentially migrate in the direction of principal strain. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 7(3), 215–225.
- Raspanti, M., Congiu, T., Guizzardi, S. (2002). Structural Aspects of the Extracellular Matrix of the Tendon: An Atomic Force and Scanning Electron Microscopy Study. *Archives of Histology and Cytology*, 65(1), 37–43.
- Romero, X., Latorre, M., Montáns, F.J. (2017). Determination of the WYPiWYG strain energy density of skin through finite element analysis of the experiments on circular specimens. *Finite Elements in Analysis and Design*, 134, 1–15.

- Ruspi, M.L., Palanca, M., Faldini, C., Cristofolini, L. (2018). Full-field in vitro investigation of hard and soft tissue strain in the spine by means of Digital Image Correlation. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 7(4), 538–545.
- Sandoz, B., Vajda, E., Alonzo, F., Bruyère, K., Bermond, F. (2011). The mechanics of the in vivo infant and toddler trunk during respiratory physiotherapy. *Clinical Biomechanics*, 26(6), 535–542.
- Screen, H.R.C., Bader, D.L., Lee, D.A., Shelton, J.C. (2004). Local Strain Measurement within Tendon. *Strain*, 40(4), 157–163.
- Singh, S., Bray, T.J.P., Hall-Craggs, M.A. (2018). Quantifying bone structure, micro-architecture, and pathophysiology with MRI. *Clinical Radiology*, 73(3), 221–230.
- Soltani, A., Lahti, J., Järvelä, K., Curtze, S., Laurikka, J., Hokka, M., Kuokkala, V.-T. (2018). An Optical Method for the In-Vivo Characterization of the Biomechanical Response of the Right Ventricle. *Scientific Reports*, 8(1), 6831.
- Turner, P.J., Erickson, B., Jungmann, R., Schriock, Z., Weaver, J.C., Fantner, G.E., Schitter, G., Morse, D.E., Hansma, P.K. (2007). High-speed photography of compressed human trabecular bone correlates whitening to microscopic damage. *Engineering Fracture Mechanics*, 74(12), 1928–1941.
- Trichet, L., Digabel, J.L., Hawkins, R.J., Vedula, S.R.K., Gupta, M., Ribault, C., Hersen, P., Voituriez, R., Ladoux, B. (2012). Evidence of a large-scale mechanosensing mechanism for cellular adaptation to substrate stiffness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(18), 6933–6938.
- Veronda, D.R., Westmann, R.A. (1970). Mechanical characterization of skin – Finite deformations. *Journal of Biomechanics*, 3(1), 111–124.
- Vining, K.H., Mooney, D.J. (2017). Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(12), 728–742.
- Vogel, A., Rakotomanana, L., Pioletti, D.P. (2017). Viscohyperelastic Strain Energy Function. Dans *Biomechanics of Living Organs*, Payan, Y., Ohayon, J. (dir.). Translational Epigenetics. Academic Press, Oxford, 59–78.
- Volokh, K. (2016). *Mechanics of Soft Materials*. Springer Singapore.
- Wang, J.H.-C., Goldschmidt-Clermont, P., Wille, J., Yin, F.C.-P. (2001). Specificity of endothelial cell reorientation in response to cyclic mechanical stretching. *Journal of Biomechanics*, 34(12), 1563–1572.
- Webb, K., Hitchcock, R.W., Smeal, R.M., Li, W., Gray, S.D., Tresco, P.A. (2006). Cyclic strain increases fibroblast proliferation, matrix accumulation, and elastic modulus of fibroblast-seeded polyurethane constructs. *Journal of Biomechanics*, 39(6), 1136–1144.

- Weiss, J.A., Maker, B.N., Govindjee, S. (1996). Finite element implementation of incompressible, transversely isotropic hyperelasticity. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 135(1), 107–128.
- Wieloch, P., Buchmann, G., Roth, W., Rickert, M. (2004). A cryo-jaw designed for in vitro tensile testing of the healing Achilles tendons in rats. *Journal of Biomechanics*, 37(11), 1719–1722.
- Winterhalder, M.J., Zumbusch, A. (2015). Beyond the borders – Biomedical applications of non-linear Raman microscopy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 89, 135–144.
- Woo, S.L., Debski, R.E., Withrow, J.D., Janashek, M.A. (1999). Biomechanics of knee ligaments. *The American Journal of Sports Medicine*, 27(4), 533–543.