



HAL
open science

Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose : contribution à l'étude des contraintes résiduelles

Nicolas Mesnier

► **To cite this version:**

Nicolas Mesnier. Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose : contribution à l'étude des contraintes résiduelles. Autre. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENI031 . tel-00619289

HAL Id: tel-00619289

<https://theses.hal.science/tel-00619289>

Submitted on 6 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : Matériaux, **Mécanique**, Génie Civil, Electrochimie

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par:

Nicolas MESNIER

Thèse dirigée par **Jacques OHAYON**

préparée au sein du laboratoire TIMC-IMAG/équipe DyCTiM
dans le cadre de l'école doctorale Ingénierie, Matériaux, Mécanique,
Environnement, Énergétique, Procédés, Production

Biomécanique de la Croissance de la Plaque d'Athérosclérose : Contribution à l'Étude des Contraintes Résiduelles

Thèse soutenue publiquement le 22 juin 2011,
devant le jury composé de :

M. Guy CLOUTIER

Professeur, Université de Montréal, Examineur

M. Jean-Marie CROLET

Professeur, Université de Franche-Comté, Rapporteur

M. Denis FAVIER

Professeur, Université de Grenoble 1, Examineur

M. Gérard FINET

Professeur, Université de Lyon 1, Examineur

M. Gérard MAUGIN

Directeur de Recherche CNRS, Université Paris 6, Examineur

M. Christian ODDOU

Professeur, Université Paris 12, Président du jury

M. Jacques OHAYON

Professeur, Université de Savoie, Directeur de thèse

M. Lalaonirina RAKOTOMANANA

Professeur, Université de Rennes 1, Rapporteur



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : Matériaux, **Mécanique**, Génie Civil, Électrochimie

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par:

Nicolas MESNIER

Thèse dirigée par le professeur Jacques OHAYON
préparée au sein du laboratoire TIMC-IMAG/équipe DyCTiM
dans le cadre de l'école doctorale Ingénierie, Matériaux, Mécanique,
Environnement, Énergétique, Procédés, Production

Biomécanique de la Croissance de la Plaque d'Athérosclérose : Contribution à l'Étude des Contraintes Résiduelles

Thèse soutenue publiquement le 22 juin 2011,
devant le jury composé de :

- M. Guy CLOUTIER
Professeur, Université de Montréal, Examineur
- M. Jean-Marie CROLET
Professeur, Université de Franche-Comté, Rapporteur
- M. Denis FAVIER
Professeur, Université de Grenoble 1, Examineur
- M. Gérard FINET
Professeur, Université de Lyon 1, Examineur
- M. Gérard MAUGIN
Directeur de Recherche CNRS, Université Paris 6, Examineur
- M. Christian ODDOU
Professeur, Université Paris 12, Président du jury
- M. Jacques OHAYON
Professeur, Université de Savoie, Directeur de thèse
- M. Lalaonirina RAKOTOMANANA
Professeur, Université de Rennes 1, Rapporteur

*If we knew what we were doing,
it wouldn't be called research.*

– Albert Einstein

Remerciements

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit de thèse ont été réalisés entre septembre 2007 et juin 2011 au laboratoire TIMC-IMAG (Grenoble) et plus spécifiquement dans l'équipe DynaCell, devenue DyCTiM, animée par Philippe Tracqui. Ces travaux ont en partie été possible grâce au financement d'une allocation spéciale pour Normalien attribuée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche qui est ici vivement remercié. Les quelques lignes qui suivent ont pour simple objectif de témoigner ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé à cette aventure, que je qualifierais, selon le joli mot de Jean-Claude Bône, de « jubilatoire ».

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur Jacques Ohayon pour m'avoir accueilli, accompagné et guidé dans cette recherche dans le monde de la plaque d'athérosclérose. Jacques, tes sujets sont passionnants et soulèvent de nombreuses et belles questions scientifiques. Je suis heureux d'avoir contribué à l'une d'elles. Ton enthousiasme, ta confiance et ton soutien indéfectibles ont été des piliers dans cette entreprise et je tiens à t'en remercier chaleureusement.

En second lieu, je tiens à remercier les professeurs Jean-Marie Crolet et Lalaonirina Rakotomanana d'avoir accepté de rapporter cette thèse. L'intérêt porté à ce travail me touche beaucoup et les remarques et questions émanant de vos rapports sont précieuses. Je souhaite également remercier le professeur Christian Oddou d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse et les professeurs Guy Cloutier, Denis Favier, Gérard Finet et Gérard Maugin de m'avoir fait l'honneur d'être examinateurs de cette thèse. Vos remarques, questions et suggestions ont animé une discussion des plus intéressantes lors de la soutenance de cette thèse et ont par là-même éclairé de nombreuses pistes de recherches futures que je ne manquerai pas d'aborder.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes qui ont pu contribuer à rendre mes conditions de travail excellentes, tant sur le plan scientifique qu'humain. Tout d'abord à Angélique Stéphanou et Simon Le Floc'h, mes deux co-bureau des dernières heures, pour leur soutien, leur point de vue, leur disponibilité et nos discussions qui ont assurément enrichi et guidé ma recherche ; à Philippe Tracqui, notre chef d'équipe, pour sa hauteur de point de vue et ses conseils ; à Alain Kamgoué, mon co-bureau des premiers temps, pour son humour et son humilité ; à tous les membres de l'équipe DyCTiM – Arnold Fer-

tin, Françoise Giroud, Gabrielle Michalowicz, Malika Hamel, Marie-Paule Montmasson, Redha Heus, Pierre-Simon Jouk et Yves Usson – avec qui nous avons beaucoup échangé, particulièrement lors de notre séminaire hebdomadaire ; à Paulette Souillard, notre super secrétaire, pour sa disponibilité et sa gentillesse ; aux stagiaires successifs, Julie Hermant, Céline Franco et Marga Pons, avec qui j’ai partagé bien plus que notre lieu de travail et aux nouvelles recrues Adeline Bouvier, Anne-Cécile Lesart, Flavien Delaval et Paul-Audain Derosiers à qui j’adresse mes plus sincères encouragements. Je tiens également à remercier l’équipe système du labo avec qui nous avons su (dé)jouer quelques tours astucieux à des fins de calcul scientifique et plus particulièrement Nouredinne Laieb et Olivier Pédano. Enfin, un grand merci aux différents membres du laboratoire pour cette ambiance fraternelle et nos belles discussions de couloir.

À ce stade, je souhaite adresser mes plus sincères remerciements au professeur Gérard Maugin pour le temps qu’il m’a consacré lors de mes visites à l’IJLRA. J’ai beaucoup appris au travers de nos différentes discussions et vos remarques ont très largement éclairé mes réflexions et guidé mon travail théorique. Votre rencontre a été un élément déterminant de cette période doctorale et je vous considère volontiers comme un maître. Je tiens aussi à remercier le professeur Marcelo Epstein, pour sa disponibilité et sa patience dans la transmission (à distance) des concepts les plus avancés de mécanique géométrique.

Avant d’aborder le volet moins scientifique de mes remerciements, je ne saurais oublier de rendre hommage à mes anciens professeurs qui ont su me transmettre leur amour de la *mécanique* et plus particulièrement Jean-Michel Bergheau, pour m’avoir fait découvrir la mécanique des milieux continus ; Corentin Kerzreho, pour la prépa agreg ; Georges Dumont, le seul professeur que je connaisse à mimer les équations. Merci aussi à mes collègues enseignants de l’ENSE³ avec qui je me suis initié à la transmission de la mécanique ces trois dernières années.

Enfin, je souhaite remercier de tout coeur ma famille et mes amis pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ce travail. Merci à Catherine, Froggy, Marion et Seb pour leur travail de relecture. Merci à Choop’s, support indéniable de cette recherche et co-auteur invisible de ce manuscrit. Une partie de cette thèse te revient naturellement et le souligner ici me permet de le GRAVER SUR CE MANUSCRIT.

Nicolas Mesnier
Grenoble, juin 2011

Résumé

Ce travail de thèse a pour ambition d'apporter des éléments de compréhension du rôle des contraintes résiduelles au sein des plaques d'athérosclérose. Il s'inscrit dans un programme de recherche qui vise à développer de nouveaux outils favorisant l'aide au diagnostic de patients atteints de cette maladie cardiovasculaire. Suivant les évolutions majeures de ces dernières années, la première partie de ce travail présente une vision contemporaine de la maladie d'athérosclérose et des nombreux enjeux de modélisation mécanique auxquels la compréhension de la maladie et son diagnostic font appel. Nous faisons émerger un manque certain quant au rôle des contraintes résiduelles dans cette maladie. Les contraintes résiduelles sont un marqueur naturel du développement des tissus. La deuxième partie de ce travail aborde leur quantification expérimentale au sein des artères saines et pathologiques de souris. De façon intéressante nous montrons leur importance et la nécessité de les prendre en compte pour avoir une image raisonnable de l'état de contraintes des artères en conditions physiologiques. Ces résultats originaux n'ont toutefois pas permis d'établir de corrélation avec l'intensité du processus inflammatoire au sein des plaques. Enfin, la dernière partie de ce travail aborde la modélisation du développement des contraintes résiduelles. Un effort de description de la structure géométrique des corps avec des contraintes résiduelles a été fait afin de faire émerger de nouveaux outils de modélisation de leur développement. Une première application d'un modèle de croissance intrinsèque est présentée et illustrée. Cette approche semble prometteuse et apporte déjà quelques éléments de compréhension du développement des contraintes résiduelles. Toutefois, les travaux effectués ne constituent qu'une étape préliminaire et n'ont pas encore été exploités pleinement. Par contre ces travaux ouvrent assurément de nouvelles perspectives de recherche.

Table des matières

Remerciements	v
Résumé	vii
Introduction	1
Contexte scientifique	2
Présentation du travail de thèse	4
1 État de l'Art	7
1.1 Éléments de physiologie et mécanique artérielle	7
1.1.1 Composition et structure des artères saines	9
1.1.2 Hémodynamique et physiologie artérielle	16
1.1.3 Caractéristiques mécaniques et caractérisation	21
1.1.4 Modèles de comportement mécanique	28
1.2 Biologie des processus inflammatoires	53
1.2.1 Anatomopathologie de l'athérosclérose	54
1.2.2 Théories d'athérogenèse	58
1.2.3 Lipoprotéines et athérosclérose	63
1.2.4 Description de l'athérogenèse	66
1.3 Biomécanique de la plaque et de sa croissance	80
1.3.1 Comportement mécanique des plaques	80
1.3.2 Modèles d'étude de stabilité des plaques	81
1.3.3 Modèles d'athérogenèse	85
2 Étude expérimentale des contraintes résiduelles au sein des plaques de souris	91
2.1 Introduction	91
2.2 Expérience et résultats expérimentaux	92
2.2.1 Matériels et méthodes	92
2.2.2 Résultats expérimentaux	97
2.3 Modélisation des contraintes résiduelles	103
2.3.1 Modélisation géométrique	104
2.3.2 Modèles de comportement	105
2.3.3 Stratégies numériques	114

2.4	Résultats	117
2.4.1	Groupe contrôle	120
2.4.2	Groupe pathologique	127
2.4.3	Corrélations biologie-mécanique.....	140
2.5	Discussion	141
2.5.1	Développement des plaques	142
2.5.2	Quantification des contraintes résiduelles.....	145
2.5.3	Contraintes dans les parois saines : Homme vs Souris	152
2.5.4	Vulnérabilité des plaques : Homme vs Souris.....	154
2.5.5	Limitations et perspectives	161
3	Modélisation du développement des contraintes résiduelles.....	163
3.1	Introduction	163
3.2	Développement du formalisme	165
3.2.1	Motivation	165
3.2.2	Structure géométrique des milieux continus en évolution	167
3.2.3	Cinématique d'évolution	184
3.2.4	Équations de champs, lois de conservation.....	189
3.2.5	Arguments thermodynamiques & rationalisation	194
3.3	Application à la croissance des artères saines	198
3.3.1	Modèle de croissance isotrope	198
3.3.2	Résultats préliminaires et discussion.....	206
3.4	Conclusion	211
	Conclusion générale & Perspectives	213
	Limitations	214
	Perspectives	215
	Bibliographie	217
<hr/>		
	Annexes	
<hr/>		
A	Implémentation des lois de comportement anisotropes non-linéaires .	245
A.1	Formulation co-rotationnelle.....	245
A.2	Orientation des éléments et anisotropie	250
A.3	Dérivations des lois de comportement	251
A.3.1	Modèle de Holzapfel (2000)	252
A.3.2	Modèle de Holzapfel (2005)	253
B	Publications	255

Introduction

Chaque année, les maladies cardiovasculaires font plus de victimes que le cancer : angine de poitrine, infarctus du myocarde, mort subite et accidents vasculaires sont les conséquences de l'athérosclérose. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès mondiale, spécifiquement dans le monde occidental. L'OMS a estimé que 17,1 millions de personnes sont décédées de maladies cardiovasculaires en 2004 (dont 150000 en France), ce qui représente 29 % du nombre total de décès. Parmi ces décès, 7,6 millions étaient dûs à des crises cardiaques et 5,7 million à un accident vasculaire cérébral. Enfin, notons que l'OMS prévoit plus de 23,6 million de décès imputés aux maladies cardiovasculaires pour 2030 (OMS, 2009).

La maladie cardiovasculaire la plus importante est l'athérosclérose. Ce n'est pourtant pas une maladie des temps modernes puisque des plaques d'athérome authentiques sur le plan histologique ont été identifiées sur des corps momifiés égyptiens (Ruffer, 1911). La lésion élémentaire d'athérosclérose, appelée plaque, se caractérise par un épaissement localisé de l'intima (tunique interne du tissu artériel) formé d'un amoncellement de tissu fibreux dur (sclérose) enchâssant un athérome ou cœur nécrotique (American Heart Association, 2010). La description anatomopathologique classique de l'athérosclérose retient trois stades évolutifs successifs : la strie lipidique (phase précoce et réversible), la lésion fibro-lipidique ou plaque athéromateuse simple puis la lésion ou plaque compliquée qui explique l'expression clinique de la maladie (Holman et al., 1958). La vulnérabilité d'une plaque correspond au risque de transformation en plaque instable ou compliquée. L'évolution vers la complication dépend notamment de la composition et de la morphologie de la plaque, mais aussi de son degré d'inflammation. La gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu associé à la survenue d'un thrombus luminal qui met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du cœur nécrotique (Fuster et al., 2005; Insull, 2009). Ce processus est consécutif à un phénomène de rupture de la chape fibreuse (60 % des cas) ou à une érosion endothéliale (40 % des cas) (Davies, 1996; Virmani et al., 2000). Il est connu depuis longtemps que les plaques riches en lipides et pauvres en tissu fibreux sont plus susceptibles de rompre. Si l'aire de la plaque est un élément important, l'épaisseur de la chape fibreuse est un élément déterminant : une fine épaisseur de chape est souvent un site potentiel de rupture (Finet et al., 2004; Ohayon et al., 2008; Virmani et al., 2006). Les manifestations cliniques graves de la maladie athéromateuse (mort subite, infarctus myocardique ou cérébral, angor instable) sont

donc essentiellement dues à l'instabilité des plaques (Libby, 2001). Ainsi, les enjeux actuels sont d'identifier les mécanismes de rupture de plaque pour pouvoir relever le défi de leur stabilisation afin de prévenir leur complication et leur progression (Falk, 2006). Notez que derrière la compréhension des phénomènes responsables de cette déstabilisation des plaques se trouve l'espoir, encore inassouvi, de concevoir des traitements capables de stabiliser les plaques pour en rendre la rupture plus rare (Rabbani et Topol, 1999; Steinberg, 2008).

Contexte scientifique

Bien que l'athérosclérose ait été le sujet d'intenses recherches en biologie ces cent dernières années, il n'existe encore, à ce jour, aucun facteur connu permettant de limiter la croissance des plaques et de faire revenir l'élasticité des tissus à leur état sain. Les évolutions majeures de ces dernières années ont porté sur (i) l'amélioration des outils de diagnostic permettant d'anticiper des situations critiques en analysant notamment la morphologie des plaques et en évaluant leur degré de vulnérabilité et (ii) la compréhension des processus d'athérogenèse, c'est à dire de formation, de développement et de complication des plaques.

(i) Vulnérabilité des plaques

Les travaux portant sur la vulnérabilité des plaques d'athérome se sont multipliés dans le but de développer des traitements spécifiques pour la prévention des accidents thrombotiques (Hong et al., 2007; Rabbani et Topol, 1999). La détection des plaques d'athérome vulnérables représente un enjeu clinique majeur (Virmani et al., 2005). Cependant, la prédiction de la rupture d'une plaque vulnérable est difficile sur un plan individuel. En plus des caractéristiques géométriques et morphologiques connues que sont l'épaisseur de la chape fibreuse et la taille du cœur nécrotique, d'autres paramètres doivent être considérés (Virmani et al., 2000). Les études biomécaniques concernant la distribution des contraintes et des déformations dans les plaques d'athérome vulnérables sont particulièrement intéressantes dans cette optique (Richardson, 2002; Vito et Dixon, 2003). C'est dans ce contexte que s'est développée l'hypothèse mécanique, associant la rupture des plaques à l'état de contraintes, notamment au niveau de la chape fibreuse (Cheng et al., 1993; Kumar et Balakrishnan, 2005; Ohayon et al., 2008).

Les premières études de répartitions des contraintes au sein des artères athérosclérotiques sont celles de Loree et al. (1992). Ils ont en particulier montré que le niveau de contraintes circonférentielles dans la chape fibreuse tend à augmenter quand son épaisseur diminue et ont ainsi pu expliquer la rupture de certaines plaques *a priori* non vulnérables. En suivant cette voie, Veress et al. (1998, 2000) ont montré que ce pic augmentait à mesure que s'assouplissait le cœur nécrotique et ont discuté le rôle des nodules calciques sur le pic de contraintes. Poursuivant cet effort de recherche et exploitant les données rhéologiques des constituants des plaques déterminées par Loree et al. (1994), des études avec des géométries plus réalistes issues de coupes histologiques (Beattie et al., 1998;

Kilpatrick et al., 2001; Kumar et Balakrishnan, 2005), de données IVUS (Finet et al., 2004; Ohayon et al., 2001) ou IRM (Zheng et al., 2005), ont montré l'importance des études mécaniques pour comprendre la vulnérabilité des plaques (Richardson, 2002; Vito et Dixon, 2003). Les résultats de ces différentes études vont tous dans la direction éclairée par Loree et al. (1992) et l'influence des différents critères morphologiques des plaques sur leur vulnérabilité a été formalisée par Ohayon et al. (2008).

... & Contraintes résiduelles

Depuis les observations de Bergel (1960), il est bien établi que la paroi des vaisseaux n'est pas libre de contraintes, même lorsque les charges externes sont absentes. Ces contraintes sont appelées les contraintes résiduelles. Han et Fung (1991) ont montré que la majeure partie des contraintes résiduelles étaient libérées par une simple coupe radiale. Cette méthode, dite de l'angle d'ouverture, s'est imposée comme mesure de l'état de contraintes résiduelles dans les vaisseaux sanguins (Chuong et Fung, 1986; Vaishnav et Vossoughi, 1987). En partant de l'hypothèse que les anneaux ouverts sont libres de contraintes, il est admis qu'il est possible de reconstruire l'état résiduel par résolution d'un simple problème élastique et d'estimer ses effets dans l'environnement pressurisé *in vivo*. Ces reconstructions ont permis de montrer que les contraintes résiduelles permettent l'homogénéisation de la distribution des contraintes circonférentielles sur l'épaisseur de la paroi des vaisseaux normaux (Chuong et Fung, 1986; Guo et al., 2005; Takamizawa et Hayashi, 1987). Par conséquent, elles sont considérées comme une caractéristique importante des artères (Holzapfel et Ogden, 2010a; Humphrey, 2003) et ont été associées à leur développement (Rodriguez et al., 1994; Skalak et al., 1982). Toutefois, peu d'auteurs ont publié des études de reconstruction des contraintes résiduelles de géométries réelles (Alastrué et al., 2007; Balzani et al., 2007; Raghavan et al., 2004) et les contraintes résiduelles restent majoritairement négligées dans les études visant à déterminer les sites potentiels de rupture des plaques d'athérome. La distribution des contraintes résiduelles dans les plaques d'athérome et leur influence sur les contraintes physiologiques n'ont pas été étudiées en détail à ce jour. Cependant, Ohayon et al. (2007) ont récemment suggéré l'importance potentielle des contraintes résiduelles dans la vulnérabilité des plaques d'athérome coronaires humaines, minimisant notamment l'état de contraintes dans la plaque pour des conditions de pressions physiologiques.

(ii) Développement des plaques

La compréhension de l'athérogenèse a été considérablement clarifiée depuis une vingtaine d'année (Ross, 1979, 1981), notamment par l'utilisation de modèles animaux développant des lésions avancées (Desai et al., 2008; Lusis, 2000; Steinberg, 2002). Les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomopathologiques faites sur des plaques humaines, tendent à montrer que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des parois artérielles conduisant à la formation d'une plaque d'athérome constituée d'un cœur lipidique et nécrotique recouvert d'une chape fibreuse (Hansson, 2005; Libby et al., 2002; Ross, 1999). Si tous les mécanismes qui initient et entretiennent le processus inflammatoire ne sont pas encore connus, il existe malgré tout,

depuis les travaux de Russel Ross (1999), un consensus sur les mécanismes aboutissant à la formation des plaques athéromateuses (Comparez, e.g., Glass et Witztum, 2001; Hansson, 2005; Libby et al., 2002; Lusis, 2000). Ce n'est pas encore le cas en ce qui concerne le processus de complication. Ces descriptions du processus sont encore majoritairement basées sur des études biologiques et histologiques et aucune étude biomécanique n'a été réalisée. Par ailleurs, il est très fortement soupçonné que les contraintes dans la paroi du vaisseau influent sur des processus biologiques, le remodelage de la lésion ou la modulation de la néo-angiogenèse (Chen et al., 2005; Gambillara et al., 2005; Khurana et al., 2005; Virmani et al., 2005).

C'est dans ce contexte qu'ont commencé à se développer des modèles d'athérogenèse et/ou de croissance de plaque. Basé sur un formalisme d'équations de réaction-diffusion chimiotaxiques de Keller et Segel (1971), le modèle du processus inflammatoire de Ibragimov et al. (2005, 2007, 2008), permet de considérer les interactions entre les espèces mais omet complètement tout comportement mécanique. Plus mécanique, le modèle de Zohdi et al. (2004) tient compte de l'infiltration des monocytes en considérant l'écoulement sanguin, mais ne prend pas en compte le caractère déformable de l'artère athérosclérotique. À l'opposé, le modèle de Kuhl et al. (2007) de croissance isotrope considère bien le caractère déformable et évolutif des artères athérosclérotiques, par contre ce modèle ne distingue pas les comportements mécaniques de la plaque et de la paroi et omet complètement toute réalité biologique. Enfin, le modèle mécanique de croissance de Yang et al. (2010) est simplement basé sur une extrapolation de données expérimentales. Ainsi si ce modèle permet de reproduire la croissance des plaques étudiées, il n'apporte pas d'éléments permettant d'expliquer leur croissance.

... & Contraintes résiduelles

Loin d'être complètement aboutis, les modèles du processus inflammatoire permettent bien de décrire les processus biologiques impliqués dans l'athérogenèse. Seulement, lorsque l'on étudie l'athérosclérose et plus particulièrement son développement, on cherche évidemment à caractériser des évolutions de composition, mais aussi de morphologie et de comportement mécanique. Les contraintes résiduelles sont un marqueur naturel de cette évolution. Conscients du lien entre les contraintes résiduelles et les processus de croissance et de remodelage, de nombreux groupes essaient de modéliser le développement des artères saines (Alastrué et al., 2008; Klarbring et al., 2007; Olsson et Klarbring, 2008; Rodríguez et al., 2007). Même si de nombreux travaux sur la modélisation de la croissance des artères ont été faits, la compréhension du développement des contraintes résiduelles, que ce soit en conditions saines ou pathologiques, demande encore des efforts de recherche (Holzapfel et Ogden, 2010b; Humphrey, 2009a; Wagenseil et Mecham, 2009). Ainsi, s'il n'existe pas encore de modèle de croissance permettant d'expliquer leur développement en conditions saines, les modèles de croissance de plaque n'en sont eux qu'au stade d'idée et il reste encore beaucoup à faire pour espérer relier le niveau de contraintes des artères – dont les contraintes résiduelles – avec leur fonction (ou disfonction) biologique.

Présentation du travail de thèse

Suivant les évolutions majeures de ces dernières années, les enjeux de ce travail portaient sur la compréhension du rôle des contraintes résiduelles au sein des plaques d'athérosclérose. Comme les contraintes résiduelles sont un marqueur naturel du développement des tissus, la première partie de ce travail aborde leur quantification expérimentale au sein des artères saines et pathologiques. La seconde partie de ce travail vise à faire émerger des éléments de compréhension du développement des contraintes résiduelles.

Chapitre 1 - État de l'art

Le premier chapitre de ce mémoire est consacré à une présentation des principaux aspects de physiologie et de physiopathologie de l'athérosclérose. Après un rappel du contexte cardio-vasculaire, nous présentons les principales caractéristiques des tissus artériels sains dont leur comportement mécanique. Une rapide présentation des méthodes d'évaluation *in vivo* ou *in vitro* des propriétés mécaniques des artères précède celle des modèles de comportement les plus usités. La présence des contraintes résiduelles au sein des tissus, l'activité des cellules musculaires lisses, ainsi que les processus de croissance et de remodelage des parois saines sont discutés d'un point de vue mécanique. Après quoi, nous présentons quelques éléments de physiopathologie de l'athérosclérose. Une attention particulière est portée sur la description de l'athérogenèse et l'évolution des plaques jusqu'à leur complication. Enfin, nous achevons ce chapitre avec une revue des modèles mécaniques des artères athérosclérotiques. Si de nombreux modèles étudient la stabilité, nous montrons un manque certain dans la description mécanique et mécanobiologique de l'athérogenèse.

Chapitre 2 - Étude expérimentale des contraintes résiduelles au sein des plaques de souris

Ce chapitre présente une étude de reconstruction de l'état de contraintes et de déformations résiduelles au sein d'artères athérosclérotiques de souris apoE^{-/-}. Après la présentation du protocole expérimental et des principaux résultats biologiques, nous détaillons les travaux mécaniques de reconstructions effectués. En particulier, l'accent est mis sur la description du comportement mécanique des parois artérielles et sur les stratégies de fermetures mises en place. À l'issue de ces reconstructions nous avons trouvé des niveaux de contraintes très faibles dans les plaques de souris. De plus, leur répartition n'est pas corrélée à l'intensité du phénomène inflammatoire mesurée par la densité de macrophages. Ces résultats pourraient expliquer l'absence de rupture de plaque observée chez la souris apoE^{-/-}.

Chapitre 3 - Modélisation du développement des contraintes résiduelles

Pour comprendre l'origine des contraintes résiduelles, nous avons fait une relecture active des hypothèses géométriques de la mécanique des milieux continus. Le cadre métrique-affine est exploré et illustré. Suite à quoi, on présente un principe variationnel issu la théorie classique qui conduit aux équations du champ. Une procédure de

rationalisation thermodynamique conduisant à la formulation de lois d'évolution intrinsèques est ensuite appliquée. La première application de ce travail prend la forme d'un modèle mécanique de croissance. Ce modèle permet de reproduire le développement des contraintes résiduelles et tend à montrer l'hypothèse d'homéostasie vasculaire.

Conclusion générale & Perspectives

Enfin, nous concluons sur l'originalité, les limitations et les perspectives de ce travail.

État de l'Art

Ce qui fait la beauté d'une œuvre d'art, ce n'est pas la simplicité de ses parties, c'est plutôt une sorte d'harmonie globale qui donne à l'ensemble un aspect d'unité et d'homogénéité malgré la complication parfois très grande des détails. [...] La beauté des théories scientifiques nous paraît essentiellement de la même nature : elle s'impose quand, dominant sans cesse les raisonnements et les calculs, se retrouve partout une même idée centrale qui unifie et vivifie tout le corps de la doctrine.

Louis de Broglie (*Continue et discontinue en physique moderne*, 1941)

1.1 Éléments de physiologie et mécanique artérielle

Le système cardio-vasculaire est constitué du cœur et de vaisseaux sanguins. Sa fonction est de distribuer l'oxygène et les nutriments nécessaires au fonctionnement des tissus mais aussi de permettre la régulation de la température, la distribution de facteurs hormonaux ou d'anticorps et le retrait des déchets en les transportant aux reins ou aux poumons. Motivée par le processus d'hématose, c'est à dire la transformation du sang pauvre en dioxygène et riche en dioxyde de carbone en sang ré-oxygéné au niveau des poumons, cette circulation se répartit en deux circuits, tous deux commençant et se terminant au cœur. La circulation systémique débute au niveau du ventricule gauche et distribue le sang hématosé aux organes par l'intermédiaire de l'arbre artériel. Mis à part le foie, tous les organes sont vascularisés par un vaisseau afférent, apportant du sang hématosé, et un vaisseau efférent évacuant le sang non hématosé qui revient à l'oreillette droite du cœur par les veines caves. Le foie agit comme un filtre par la détoxification de diverses substances, permet de stocker des glucides ou des vitamines et sert de glande excrétoire pour la bile. Le foie est à la fois irrigué par l'artère hépatique – apportant du

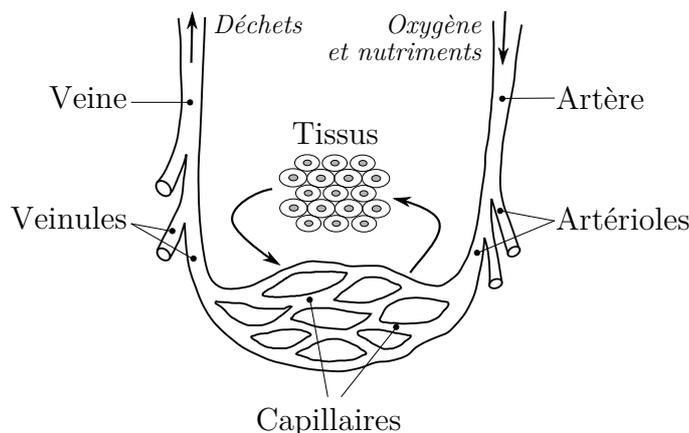


Figure 1.1. Illustration de l'interconnexion des systèmes artériels et veineux dans le système circulatoire systémique. Les artères amènent le sang hématosé venant du cœur et les veines permettent le retour du sang non hématosé chargé en déchets. Les deux réseaux sont reliés par l'intermédiaire de lits de capillaires, au contact des organes et tissus. À mesure que l'on s'éloigne du cœur, le diamètre des artères diminue, jusqu'au niveau de plus petites artères : les artérioles. Leurs pendantes dans le réseau veineux sont les veinules.

sang hématosé – et par la veine porte¹ hépatique amenant du sang non hématosé, riche en nutriments, provenant de l'intestin. Le sang non hématosé quitte le foie par la veine sus-hépatique. Le processus d'hématose se passe au niveau de la circulation pulmonaire : le sang non hématosé, éjecté du ventricule droit, est conduit par l'artère pulmonaire vers les poumons où il est alors hématosé puis revient à l'oreillette gauche du cœur par les veines pulmonaires. Notez enfin que les reins reçoivent environ 20 % du débit cardiaque et traitent le sang par filtration et réabsorption. Ils régulent aussi le débit sanguin.

Réseaux artériel et veineux Les artères sont les vaisseaux sanguins qui acheminent le sang du cœur (ventricule) vers les organes et les veines ceux qui conduisent le sang des organes vers le cœur (oreillette). On peut donc distinguer dans le système vasculaire le réseau artériel qui part du cœur vers les organes et le réseau veineux qui ramène le sang au cœur². La répartition du sang dans l'organisme impose au système artériel une structure allant des plus gros vaisseaux aux vaisseaux les plus fins. Au contraire, pour ramener le sang au cœur, le système veineux rassemble une multitude de petits vaisseaux afin de former les grosses veines (Fig. 1.1). Les systèmes artériels et veineux sont composés de différents types de vaisseaux selon leurs tailles et leurs fonctions. Au niveau des différents tissus et organes du corps, c'est à dire à l'interface entre les réseaux veineux et artériels, se situent les lits capillaires³. Les capillaires sont les plus fins et plus petit vaisseaux sanguins qui puissent exister. Ils relient les veinules aux artérioles, fermant la boucle du réseau de la circulation sanguine et sont agencés en réseaux arborescents en constante

1. Le système porte est le réseau veineux reliant les capillaires de l'intestin à ceux du foie.

2. Le caractère unidirectionnel du flux sanguin – des veines au cœur, puis aux artères – a été découvert par Leonard de Vinci (1452–1519) à partir de son étude sur les valves cardiaques.

3. L'existence des capillaires a été postulée par William Harvey (1578–1657) à partir du seul principe de conservation de la masse et avant même l'invention du microscope permettant de voir ces derniers. Il a ainsi pu établir le principe de la circulation sanguine dans le corps entier. William Harvey publia ses résultats en 1628 dans *Exercitatio Anatomica De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*.

réorganisation. C'est dans ce réseau de capillaires que se produisent les échanges en métabolites (oxygène, dioxyde de carbone, nutriments et déchets) avec les tissus, comme illustré sur la figure 1.1.

Enfin, notons que l'aorte (thoracique) est la seule artère systémique émergeant du cœur ou plus exactement du ventricule gauche. Elle est à l'origine, par branchements successifs, de centaines d'artères dont le diamètre diminue à mesure que l'on s'éloigne du cœur. L'ensemble des artères émergeant de l'aorte, jusqu'aux artéioles (les plus petites artères) est appelé l'arbre artériel. Chez un homme adulte, le diamètre externe de l'aorte est d'environ 30 mm, alors que celui des artéioles est voisin de 10 μm . Les principales branches collatérales de l'aorte thoracique sont les artères coronaires, les troncs supra-aortiques et les artères intercostales. Ce sont les artères coronaires qui alimentent le myocarde – le tissu musculaire du cœur – en sang. L'artère coronaire droite alimente essentiellement le ventricule droit, l'oreillette droite et la face intérieure du ventricule gauche. Suivant la bifurcation de l'artère coronaire gauche, l'artère interventriculaire antérieure alimente les parois antérieure, septale et la pointe du ventricule gauche alors que l'artère circonflexe alimente la face latérale du ventricule gauche. Notez que si une de ces artères coronaires irriguant le myocarde venait à se boucher, elle conduirait immédiatement à une diminution de l'apport sanguin et à une baisse de l'oxygénation des tissus pouvant provoquer la perturbation, voire l'arrêt de leur fonction contractile (donc de pompe du cœur). C'est le processus d'ischémie pouvant être à l'origine de la mort subite, de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde.

1.1.1 Composition et structure des artères saines

Les parois artérielles font partie du tissu conjonctif. Comme nombre de tissus biologiques, elles sont constituées de près de 70 % d'eau. Hormis cet état de fait, les principaux constituants des artères sont des cellules intégrées dans une matrice extra-cellulaire. Les cellules synthétisent les composés de la matrice extra-cellulaire et en retour la matrice détermine le phénotype des cellules, formant ainsi une structure organisée. Nous présentons dans un premier temps une brève description de leur composition avant de présenter leur structure particulière. Nous concentrons volontairement notre présentation sur les éléments à nos yeux les plus importants pour comprendre le comportement mécanique des tissus artériels. Ainsi, de nombreux détails très intéressants concernant la biologie moléculaire, le processus d'angiogénèse ou la composition de l'ultra-structure ont été omis. Le lecteur intéressé pourra, par exemple, se référer au livre de physiologie de Levick (2000). Pour les références plus proches de la communauté bio-mécanique, le lecteur pourra se référer aux livres de Fung (1981), Humphrey (2002), Thubrikar (2007) ou de Thiriet (2007).

1.1.1.1 Constituants cellulaires

Les constituants cellulaires de la paroi vasculaire sont les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les fibroblastes. Elles présentent des phénotypes différents pour répondre à des rôles physiologiques différents. D'autres cellules comme

des cellules inflammatoires peuvent s'infiltrer dans la paroi vasculaire mais elles ne feront pas l'objet des paragraphes suivants.

Cellules endothéliales Ce sont des cellules de forme polygonale et aplatie qui couvrent la totalité du système circulatoire. Elles forment une monocouche semi-perméable délimitant la lumière du vaisseau appelé l'endothélium. Elles sont recouvertes de glycocalyx, une couche de biopolymères chargés négativement (le hyaluronane, l'héparan sulfate protéoglycane) limitant le passage des grosses molécules dont les lipoprotéines et les protéines plasmatiques. Des espaces intercellulaires (15 à 20 nm) permettent le passage d'eau et des petites molécules hydrosolubles comme le glucose ou les acides aminés. Dans ces espaces, on trouve un complexe protéique, relié aux filaments d'actine et de myosine du cytosquelette, assurant la jonction entre les cellules endothéliales. L'endothélium artériel comporte aussi des jonctions communicantes qui rendent possible la transmission de signaux vasomoteurs d'une cellule à l'autre grâce à des ions, de petits messagers ou des potentiels membranaires. Enfin, les cellules endothéliales sont attachées à la membrane basale par des intégrines. Ces intégrines sont liées au niveau cytoplasmique au cytosquelette par un complexe vinculine-taline-actine. Ces zones de contact permettent aux cellules endothéliales de résister aux contraintes de cisaillement générées par le flux sanguin.

Cellules musculaires lisses Ce sont des cellules fusiformes avec des extrémités pointues d'environ 100 μm de long et de 5 μm de diamètre. Contrairement aux cellules du muscle squelettique, elles sont mononucléées et chaque noyau de cellule reflète aussi cette forme longue et étroite qui apparaît alors comme un indicateur de la direction principale des cellules. Dans la paroi vasculaire, elles sont organisées en feuillets superposés et parallèles. Dans la majorité des vaisseaux, ces feuillets sont concentriques à la lumière et l'orientation *in-vivo* des cellules musculaires lisses est hélicoïdale mais tendant très fortement vers la seule direction circonférentielle (Thubrikar, 2007). Les cellules musculaires lisses sont liées à la matrice extra-cellulaire grâce à différents récepteurs, les plus nombreux étant les intégrines. Tout comme les cellules musculaires squelettiques et cardiaques, ces cellules musculaires lisses contiennent des filaments d'actine et de myosine organisés en pseudo-sarcomère, le terme « pseudo » venant du fait que l'organisation est moins structurée que dans les sarcomères du myocyte cardiaque (Fig. 1.2). Si les filaments de myosine s'intercalent bien entre les filaments d'actine, ils ne présentent pas d'arrangement systématique parallèle (stries Z) mais s'arriment sur des « corps denses » intracellulaires et à la membrane. Plus précisément, on observe des sites d'adhésion focale dans le cytoplasme et des jonctions d'adhérence, du côté cytosolique de la membrane plasmique, où les filaments d'actine viennent s'enchâsser. On trouve aussi des filaments intermédiaires (desmine et vimentine) qui relient les parties denses permettant à la cellule de se contracter uniformément. D'un point de vue fonctionnel, la myosine contenue dans les cellules musculaires lisses diffère légèrement de celle des muscles squelettiques car elle a une activité de dégradation de l'ATP⁴ dix fois inférieure et ne peut interagir

4. L'adénosine triphosphate (ATP) est la molécule qui, dans la biochimie de tous les organismes vivants connus, fournit par hydrolyse l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme. (source : wikipedia)

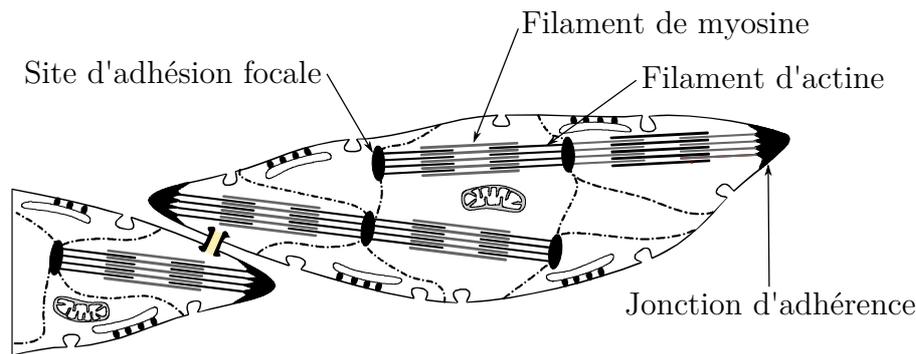


Figure 1.2. Schéma d'une cellule musculaire lisse vasculaire. Elle comporte de longs filaments contractiles qui, contrairement aux cardio-myocytes striés, ne présentent pas d'arrangement systématique parallèle (stries Z) mais s'arriment à des « corps denses » intracellulaires et à la membrane. [Adapté de Levick (2000)]

avec l'actine que si ses chaînes légères sont phosphorylées. Quoiqu'il en soit, l'activité de la myosine est contrôlée par les ions calcium Ca^{2+} et l'état de contraction des cellules musculaires lisses dépend donc du taux de calcium intracellulaire. La contraction des cellules musculaires peut être initiée par une stimulation électrique, mécanique ou chimique et est caractérisée par une augmentation du taux de calcium intracellulaire (Thubrikar, 2007). Il est notamment bien connu que l'étirement de ces cellules conduit à leur contraction : c'est la réponse myogénique (Humphrey, 2002). La relaxation des cellules musculaires lisses est elle caractérisée par une diminution du taux de calcium intracellulaire, par exemple sous l'effet du NO (oxyde nitrique). Enfin, la quantité de cellules musculaires lisses par unité de volume dans la paroi augmente à mesure que l'on s'éloigne du cœur. Les artères de faible diamètre, situées à proximité des artéριοles, dans lesquelles la proportion de cellules musculaires lisses est prépondérante sont d'ailleurs appelées les artères musculaires.

Fibroblastes Ce sont des cellules allongées avec de nombreux prolongements. Ils sont responsables du dépôt, du maintien, de la dégradation et du réarrangement de la matrice extra-cellulaire en synthétisant des macro-molécules protéiques et des glycoprotéines. Ils peuvent aussi sécréter des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération cellulaire ou des enzymes dégradant les composés de la matrice extra-cellulaire. Les fibroblastes peuvent aussi induire la synthèse de macro-molécules par les cellules musculaires lisses. Le phénotype des fibroblastes est modulable en fonction de leur degré d'activation. On trouve ainsi des fibrocytes, des fibroblastes, des proto-myofibroblastes et des myofibroblastes. Les fibrocytes sont des fibroblastes dont l'activité synthétique est diminuée. Un fibrocyte peut devenir un fibroblaste s'il est stimulé. Les proto-myofibroblastes et les myofibroblastes sont des fibroblastes qui expriment des fibres d' α -actine, de la fibronectine EDA (pour *extra domain A*) et des sites d'adhésion focale. Ces cellules, générant une « tension mécanique », sont des fibroblastes différenciés sous l'action de contraintes mécaniques et du TGF- β (pour *transforming growth factor- β*). On les retrouve dans les tissus en cours de cicatrisation.

1.1.1.2 Composition de la matrice extra-cellulaire

La matrice extra-cellulaire entoure les cellules qui la synthétisent et détermine en retour leur phénotype (Jacob et Bernard, 2006). La matrice extra-cellulaire est un assemblage de macro-molécules regroupées en quatre catégories : les collagènes, les protéoglycanes, l'élastine et les glycoprotéines de structure. Les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure participent à la formation des fibres de collagène et des fibres élastiques.

Fibres élastiques Elles forment des lamelles concentriques entourant les couches de cellules musculaires lisses. Les fibres élastiques sont composées d'un noyau amorphe constitué exclusivement d'élastine, représentant 90% de la fibre élastique mature, et d'un ensemble de microfibrilles entourant ce premier composé. Les microfibrilles contiennent de la lysyl oxydase (enzyme oxydant la lysine), des glycoprotéines de structure (fibrilline-1 et -2) et des protéoglycanes. Les protéoglycanes participent à la fibrillogénèse des fibres élastiques qui débute par la synthèse de microfibrilles dont les fibrillines sont les principaux composants structuraux. Les fibrillines régulent ensuite l'organisation du dépôt de la tropoélastine (Zhang et al., 1995). Enfin, l'élastine est obtenue par polymérisation de la tropoélastine. Cette réaction de polymérisation, catalysée par la lysyl oxydase, regroupe les molécules d'élastine via des liaisons transversales (cross-link) covalentes entre leurs résidus de lysine. Si la tropoélastine est une protéine hydro-soluble, l'élastine est une protéine insoluble de la famille des protéines fibreuses de type structurel (scléroprotéine). Le diamètre des fibres élastiques varie entre 0.2 et 5.0 μm (Thiriet, 2007). Ces fibres sont arrangées en réseaux ou feuilletés et peuvent être étirées à plus de 150% sans rompre. Cela confère aux artères une très grande extensibilité. La paroi des artères élastiques, comme l'aorte thoracique, peut atteindre une concentration de 40% en élastine, alors que pour les artères musculaires, elle est plutôt de l'ordre de 10% (Thubrikar, 2007). Les fibres élastiques peuvent rester stables pendant des années si elles ne sont pas rompues par l'élastase (enzyme sécrétée par les fibroblastes) lors d'une augmentation de l'activité protéolytique (Thiriet, 2007). Notez enfin que, au cours du vieillissement, la perte d'élastine cause une rigidification des artères.

Fibres de collagène Ce sont les principales fibres impliquées dans la résistance à l'étirement. Elles sont constituées en majeure partie de collagène. Si 27 types de collagène sont actuellement connus, 66% de celui présent dans les artères est de type I. Les hélices des différents collagènes sont liées les unes aux autres grâce à des liaisons covalentes catalysées en partie par la lysyl-oxydase (Canty et Kadler, 2005). Elles constituent ainsi des fibrilles de diamètre voisin de 50 nm, c'est à dire bien plus fines que celles d'élastine. L'assemblage de fibrilles produit les fibres de collagène, de diamètre allant de 0.5 à 20 μm (Thiriet, 2007). Les fibres de collagène forment un réseau tridimensionnel, orienté de manière circonférentielle au voisinage des lames élastiques (c'est à dire parallèle à l'axe principal des cellules musculaires lisses) ou plus désordonné dans l'espace intralamellaire (Ushiki, 2002). Cet ensemble de fibres confère au tissu la résistance mécanique nécessaire au maintien de son intégrité, en évitant notamment des dilatations excessives. Les fibres de collagène sont généralement ondulées lorsque les artères sont soumises à de

faibles charges : dans ce cas, elles ne contribuent que très peu au comportement élastique de la paroi. Par contre, quand le niveau de déformation augmente, les fibres de collagène s'étirent progressivement avant de supporter une partie des contraintes auxquelles est soumise la paroi. Il est couramment admis que ce sont les fibres de collagène qui sont responsables du comportement élastique non-linéaire des artères⁵. Les fibres de collagène sont beaucoup plus raides que les fibres élastiques et elles peuvent seulement être étirées jusqu'à 10% sans rompre. La demi-durée de vie du collagène dans le système cardiovasculaire, du fait des mécanismes de synthèse et de dégradation, varie entre 2 et 12 semaines. Ce système de régulation du collagène peut, en réponse à une blessure ou une maladie, conduire à une augmentation de sa synthèse et donc à une rigidification des tissus artériels (Thubrikar, 2007). Finissons en précisant que le rapport entre les proportions de collagène et d'élastine augmente à mesure que l'on s'éloigne du cœur.

Protéoglycanes Ce sont des protéines complexes comportant de grandes quantités de glucides. Elles sont organisées en très longues chaînes auxquelles sont liées une à plusieurs dizaines de chaînes glycosaminoglycanes (Iozzo, 1998). Ces chaînes sont le plus souvent hydrophiles. En effet, en raison de la présence de groupes sulfatés et carboxylates, les glycosaminoglycanes sont des molécules chargées négativement et ont la capacité de fixer de nombreuses molécules d'eau. Cette propriété d'hydratation que les protéoglycanes confèrent à la paroi vasculaire est essentielle pour résister à de fortes variations de pression et maintenir la structure du vaisseau (Scott, 2001). Produits par les fibroblastes, les protéoglycanes contrôlent la diffusion des molécules dans la média. Notez en outre, que la liaison des protéoglycanes aux fibrilles (collagène et élastine) permet de limiter les mouvements aléatoires des fibrilles sous l'effet des forces d'étirement.

Glycoprotéines de structure Les glycoprotéines de structure sont des protéines sur lesquelles sont greffées de courtes chaînes glucidiques (Chothia et Jones, 1997). Bien qu'hétérogènes en taille, structure et distribution tissulaire, ces glycoprotéines ont des points communs : elles contiennent plusieurs domaines structuraux et fonctionnels, plusieurs sites de fixation aux cellules via les intégrines et plusieurs sites d'interactions avec les autres macromolécules extracellulaires. Parmi l'ensemble des glycoprotéines de structure, on distinguera la fibronectine et les laminines des membranes basales. La fibronectine joue un rôle essentiel dans la fixation des cellules à la matrice extracellulaire et l'organisation du cytosquelette. Elle est sécrétée par les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les chondrocytes et les cellules endothéliales. Les laminines participent à la structure des membranes basales dans lesquelles elles interagissent avec le collagène de type IV. Elles contrôlent aussi l'adhésion, la prolifération, la différenciation et la polarisation des cellules avec lesquelles elles interagissent. Enfin, notons que lors de la synthèse des fibres élastiques, les glycoprotéines forment une charpente sur laquelle se déposent les molécules de tropoélastine (Jacob et Bernard, 2006).

5. Notez qu'il existe des incertitudes dans cette description du comportement non linéaire, concernant notamment la nature des liens entre les fibres élastiques et celles de collagène ainsi qu'entre ces deux types de fibres et les cellules musculaires lisses (Kalita et Schaefer, 2008).

Remarque 1.1. (Interactions dans la matrice extracellulaire) Même si les macromolécules de la matrice extra-cellulaire sont regroupées et décrites en quatre grandes familles, les interactions entre elles sont très nombreuses (élastine-glycoprotéines de structure, collagènes-protéoglycanes, protéoglycanes-glycoprotéines de structure, glycoprotéines de structure-collagènes). Ces interactions participent à la mise en place et au maintien de la cohésion tissulaire (Jacob et Bernard, 2006). Au cours du vieillissement, les interactions des macromolécules avec les facteurs environnementaux (glucose, lipides, calcium, etc.) et l'altération des processus de synthèse et de dégradation perturbent l'homéostasie de la matrice et donc la fonctionnalité des tissus.

1.1.1.3 Structure

Toutes les artères ont des structures communes et des particularités en lien avec leurs fonctions spécifiques. Si on effectue une coupe transversale (telle que le flux sanguin soit normal au plan de coupe), les artères (saines) ont un profil circulaire d'épaisseur constante. Comme on peut le voir sur la figure 1.3, la structure des artères est constituée de trois tuniques entourant la lumière : l'intima, la média et l'adventice. Nous présentons ci-dessous leurs principales caractéristiques.

Intima C'est la tunique au contact de la lumière du vaisseau. Elle consiste en une couche unique de cellules endothéliales reposant sur une lame basale de 1 μm d'épaisseur, principalement constituée de collagène de type IV. Une lame élastique interne d'épaisseur variable sert habituellement de frontière entre l'intima et la média. L'intima joue un rôle majeur d'interface entre le sang et la paroi artérielle. Même si cette couche ne varie que très peu selon les vaisseaux, dans le cas de l'aorte ou des larges artères musculaires, elle peut inclure une couche subendothéliale composée de matrice extracellulaire, de fibres de collagène, de fibrilles élastiques, de cellules musculaires lisses, de fibres de scléroprotéines et probablement quelques fibroblastes. Malgré tout, comme cette couche subendothéliale est quasiment inexistante chez les patients jeunes et sains, on peut dès lors considérer que son épaissement est nécessairement associé à une situation pathologique comme l'athérosclérose (Kalita et Schaefer, 2008).

Média C'est la couche centrale, la plus épaisse de la paroi artérielle. Dans le cas de l'aorte, la média peut avoir une épaisseur de 500 μm . Cette tunique est limitée par une lame élastique interne du côté de l'intima et une lame élastique externe du côté de l'adventice. Ces lames élastiques sont organisées en feuillets perforés afin de favoriser le transfert d'eau, de nutriments ou d'électrolytes ainsi que pour permettre la communication cellulaire entre les tuniques. Notez que la lame élastique interne est moins marquée dans le cas des artères musculaires et n'existe pas dans le cas des artères cérébrales. De façon générale, la média est caractérisée la répétition de motifs concentriques (ou sous-couches) dont le nombre et l'épaisseur varient le long de l'arbre artériel. A titre d'exemple, on trouve environ 60 répétitions de 15 μm d'épaisseur pour l'aorte thoracique ou 30 répétitions de 20 μm d'épaisseur pour l'aorte abdominale (Thubrikar, 2007). Chaque motif, appelé « unité lamellaire » par Wolinsky et Glagov (1967a), peut être vu

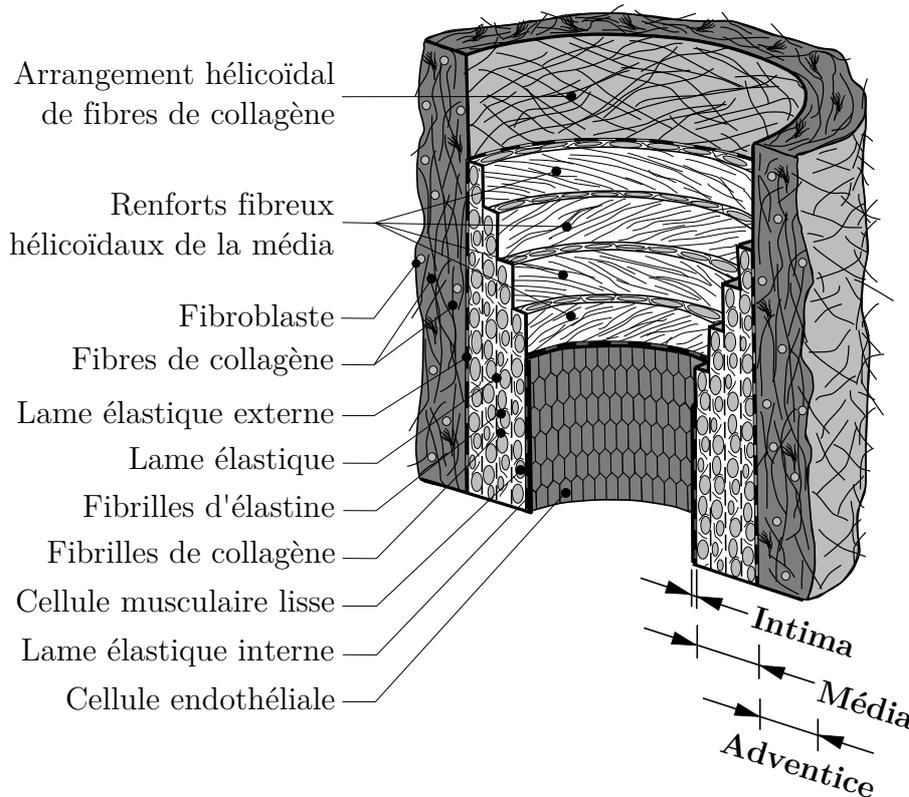


Figure 1.3. Modèle schématique des principaux constituants d'une artère élastique saine composée de trois tuniques : intima, média, adventice. L'intima est la tunique la plus interne et consiste en une monocouche de cellules endothéliales basées sur une fine membrane basale et une couche subendothéliale d'épaisseur variable. La média est composée de cellules musculaires lisses, un réseau de fibres élastiques et de collagène et des lames élastiques, séparant ainsi la média en un certain nombre de couches de composite fibreux arrangé sous forme de structure hélicoïdale. L'adventice est la tunique située à l'extérieur et est entourée par le tissu conjonctif souple. Les principaux constituants de l'adventice sont des fibroblastes et des enchevêtrements de fibrilles de collagène arrangés sous forme de structure hélicoïdale. [Adapté de Holzapfel et al. (2000)].

comme des couches de cellules musculaires lisses séparées par des lames élastiques d'environ $3 \mu\text{m}$ d'épaisseur et de nature identique aux lames élastiques internes et externes (perforations, etc.). Le nombre d'unités lamellaires est proportionnel au diamètre du vaisseau et augmente progressivement avec le poids et la taille chez les différents animaux. Les cellules musculaires lisses sont le type cellulaire prédominant de la média. Celles-ci sont insérées dans une matrice extracellulaire qu'elles sécrètent et qui est constituée de fibres élastiques et de collagène. Les cellules musculaires lisses sont indispensables pour l'activité vasomotrice (relaxation et contraction) des artères. Plus on avance le long de l'arbre artériel, plus le nombre de couches de cellules musculaires lisses augmente au sein de chaque motif, allant jusqu'à une douzaine de couches dans les artères des bras ou des jambes (Thubrikar, 2007). Cette affirmation du caractère musculaire des artères se fait au détriment du caractère élastique avec la diminution du nombre de fibres élastiques et de collagène.

Adventice C'est la tunique périphérique des artères. Elle représente près de 10% de l'épaisseur totale des artères élastiques et beaucoup plus pour les artères musculaires mais est quasiment inexistante dans le cas des artères cérébrales. Elle est constituée de tissu conjonctif (élastine et collagène), de fibroblastes, de macrophages, de terminaisons nerveuses et du *vasa-vasorum*. Les *vasa-vasorum* sont les capillaires des parois vasculaires. Ils apparaissent lorsque la paroi des artères est suffisamment épaisse pour nécessiter leur propre système vasculaire pour l'apport de O₂, CO₂, nutriments et métabolites, en particulier dédiés aux cellules musculaires lisses situées dans la média (Humphrey, 2002). Les *vasa-vasorum* sont présents au sein des artères de diamètre supérieur à 200 µm et deviennent vraiment nécessaires lorsque le nombre total de lames élastiques au sein de la paroi des artères élastiques excède 29 (Wolinsky et Glagov, 1967b). Sur les vaisseaux de plus petit diamètre, on trouve par contre plus de terminaisons nerveuses qui permettent à l'adventice de jouer un rôle dans la régulation de la vasomotricité en libérant des neurotransmetteurs à destination des cellules musculaires lisses. Les fibres de collagène au sein de l'adventice sont orientées de façon hélicoïdale, ce qui confère à la paroi artérielle suffisamment de rigidité pour éviter toute dilatation excessive en conditions physiologiques. L'adventice sert aussi et enfin à connecter les vaisseaux aux tissus environnants.

1.1.2 Hémodynamique et physiologie artérielle

L'hémodynamique est l'étude des propriétés du flux sanguin. En suivant les principes classiques d'hydrodynamique, le débit du sang dans l'appareil cardiovasculaire se fait toujours à partir d'une région de haute pression, comprenant le ventricule gauche, l'aorte et les artères systémiques, vers une région à basse pression constituée des capillaires sanguins, des veines systémiques, du ventricule droit et de la circulation pulmonaire tout entière. Si la différence de pression le long de l'arbre artériel dépend du débit cardiaque et de la résistance des artères périphériques, les niveaux de pression⁶ moyens observés au niveau des artères systémiques sont voisins de 100 mmHg ($\approx 13,3$ kPa) et ceux observés au niveau des capillaires voisins de 15 mmHg (≈ 2 kPa). Il est clair que cette différence de pression a pour objectif physiologique de maintenir un flux sanguin continu adapté à l'irrigation des tissus.

1.1.2.1 Propagation de l'onde artérielle

Commençons par préciser que la systole (la phase contractile du cœur) ne représente qu'un tiers de la durée du cycle cardiaque. À chaque systole, un volume important de sang (environ 80 mL de sang) afflue dans les artères systémiques. Seulement, bien que la contraction du cœur génère la majeure partie de l'écoulement sanguin, la dilatation des artères sous l'action de la pression sanguine conduit à stocker une partie du sang éjecté. Ensuite, lors de la diastole, quand la pression artérielle diminue, l'énergie élastique stockée par les artères est libérée progressivement, permettant ainsi d'augmenter la vitesse du flux sanguin en fournissant une seconde impulsion de pression (Humphrey, 2002). Ce

6. Historiquement, l'unité utilisée par les cardiologues et biologistes pour mesurer le niveau de pression est le millimètre de mercure. La relation de conversion en Pascal en condition de température normale est $1\text{mmHg} \approx 133.3223684211$ Pa.

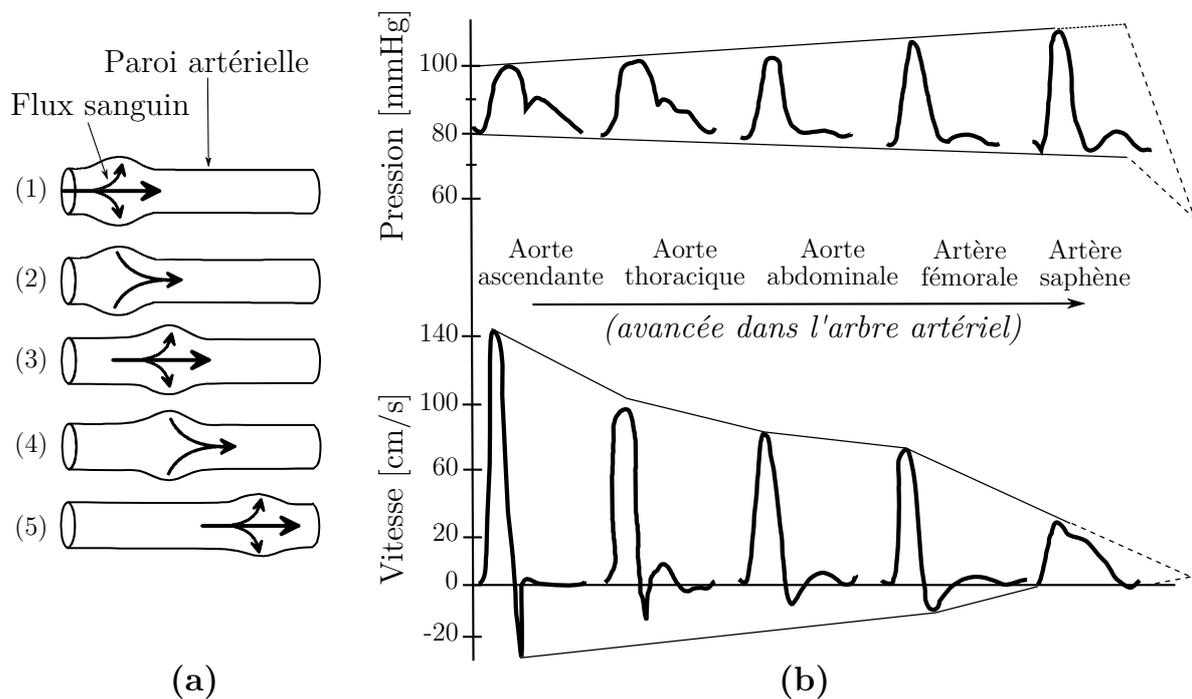


Figure 1.4. (a) Illustration de la propagation de l'onde sanguine. (1) L'arrivée du flux sanguin à haute pression provoque une dilatation de la paroi artérielle. La section de l'artère étant plus importante, une partie du sang est stockée dans cet espace. (2) L'énergie de déformation élastique emmagasinée par la paroi artérielle est libérée, générant une « seconde impulsion de pression » nécessaire au maintien du flux sanguin. (3,4,5) Ce mécanisme se reproduit de proche en proche, constituant l'onde artérielle (ou onde de pouls) qui se propage le long de la paroi sur toute la longueur de l'arbre artériel, à une vitesse de plusieurs mètres par seconde. (b) Représentation schématique des variations de pression et de vitesse d'écoulement du sang au cours du cycle cardiaque et selon la position dans l'arbre artériel. [Adapté de McDonald (1960)]

mécanisme se reproduit de proche en proche, constituant l'onde artérielle (ou onde de pouls) qui se propage le long de la paroi sur toute la longueur de l'arbre artériel, à une vitesse de plusieurs mètres par seconde (voir la figure 1.4a). C'est Giovanni Borelli (1608–1679) qui a le premier compris la capacité des artères à « lisser le flux sanguin » grâce à leur comportement élastique permettant de « stocker la pression », propriété nommée plus tard par Otto Frank (1865–1944) l'effet *Windkessel* (mot allemand pour *réservoir élastique*). Après avoir parcouru l'ensemble de l'arbre artériel, l'onde artérielle se réfléchit ensuite sur les résistances artériolaires et les bifurcations, et forme ainsi une onde réfléchie qui revient vers le cœur. Enfin notons que la vitesse de propagation de l'onde artérielle est un témoin de l'état de la paroi. Plus spécifiquement et comme pour tout corps élastique, cette vitesse de propagation s'accélère lorsque la paroi artérielle devient anormalement rigide, par exemple sous l'effet de l'hypertension artérielle, de l'artériosclérose ou du diabète.

Malgré ce « lissage », la pression et le flux sanguin dans les artères conservent un caractère pulsatile prononcé (Fig. 1.4b). Lors de chaque éjection ventriculaire, la pression sanguine s'élève et atteint son maximum : la pression systolique, souvent vue comme le reflet du débit cardiaque et de la distension des artères élastiques. Après la fermeture des valvules sigmoïdes (valve aortique), le sang s'écoule vers les artérioles et la pression

diminue progressivement jusqu'à atteindre son minimum en fin de diastole (phase de remplissage ventriculaire). C'est en partie ce qui explique pourquoi la pression diastolique est considérée par les cliniciens comme un index de l'état des vaisseaux périphériques. Compte tenu de la forme de l'onde de pression, la pression moyenne artérielle P_{moy} est actuellement estimée par les cliniciens par

$$P_{\text{moy}} = P_{\text{dia}} + \beta (P_{\text{sys}} - P_{\text{dia}}), \quad \beta = 1/3 \quad (1.1)$$

où P_{sys} et P_{dia} sont respectivement les valeurs de pression systolique et diastolique. Notez toutefois que cette estimation fait l'objet de discussions et que Meaney et al. (2000) ont proposé d'utiliser $\beta = 0.412$ ou même $\beta = 0.475$ pour les patients jeunes qui s'explique par le retour plus lent de l'onde réfléchie. Il est aussi important de remarquer le phénomène d'amplification de l'onde de pression et en particulier l'augmentation de l'amplitude de la pression maximale (systolique) à mesure que l'on s'éloigne du cœur, d'autant plus importante que le sujet est jeune (Agabiti-Rosei et al., 2007). Malgré tout, il est bien établi que la pression moyenne P_{moy} décroît entre l'aorte (~ 13 kPa) et les artérioles (~ 5 kPa). De plus, lorsque les dimensions des artères deviennent très petites, au niveau des artérioles, la pression artérielle chute très rapidement et la différence entre les valeurs de pression systolique et diastolique devient très faible. C'est pour cela que les artérioles – contrôlant les entrées de sang dans les capillaires – sont considérées comme les sites principaux de résistance du flux sanguin.

De façon analogue aux variations de pression, l'écoulement sanguin atteint sa vitesse maximale lors de la systole, diminue puis change de sens lors de la diastole (Fig. 1.4b). Ce phénomène d'inversion du sens du flux sanguin s'atténue à mesure que l'on s'éloigne du cœur. La chute de pression observée se ressent évidemment au niveau de la vitesse moyenne du flux sanguin : elle passe de près de 10 cm/s dans les grandes artères jusqu'à moins de 0.1 mm/s dans les capillaires.

1.1.2.2 Classification des artères

Parallèlement aux conditions de pression sanguine, l'épaisseur et la micro-structure des parois artérielles évoluent le long de l'arbre vasculaire. Bien que ces variations soient progressives et que certaines artères ont des comportements mixtes, il est habituel de distinguer trois types artériels en fonction de leurs propriétés et dimensions (Thiriet, 2007; Thubrikar, 2007).

Artères élastiques ou de conductance. Ce sont les vaisseaux les plus larges, situés près du cœur. Les artères élastiques sont caractérisées par la présence de nombreuses lames élastiques dans la média. Leur paroi est relativement mince par rapport à leur diamètre. Dans ce groupe, on trouve notamment l'aorte, les branches provenant de l'arche aortique et de l'artère pulmonaire. Le comportement élastique passif de ces vaisseaux leur permet de s'élargir lorsque le cœur éjecte le sang à haute pression et de se rétracter lors de la diastole. Ce phénomène est crucial pour « pousser » le flux sanguin et ainsi maintenir l'écoulement pendant toute la durée du cycle cardiaque.

Artères musculaires ou de résistance. Ce sont essentiellement des vaisseaux de diamètre moyen, situés près des tissus qu'ils alimentent. Ces artères sont dites musculaires car elles contiennent plus de cellules musculaires lisses et moins de fibres élastiques que les artères dites élastiques. C'est la présence de ces cellules musculaires lisses qui conduit à leur activité vasomotrice (Thubrikar, 2007). En effet, la vasoconstriction ou la vasodilatation des artères musculaires (respectivement associées à aux diminutions et augmentations de diamètre) leur permet de réguler la vitesse du flux sanguin vers les tissus. Dans ce groupe, on trouve notamment les artères carotides, les artères branchiales ou les artères coronaires.

Artérioles Ce sont les plus petits vaisseaux artériels. Ils apportent le sang aux capillaires. Les artérioles situées près des artères ont une composition qui leur est semblable, par contre celles situées près des capillaires se limitent souvent à un anneau de cellules endothéliales entourées de cellules musculaires lisses. Ces artères constituent le principal site de contrôle de la résistance périphérique au flux sanguin, là encore par activité vasomotrice. En particulier, un tonus musculaire élevé des cellules musculaires lisses conduit directement à une augmentation de la pression artérielle dans tout le système vasculaire, tandis que la relaxation abaisse la pression (Thiriet, 2007).

1.1.2.3 Fonctions physiologiques

La classification des artères que nous venons de présenter dépend plus des fonctions physiologiques des artères que de leur structure. Certes, il est clair que la fonction du système vasculaire est d'assurer l'irrigation sanguine des différents organes et tissus et de distribuer ainsi l'ensemble des molécules nécessaires à leur fonctionnement. Seulement, il est important de noter que les parois artérielles ne sont pas que de simples conduits mais possèdent des propriétés mécaniques, de synthèse et comportent de nombreux récepteurs à des substances chimiques. Les fonctions endothéliales et sympathiques permettent en effet à la paroi artérielle de nombreux ajustements physiologiques et participent à la réponse cardio-vasculaire en s'adaptant aux changements de posture, de modification de température de l'environnement, au stress et à l'exercice physique. En particulier, il existe de nombreuses interactions entre les différentes tuniques, plus spécifiquement entre les trois types cellulaires caractéristiques, à savoir les cellules endothéliales de l'intima, les cellules musculaires lisses de la média et les fibroblastes de l'adventice.

Membrane semi-perméable Comme une membrane semi-perméable, l'endothélium vasculaire régule le transfert passif des molécules contenues dans le sang, parmi lesquelles les lipoprotéines qui sont les principaux porteurs du cholestérol et d'autres lipides dans l'organisme. Mais, en plus d'assurer cette fonction de barrière inerte entre le sang et les tissus, les cellules endothéliales contrôlent aussi de nombreuses fonctions d'homéostasie, l'immuno-modulation et le processus d'angiogénèse (Herrmann et Lerman, 2001). En effet, l'endothélium sain inhibe l'adhésion sur la surface vasculaire des plaquettes et leucocytes (Fishman, 1982) et maintient l'équilibre des activités pro-fibrinolytiques (synthèse de la fibrine) et pro-thrombotiques (Landmesser et al., 2004). Si les cellules endothéliales ont des actions autocrine, paracrine et endocrine significatives, elles ont

aussi des fonctions de transport actif et passif de nombre de constituants sanguins. Notez qu'avec l'âge, il se produit souvent une destruction au moins locale de la couche de cellules endothéliales qui diminue la fonction endothéliale et augmente la perméabilité de l'intima au flux de constituants sanguins (lipoprotéines, cellules mononuclées, etc.).

Régulation de la pression artérielle Les artères doivent s'accommoder des grandes variations de pression engendrées par l'activité cardiaque. Pour y parvenir, elles sont constituées de cellules musculaires lisses capables de se contracter (vasoconstriction) ou de se détendre (vasodilatation) en fonction des signaux nerveux et hormonaux reçus. Elles régulent ainsi le débit sanguin local et la pression artérielle moyenne. La régulation à court terme de la pression artérielle fait intervenir le système nerveux sympathique avec notamment les barorécepteurs aortiques et carotidiens. Les barorécepteurs sont des terminaisons nerveuses situées dans la paroi des artères et qui fournissent des impulsions réflexes proportionnelles à l'étirement de la paroi du vaisseau. Ces impulsions interviennent dans la régulation cardiaque en engendrant une modification de la force de contraction atriale et permettent de stimuler la contraction ou la relaxation des cellules musculaires lisses des petits vaisseaux des membres et viscères. Cette régulation nerveuse agit rapidement sur la vasomotricité et permet de conserver une pression sanguine approximativement constante. D'autre part, par leurs récepteurs membranaires, les cellules endothéliales sont aussi capables de percevoir les changements hémodynamiques sous la forme d'un stimulus mécanique ou en association avec des modifications locales de concentrations de facteurs chimiques, de neurotransmetteurs ou d'hormones (Herrmann et Lerman, 2001; Widlansky et al., 2003). En réponse, elles sécrètent divers agents vasoconstricteurs (endothéline, prostaglandines, sérotonine des plaquettes, angiotensine II) ou vasodilatateurs (monoxyde d'azote (NO), prostacycline (PGI₂), EDHF⁷) à destination des cellules musculaires lisses qui, grâce à leur fonction contractile, assurent cette vasomotricité (Furchgott et Zawadzki, 1980). L'endothélium maintient ainsi l'équilibre entre vasoconstriction et vasodilatation et participe à la régulation du débit sanguin local et la pression artérielle. Notez enfin que si les récepteurs des cellules endothéliales sont endommagés, par exemple par un phénomène d'érosion associé au flux sanguin, alors les réponses vasomotrices seront aussi changées (Hansson, 2005).

Remodelage de la paroi artérielle Les vaisseaux sanguins sont en constant changement afin d'adapter et optimiser leur géométrie (rayon interne, épaisseur, etc) en fonction des sollicitations mécaniques auxquelles ils sont soumis (pression sanguine, cisaillement dû au flux sanguin ou autre). Bien que le remodelage des artères saines soit une réponse homéostatique de sorte que le niveau de contraintes redevienne acceptable dans la paroi artérielle, ses mécanismes sont encore mal connus (Melo et al., 2007). En effet, le remodelage vasculaire semble être un subtil équilibre entre la protéolyse et la synthèse de protéines de la matrice extra-cellulaire par les cellules de la paroi vasculaire et leur

7. En plus de la production et de la libération de monoxyde d'azote (NO) et de prostacycline (PGI₂), l'endothélium est capable d'induire une relaxation en agissant directement sur le potentiel de membrane des cellules musculaires lisses. L'ensemble de ces substances libérées par l'endothélium est appelé EDHF (pour *endothelium-derived hyperpolarizing factor*) et hyperpolarise les cellules musculaires lisses, ce qui empêche l'entrée du calcium dans la cellule et donc bloque la contraction.

dégradation par les métalloprotéinases matricielles ou MMP (pour *matrix metalloproteinases*) (Ward et al., 2000). Évidemment, les mécanismes de remodelage sont en grande partie possibles grâce aux fonctions métaboliques et synthétiques des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses (Khazaei et al., 2008), mais aussi grâce à l'action des MMP qui, en dégradant la matrice extra-cellulaire, permettent la migration des cellules à l'intérieur de la matrice extra-cellulaire (Woessner Jr, 1991). Parmi les nombreux médiateurs impliqués dans le remodelage artériel, le NO, le PDGF (pour *platelet-derived growth factor*) et le TGF- β (pour *transforming growth factor- β*) semblent jouer les premiers rôles (Lehoux et al., 2002). Le NO est un inhibiteur de remodelage. La libération du monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses et empêche la production de l'endothéline (vasorétractant) (Furchgott et Zawadzki, 1980). En plus grande quantité, le NO active les MMP et provoque l'apoptose des cellules musculaires lisses ce qui conduit à un remodelage hypotrophique, c'est à dire une diminution de l'épaisseur de la paroi (Melo et al., 2007). D'un autre coté, le PDGF et le TGF- β induisent la prolifération de cellules musculaires lisses et la sécrétion de collagène, les MMP aidant alors à la réorganisation du tissu (Ward et al., 2000). Les cellules musculaires lisses synthétisent alors des composés de la matrice extra-cellulaire et peuvent se multiplier jusqu'à ce que le niveau de contraintes dans l'artère redevienne normal, en raison de l'épaississement de la paroi artérielle. C'est le remodelage hypertrophique, c'est à dire une augmentation de l'épaisseur de la paroi (Melo et al., 2007). La diminution de la synthèse de facteurs vasodilatateurs comme le NO et l'augmentation de la synthèse d'endothéline semblent donc contribuer à l'augmentation de la rigidité vasculaire. En effet, la captation de l'endothéline par les cellules musculaires lisses induit leur vasoconstriction mais aussi leur prolifération et la captation par les fibroblastes induit à la fois leur prolifération et la synthèse de matrice extra-cellulaire. Il est donc clair qu'en dehors de leur effet sur le tonus vasculaire, le NO et l'endothéline peuvent contribuer à l'augmentation de la rigidité vasculaire en participant à la calcification vasculaire et à la fibrose. Toutefois, il est important de noter que l'équilibre associé au remodelage est complexe. Par exemple, la captation du vasoconstricteur qu'est l'endothéline par les récepteurs ET_B des cellules endothéliales induit la production des vasodilatateurs NO et PGI₂. De plus, comme les cellules endothéliales ne libèrent pas le NO uniquement vers les cellules musculaires lisses mais également dans la lumière des vaisseaux sanguins, ce dernier inhibe l'adhésion des plaquettes et des leucocytes sur l'endothélium. Par conséquent, la dysfonction endothéliale est un signe de pathologie vasculaire tant elle joue un rôle important dans l'initiation et la progression des maladies (Khazaei et al., 2008). Enfin, finissons par mentionner qu'avec l'âge, les cellules musculaires lisses perdent leur phénotype contractile et adoptent le phénotype sécrétoire ce qui conduit à la synthèse de collagène et à la fibrose progressive de la paroi artérielle (Jacob et Bernard, 2006).

1.1.3 Caractéristiques mécaniques et caractérisation

Ce sont les distributions, orientations et inter-connexions des constituants de la paroi artérielle qui lui confèrent ses propriétés mécaniques. Si ces considérations sont axiomatiques en mécanique, il est tout de même important de remarquer ici le rôle complémentaire de l'histologie quantitative et de la mécanique. En conséquence, les compositions

et la micro-structure décrites précédemment ont évidemment plusieurs conséquences qui doivent être prises en compte lors de la modélisation du comportement des artères.

1.1.3.1 Caractéristiques mécaniques

Depuis les travaux de Roy (1881), il est bien accepté que les artères sont des tissus non-uniformes, dont le comportement est anisotrope et non linéaire (Fung, 1981; Holzapfel et al., 2000; Humphrey, 2002; Kalita et Schaefer, 2008). Quand elles sont sujettes à des chargements cycliques, elles montrent une hystérésis. Elles se relaxent à déformation constante et fluent à chargement constant (Fung, 1981). À la lumière des résultats expérimentaux (Carew et al., 1968), les artères sont incompressibles dans toute la gamme de pressions physiologiques; ceci est probablement dû à la grande proportion d'eau dans leur composition (Humphrey, 2002, 2003). Les artères ont aussi des contraintes résiduelles. En effet, lorsqu'on les retire des conditions *in-vivo*, elles se rétractent et lorsqu'elles sont coupées radialement, elles s'ouvrent spontanément (Fung, 1991; Greenwald et al., 1997; Holzapfel et al., 2007; Takamizawa et Hayashi, 1987; Vaishnav et Vossoughi, 1987).

Non-linéarité La non-linéarité du comportement des artères découverte par Roy (1881) ne sera réellement comprise qu'au milieu du XX^{ème} siècle lorsque la théorie des grandes déformations a été développée (Green et Zerna, 1968; Murnaghan, 1951; Truesdell et Noll, 1965; Truesdell et Toupin, 1960). Dès lors, durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, de nombreux auteurs, suivant les pionniers Richard Skalak et Yuan-cheng Fung, vont contribuer à l'amélioration des connaissances en construisant de nombreuses lois de comportement dans le cadre de la théorie de l'élasticité (non-linéaire) afin d'étudier la réponse mécanique des artères (voir, par exemple, Fung, 1981; Humphrey, 2002).

Non-uniformité Les parois artérielles sont en général non uniformes. Rappelons-nous que les artères ont une structure « en couches » dans laquelle chaque tunique est elle-même non uniforme car constituée de différentes sous-structures (unités lamellaires, cellules musculaires, etc.). De plus, le long de l'arbre artériel la composition et la structure des tissus varient. Comme conséquences directes, les proportions de collagène, d'élastine ou de cellules musculaires lisses ne peuvent pas être vues comme des constantes globales. Ajoutons aussi que, comme la composition des parois dépend des chargements, elle change avec le temps (Vito et Dixon, 2003). En accord avec cet ensemble de constatations, la méthode de modélisation la plus souvent adoptée consiste à diviser la paroi artérielle en deux ou trois couches uniformes, selon que le comportement de l'intima soit considéré ou non (Demiray et Vito, 1991; von Maltzahn et al., 1984). L'hypothèse sous-jacente étant bien évidemment l'approche macroscopique phénoménologique de milieu continu, qui a depuis des années montré sa robustesse (Holzapfel, 2000). Par exemple, en modélisant l'artère coronaire gauche (l'artère fonctionnelle la plus importante), Holzapfel et Gasser (2001); Holzapfel et al. (2002a) ont fait l'hypothèse que la paroi artérielle était une structure bi-couche dans laquelle la média occupait les deux tiers de l'épaisseur et l'adventice le tiers restant, négligeant au passage le rôle mécanique de l'intima. Notons que la composition spécifique des artères étudiées est souvent prise en compte de façon

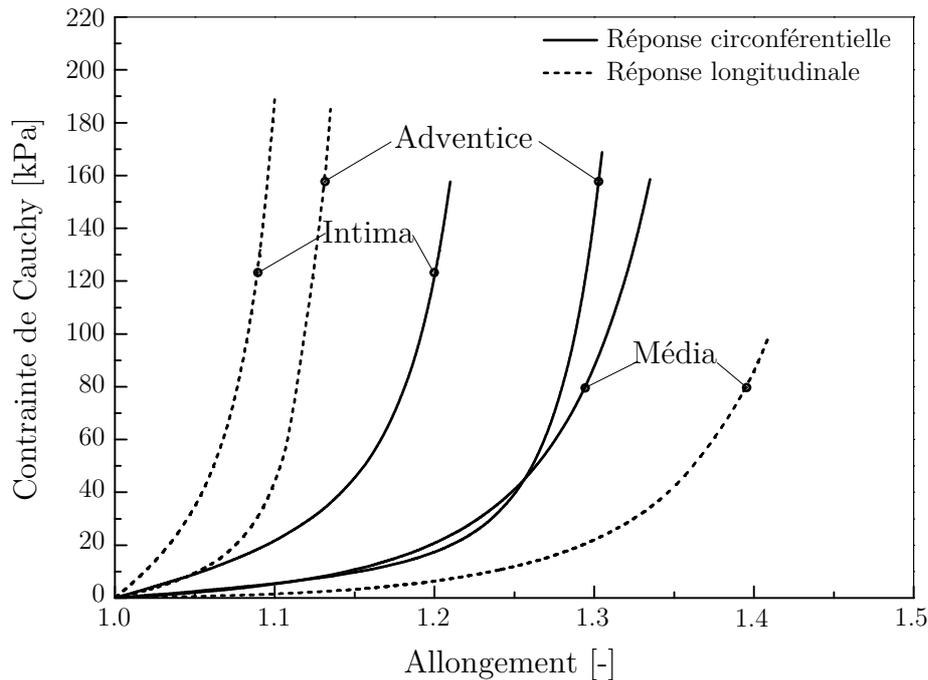


Figure 1.5. Illustration du comportement anisotrope non-linéaire des tissus artériels. Les courbes de réponses contrainte-allongement représentent la moyenne des caractéristiques obtenues avec des essais de traction uniaxiale des trois tuniques d'artères coronaires gauches humaines. [Adapté de Holzapfel et al. (2005b)].

complètement transparente en utilisant un comportement uniforme pour chacune des couches directement issu d'essais de caractérisation macroscopique.

Anisotropie L'existence de directions privilégiées pour nombre de constituants des vaisseaux conduit à l'émergence d'un comportement mécanique macroscopique anisotrope. De façon spécifique, l'anisotropie du comportement mécanique est associée aux orientations privilégiées des fibres de collagène, des cellules musculaires lisses et du réseau d'élastine dans la média et l'adventice. Concernant la média, des études histologiques ont montré que les cellules musculaires lisses sont préférentiellement arrangées le long des fibres (Holzapfel et al., 2000). Or des études expérimentales ont aussi montré que la direction privilégiée de ces fibres est majoritairement hélicoïdale par rapport à la direction circonférentielle, avec tout de même une certaine disparité au niveau des angles et une certaine composante radiale. Concernant l'adventice, sa micro-structure est plus désorganisée, ce qui rend la tâche plus difficile pour extraire une direction privilégiée (Gasser et al., 2006). En accord avec ces observations, il est assez courant de modéliser la micro-structure des artères avec un modèle anisotrope non linéaire à deux familles de fibres orientées de façon hélicoïdale par rapport à la direction circonférentielle (Holzapfel et al., 2000). Ce modèle peut être complété par l'introduction d'une certaine dispersion pour prendre en compte l'orientation des fibres dans la direction radiale (Holzapfel et al., 2005b). Pour essayer de quantifier un peu cette anisotropie de la paroi, citons que des expériences associées à ces modèles ont montré un angle moyen d'orientation plus faible

pour la média (angle moyen $\sim 0\text{--}20$ deg) que pour l'adventice ($\sim 40\text{--}60$ deg) (Gasser et al., 2006; Holzapfel et al., 2000, 2005b).

Incompressibilité Comme la paroi artérielle est majoritairement composée d'eau, elle est généralement considérée comme un milieu incompressible. Même s'il peut y avoir des mouvements de fluide à l'intérieur du tissu (poreux), induits par des gradients de contraintes comme mentionné par Chuong et Fung (1984), l'hypothèse d'incompressibilité de la paroi a été démontrée par des études expérimentales. En effet, Carew et al. (1968) ont montré que des échantillons d'artères se déformaient de façon isochore sous l'action d'un grand nombre de charges différentes, dont celles associées aux conditions physiologiques.

Contraintes résiduelles La présence de contraintes résiduelles dans les vaisseaux est considérée comme une des caractéristiques les plus importantes (Humphrey, 2002). Rappelons que les contraintes résiduelles se définissent comme les contraintes existantes au sein du tissu en l'absence de charge extérieure appliquée. Elles sont révélées si une coupe est effectuée sur un vaisseau à l'état *ex-vivo* non chargé. Comme mentionné par Humphrey (2002), un des premiers à découvrir la présence de contraintes résiduelles au sein des artères est Bergel (1960). Il a écrit ⁸ :

Quand une artère est fendue longitudinalement, elle s'ouvre en se déroulant... Ceci indique sûrement la présence de contraintes même s'il n'existe aucune pression pouvant engendrer une quelconque dilatation.

Un quart de siècle plus tard, Chuong et Fung (1986) ont réalisé des expériences avec des artères de lapin et ont trouvé que lorsque les artères étaient coupées le long de leur axe de symétrie, elles s'ouvraient. Ils ont ensuite reproduit le même genre d'expériences avec le ventricule gauche et ont trouvé le même type de comportement (Omens et Fung, 1990). Comme récemment redémontré par Holzapfel et al. (2007), les contraintes résiduelles existent dans toutes les directions, mais sont tout de même plus prononcées dans les directions circonférentielles et axiales. En effet, si une artère est découpée en petits anneaux comme indiqué sur la figure 1.6, ceux-ci s'ouvrent naturellement après une excision dans la direction radiale. De même, une bande longitudinale excisée s'enroule naturellement sur elle-même. Ceci confirme donc évidemment les observations de Bergel (1960). De façon générale, les études réalisées sur des artères saines ont montré que la présence de contraintes résiduelles dans la direction circonférentielle tend à uniformiser la distribution des contraintes sur l'ensemble de l'épaisseur de la paroi (Chuong et Fung, 1986; Guo et al., 2005; Takamizawa et Hayashi, 1987; Vaishnav et Vossoughi, 1987). Ces contraintes résiduelles sont souvent associées au comportement de l'élastine, sécrétée par les fibroblastes lors de la croissance du tissu, et dont le remodelage est influencé par le niveau d'activité des cellules musculaires lisses (Humphrey, 2002). Sur un plan plus théorique, Skalak et al. (1982) a suggéré que les contraintes résiduelles au sein des tissus ne sont jamais que les contraintes associées à la déformation élastique nécessaire pour restaurer la continuité matérielle après leur croissance dite incompatible (voir aussi

8. Citation trouvée dans le livre de Humphrey (2002) : *When an artery is split open longitudinally it will unroll itself... This surely indicates some degree of stress even when there is no distending pressure.*

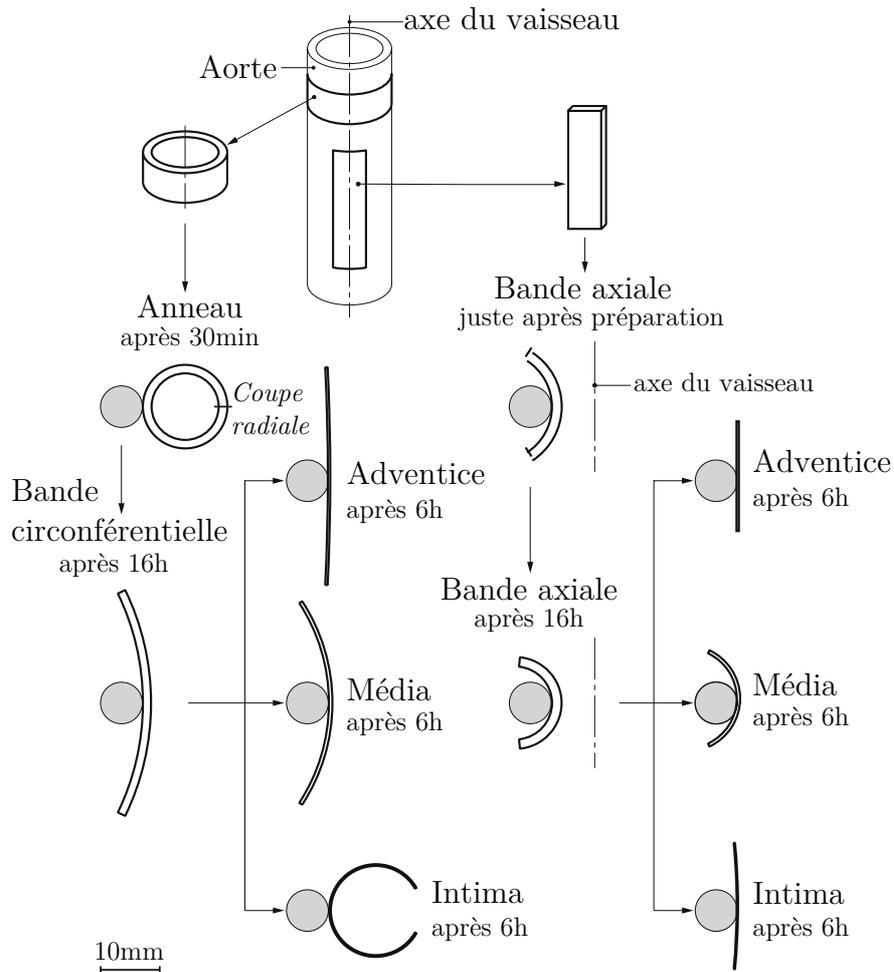


Figure 1.6. Illustration schématique de la présence de contraintes résiduelles au sein des tissus artériels. La bande circonférentielle est issue de la coupe radiale d'un anneau, correspondant à une section d'aorte. La bande axiale a été directement découpée sur la face antérieure du vaisseau. Les temps indiqués correspondent aux durées de relaxation nécessaires pour obtenir l'équilibre complet des échantillons. Tous les échantillons ont été collés à des cylindres en plastiques de 7 mm de diamètre. Toutes les géométries des segments sont reproduites aux échelles exactes. [Adapté de Holzapfel et al. (2007)].

Klarbring et al., 2007; Skalak et al., 1996). La question fondamentale émergeant alors étant : *existe-t-il une configuration sans contrainte associée à chaque tissu ?* Idéalement cette configuration correspond au ré-assemblage du tissu après un nombre de coupes infini, donc la réponse est clairement *non*. Dans ce cas, à quoi correspondent les géométries excisées représentées sur la figure 1.6 ? En explorant cette question, Han et Fung (1991) ont montré que la majeure partie des contraintes résiduelles étaient libérées par une simple coupe radiale et que les coupes suivantes ne conduisaient qu'à de très faibles contributions. Ce sont ces résultats qui ont conduit de nombreux auteurs à considérer l'existence d'une configuration globalement homogène, c'est à dire libre de contrainte, obtenue par une simple coupe. En partant de cette hypothèse, nous pouvons reconstruire l'état résiduel par résolution d'un simple problème élastique et estimer ses effets dans l'environnement pressurisé *in-vivo*. Cette procédure est classique en mécanique. Par

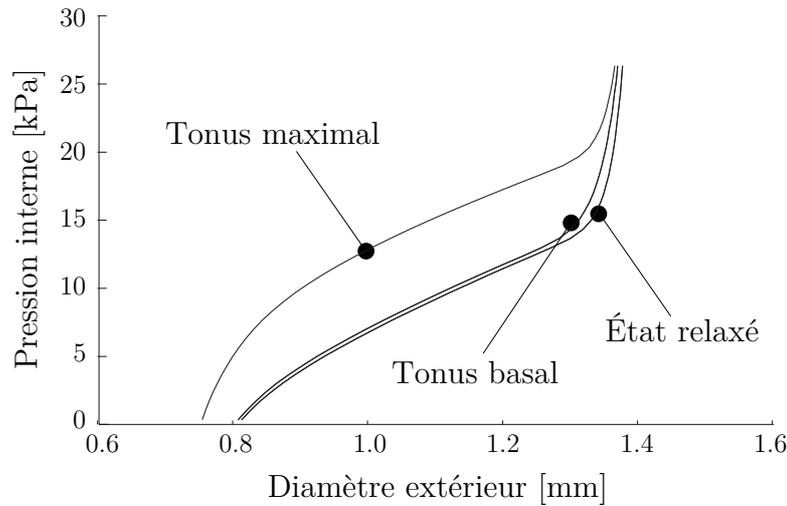


Figure 1.7. Illustration du comportement actif des tissus artériels. Les courbes de réponses pression-diamètre représentent la moyenne des caractéristiques obtenues avec des essais d'inflation dans les trois états de tonus des cellules musculaires lisses de parois saines de carotides de rats. [Adapté de Zulliger et al. (2004)].

conséquent, la méthode de l'angle d'ouverture s'est imposée comme mesure de l'état de contraintes résiduelles dans les vaisseaux sanguins (Alastrué et al., 2007; Chuong et Fung, 1986; Fung, 1991).

Activité contractile Les cellules musculaires lisses présentes dans la média agissent de façon active sur l'élasticité de la paroi vasculaire, grâce à leurs propriétés contractiles. L'état de contraction de ces dernières est directement associé à la concentration en Ca^{2+} . Cet état gouverne en partie les dimensions de la lumière du vaisseau et plus généralement sa déformation (Fig. 1.7). Par conséquent, les propriétés mécaniques « apparentes » des artères dépendent largement de l'état de contraction des cellules musculaires lisses. Les effets de l'activation du muscle lisse sur les propriétés mécaniques artérielles peuvent être mesurés à partir d'un modèle expérimental animal. Pour libérer le caractère contractile des cellules musculaires lisses, on peut utiliser du chlorure de potassium ou de la n-pépinéphrine; dans ce cas on obtient l'état de tonus musculaire maximal. À l'opposé, l'acide tétracétique d'éthylène-glycol (EGTA) ou le cyanure de potassium peuvent être utilisés pour inhiber toute activité contractile; dans ce cas on obtient l'état relaxé. Utilisant les données de Matsumoto et al. (1996) sur des aortes de rat, Rachev et Hayashi (1999) ont été les premiers à montrer que le tonus du muscle lisse vasculaire réduit le gradient de contraintes pariétales. La vasoactivité apparaît alors complémentaire au rôle des contraintes résiduelles et toutes deux semblent suivre le même objectif d'homéostasie vasculaire.

1.1.3.2 Évaluation du comportement mécanique

Caractérisation *in vivo* Il n'existe à l'heure actuelle peu de moyens pour déterminer l'état de contraintes d'une artère *in vivo* simplement par la méconnaissance de l'état relaxé ou non contraint de chaque point matériel. C'est bien évidemment un manque cer-

tain car de telles informations permettraient d'établir de possibles corrélations avec les pathogénies des tissus. Les premières tentatives sur des modèles animaux utilisaient des techniques (très) invasives avec notamment l'utilisation de calibres équipés de jauges de déformation suturés à la surface de la paroi artérielle. Des techniques moins invasives ont depuis été proposées, comme l'échographie intra-vasculaire (IVUS = *intravascular ultrasound*), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie en cohérence optique (OCT). On notera toutefois que si les techniques d'IRM sont en constantes évolution, elles souffrent encore d'une résolution moyenne de 400 μm . À l'opposé, l'OCT permet une résolution de 10 μm mais est limitée par une faible profondeur d'exploration. La technique d'exploration la plus avancée, qui est le *Gold Standard* utilisé en routine clinique, est l'IVUS (Finet, 1994). C'est sur cette modalité d'imagerie que des travaux de reconstruction du champ des déformations des parois artérielles ont été mis en place par le LBUM, dirigé par le Pr. Guy Cloutier (Maurice et al., 2005, 2004). L'algorithme d'élastographie (cartographie des déplacements dans toute la paroi artérielle) mis en place a donné des résultats très prometteurs sur des données *in vivo* (Fromageau et al., 2008). Parallèlement, ces travaux ont motivé le développement d'un algorithme de reconstruction des rigidités apparentes des tissus des parois vasculaires dans l'équipe dirigée par le Pr. Jacques Ohayon (Le Floc'h et al., 2010; Le Floc'h et al., 2009). Cet algorithme de modulographie (cartographies des modules de Young dans toute la paroi artérielle) utilise comme données d'entrée les champs de déformations fournis par l'algorithme d'élastographie du LBUM, puis estime à partir d'un critère d'hétérogénéité permettant une segmentation itérative du domaine, la répartition du module de Young dans toute la paroi. Ces travaux innovants et prometteurs ont été brevetés et l'application clinique de l'outil appelé iMOD (*Imaging MODulography*) est en cours de développement.

Enfin, nous devons aussi mentionner l'existence de la technique non-invasive de tonométrie d'aplanation qui permet d'obtenir des informations sur la pression intra-vasculaire d'artères suffisamment proches des tissus cutanés comme les carotides. Cette technique, initialement utilisée pour évaluer la pression intra-oculaire, est basée sur l'hypothèse (discutable) que la force nécessaire pour aplatir une surface donnée de l'artère est égale à la pression intra-artérielle. Quoiqu'il en soit, couplée à une mesure échographique des mouvements des artères, l'utilisation de ces mesures de pression a permis à Masson et al. (2008) d'évaluer le comportement mécanique *in vivo* des carotides humaines.

Malgré tout, les mesures *in vivo* actuelles se limitent encore souvent à l'évaluation de l'augmentation du diamètre entre la diastole et la systole couplée à une mesure de pression intra-vasculaire permettant d'estimer le comportement mécanique des artères saines (Ahlgren et al., 2001; Hansen et al., 1995; Riley et al., 1997; Stålhand, 2009). Si ces estimations sont utiles pour établir des études comparatives entre les artères, elles ne permettent pas encore d'établir des modèles de comportement suffisamment représentatifs des parois artérielles. Ceci ne peut être réalisé que par des essais *in vitro*.

Caractérisation *in vitro* Pour déterminer les propriétés mécaniques des parois artérielles en conditions *in vitro*, les techniques classiques de caractérisation d'ingénierie des matériaux ont été appliquées. Pour essayer de reproduire au mieux les conditions *in vivo* des tissus testés, il est nécessaire de réaliser ces expériences dans un bain thermostatique

au pH contrôlé (Fung, 1981; Gleason et al., 2007; Sacks, 2000). Toutefois, ces conditions d'essais restent éloignées des conditions physiologiques, notamment à cause de la dégradation rapide des tissus après leur excision ou par l'absence d'interactions avec les tissus environnants ou même encore par l'arrêt des voies de communication biochimique caractéristiques du comportement vivant des tissus. Malgré tout, les essais mécaniques permettent d'obtenir des informations utiles sur le comportement des tissus. Parmi les essais classiques, on trouve :

- *Essais de traction uniaxiale* - Compte tenu du caractère directionnel de ces essais, il est nécessaire d'effectuer des tests dans plusieurs directions pour caractériser le comportement des tissus artériels (voir par exemple Holzapfel et al., 2005b). Compte tenu des différences des réponses non-linéaires observées entre les directions circonférentielles et longitudinales (voir par exemple la figure 1.5), ces essais ont naturellement conduit à l'émergence de modèles de comportement anisotrope et non-linéaire.
- *Essais de traction biaxiale* - Même si ces essais permettent d'obtenir plus d'informations sur le comportement des tissus, ils restent plus compliqués à mettre en œuvre. De plus les effets de bords associés aux tailles réduites des échantillons rendent difficile l'exploitation des résultats et donc la généralisation de cette méthode (Sacks, 2000). Toutefois, les résultats de ces essais montrent généralement des réponses anisotropes et non-linéaires des artères.
- *Essais d'inflation-extension* - Ces essais visent à reproduire les conditions physiologiques des artères en appliquant une pression intérieure et un étirement axial. Ces essais s'appliquent sur des échantillons artériels « fermés » de longueur suffisante pour s'affranchir des effets de bords et permettent donc d'obtenir des informations substantielles sur le comportement des artères. Malgré les difficultés de mise au point de ces essais, ils sont fréquemment utilisés (voir, par exemple, Carboni et al., 2007; Carta et al., 2009; Gleason et al., 2007; Hayashi et al., 1980). Ces essais permettent de faire émerger le comportement non-linéaire des artères mais plus difficilement leur caractère anisotrope, ce qui justifie le développement par certains auteurs de modèles isotropes.

Il est important de noter que les suites logiques de ces essais sont évidemment la formulation de modèles de comportement permettant par la suite d'exploiter les informations obtenues dans un contexte plus complexe, en particulier pathologique.

1.1.4 Modèles de comportement mécanique

Dans cette partie, nous faisons une brève revue des modèles de comportement mécanique des artères les plus utilisés. Nous commençons par les modèles hyperélastiques passifs puis continuons avec les modèles actifs associés à la contraction des cellules musculaires lisses. Enfin, une brève revue des modèles d'évolution des artères et en particulier de croissance et de remodelage est proposée. Le cadre de cette présentation est celui de la mécanique des milieux continus en grandes déformations. Pour de plus amples informations, le lecteur est invité à consulter les ouvrages de Green et Zerna (1968), de Holzapfel (2000) ou Taber (2004), ou plus avancés de Truesdell et Noll (1965), Marsden et Hughes (1983), Maugin (1993), Epstein et Elzanowski (2007) ou d'Epstein (2010).

1.1.4.1 Modèles de comportement hyperélastique

C'est à la fin du XIX^{ème} que Roy (1881) montre avec de nombreuses expériences le caractère anisotrope et non-linéaire de la réponse élastique des artères et mentionne, dès son introduction⁹, que, à l'exception des os, la relation de comportement linéaire établie par Robert Hooke (1635-1703) ne parvient pas à décrire le comportement des tissus animaux. Toutefois, cette non-linéarité du comportement des tissus biologiques ne sera réellement comprise qu'au milieu du XX^{ème} siècle lorsque la théorie des grandes déformations a été développée (Green et Zerna, 1968; Murnaghan, 1951; Truesdell et Noll, 1965; Truesdell et Toupin, 1960). Dès lors, durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, de nombreux auteurs vont contribuer à l'amélioration des connaissances en construisant de nombreux modèles de comportement dans le cadre de la théorie de l'élasticité (non-linéaire) afin d'étudier la réponse mécanique des artères. Comme l'état de contraintes des corps élastiques ne dépend que de l'état de déformation et non de son histoire, tous ces modèles se résument à l'expression d'une énergie potentielle de déformation, notée ψ . La notion même d'hyperélasticité est implicite dans la formulation d'un potentiel d'énergie. Cependant, il est important de noter que la forme de l'énergie de déformation est très largement dépendante de l'objet étudié et en particulier de ses symétries matérielles. Précisons que le groupe de symétrie de la loi de comportement d'un corps solide élastique est le conjugué d'un sous-groupe du groupe orthogonal (Epstein et al., 2006, déf. 8.1). En accord avec ces considérations, nous distinguerons les modèles isotropes et les modèles anisotropes. La majeure partie des modèles que nous présentons sont discutés par Kalita et Schaefer (2008) ou plus récemment par Ogden (2009) ou Holzapfel et Ogden (2010a).

Modèles isotropes La notion d'isotropie est afférente aux symétries matérielles et plus particulièrement à l'invariance (à droite) de l'expression du potentiel de déformation sous l'action de toute transformation d'un élément du groupe spécial orthogonal $SO(3)$, le groupe de toutes les rotations de \mathbb{R}^3 (Elżanowski et al., 1990, déf. 6). Ce qui revient à dire, en des termes plus rustiques, que l'énergie de déformation des corps isotropes doit être invariante par rotation et donc que les propriétés mécaniques sont identiques dans toutes les directions. Cette invariance, associée au groupe de symétries, permet l'introduction d'une métrique – non nécessairement euclidienne – sur l'espace matériel, notée \mathbf{G} . En partant de ce point, la mesure de déformation la plus naturelle est le tenseur de Green qui évalue sur l'espace matériel la différence entre les métriques spatiale et matérielle. Ce tenseur est défini par $\mathbf{E} = (\mathbf{C} - \mathbf{G}) / 2$ (Green et Zerna, 1968). Dans cette expression, $\mathbf{C} = \varphi^*(\mathbf{g})$ est le tenseur de Cauchy-Green droit, qui n'est jamais que la vision matérielle de la métrique de l'espace euclidien ambiant \mathbb{E}^3 , notée \mathbf{g} , par la transformation $\varphi : \mathcal{B} \rightarrow \mathbb{E}^3$. De par sa définition, \mathbf{C} est associé à une mesure de dilatation sur l'espace matériel et se résume à la métrique matérielle pour toute transformation rigide. Maintenant, en partant de la notion d'objectivité, associée aux changements de repères, les fonctions d'énergie de déformation peuvent être construites à partir des invariants (par rotation à gauche) du tenseur de Green ou de façon équivalente du tenseur de Cauchy-Green droit.

9. La citation de Roy (1881, p125) est : « *With animal tissues (excepting bone) this [Hooke's] law does not hold good* ».

On notera I_1 , I_2 et I_3 les invariants du tenseur de Cauchy-Green droit \mathbf{C} , respectivement définis comme $I_1 = \text{tr } \mathbf{C}$, $I_2 = [(I_1)^2 - \text{tr}(\mathbf{C}^2)]/2$ et $I_3 = \det \mathbf{C}$.

Modèle Néo-Hookéen Parmi les potentiels hyperélastiques isotropes incompressibles, le plus connu et le plus simple est sûrement le modèle Néo-Hookéen, dont la forme existe déjà dans l'article de Mooney (1940, Eq.16) et probablement baptisé par Rivlin (1948a),

$$\psi_{NH}(I_1) = c_{10}(I_1 - 3) \quad (1.2)$$

dans lequel la constante matérielle $c_{10} = \mu/2 > 0$, en Pascal, est directement proportionnelle au module de cisaillement μ . La forme issue de la physique statistique de ce modèle est attribuée à Treloar (1943) et commentée dans Rivlin (1948a, §11). Quoi qu'il en soit, et comme rappelé par Mooney (1940), cette loi de comportement n'est jamais que l'extension en grandes déformations de la loi linéaire de Hooke incompressible en élasticité linéarisée (voir, par exemple, le livre de Love, 1944). Ce modèle a été utilisé par Ohayon et al. (2007) pour décrire le comportement des parois artérielles lors d'une étude sur l'influence des contraintes résiduelles au sein des artères athérosclérotiques et peut, de façon générale, être employé pour toutes les études préliminaires.

Modèle de Mooney (1940) Pour prendre en compte des non-linéarités matérielles, Mooney (1940) ajoute un terme proportionnel au (futur) second invariant (défini par Rivlin, 1948b, Eq 3.4), tel que

$$\psi_M(I_1, I_2) = c_{10}(I_1 - 3) + c_{01}(I_2 - 3). \quad (1.3)$$

Dans ce modèle, souvent connu sous le nom de Mooney-Rivlin, les deux constantes matérielles s'expriment en Pascal et doivent être positives. À notre connaissance, ce modèle n'a jamais été utilisé seul pour modéliser le comportement de parois artérielles. Par contre, on le retrouve dans certaines études composé avec le modèle de Demiray (1972).

Modèle de Rivlin et Saunders (1951) C'est à partir des travaux de Mooney (1940) que Rivlin et Saunders (1951) ont conçu la famille des séries

$$\psi_{RS}(I_1, I_2) = \sum_{i=1, j=0}^{+\infty} c_{ij} (I_1 - 3)^i (I_2 - 3)^j, \quad (1.4)$$

a priori capable de représenter tous les comportements élastiques isotropes. Comme pour les deux modèles précédents, les constantes matérielles c_{ij} s'expriment en Pascal et doivent être positives. À titre d'exemple, une forme à 5 coefficients ($c_{10}, c_{01}, c_{11}, c_{20}, c_{02}$) a été utilisée par Yang et al. (2007) pour modéliser le comportement des carotides humaines lors de simulations fluide-structure. Ils ont déterminé les paramètres rhéologiques à partir de données publiées dans le livre de Humphrey (2002). Ce modèle et ces paramètres ont été repris par Gao et al. (2009) pour estimer la répartition des contraintes au sein de bifurcations carotidiennes humaines reconstruites à partir de données IRM.

Modèle de Demiray (1972) Pour représenter le comportement raidissant (*strain stiffening*) des tissus artériels et notamment des aortes abdominales de rats lors d'essais d'inflation-extension, Demiray (1972, Eq 2.11) a introduit un modèle de type exponentiel impliquant le premier invariant,

$$\psi_D(I_1) = \frac{a}{2b} (\exp[b(I_1 - 3)] - 1) \quad (1.5)$$

où a et b sont deux constantes matérielles, respectivement en Pascal et sans unité. Ce modèle a été utilisé pour la première fois dans un modèle numérique par Delfino et al. (1997)¹⁰ lors de l'évaluation de l'influence des contraintes résiduelles au sein de bifurcations carotidiennes humaines. Ce modèle a notamment été utilisé par Williamson et al. (2003) pour évaluer les sites potentiels de rupture de plaques à partir de données histologiques, par Younis et al. (2004) ou plus récemment par Leach et al. (2010) lors de simulations fluide-structure de bifurcations carotidiennes pour estimer leurs susceptibilités à l'athérosclérose.

Composition des modèles de Mooney (1940) et Demiray (1972) Si le modèle de Mooney (1940) est peu utilisé seul pour modéliser le comportement des artères, il est par contre souvent composé avec le modèle introduit par Demiray (1972). C'est à dire :

$$\psi_{M-D}(I_1, I_2) = c_{10}(I_1 - 3) + c_{01}(I_2 - 3) + \frac{a}{2b} (\exp[b(I_1 - 3)] - 1). \quad (1.6)$$

Cette fonction a notamment été utilisée pour décrire le comportement de parois saines humaines par Zheng et al. (2005) dans une étude destinée à évaluer les sites potentiels de rupture de plaques compliquées d'artères coronaires, par Tang et al. (2008) lors d'une étude portant sur la simulation fluide-structure de bifurcations carotidiennes humaines avec plaques ou par Yang et al. (2008) dans une étude visant à estimer les effets de flexion dus au caractère pulsatile du flux sanguin au niveau des artères coronaires humaines.

Modèle de Ogden (1972) Ce modèle s'écrit comme une fonction des trois valeurs propres λ_i ($i = 1, 2, 3$) de la matrice dans une base donnée du tenseur de déformation pure \mathbf{U} , issu de la décomposition polaire $\mathbf{F} = \mathbf{R} \mathbf{U}$, sous la forme

$$\psi_O(\lambda_i) = \sum_{i=1}^n \frac{\mu_i}{a_i} [\lambda_1^{a_i} + \lambda_2^{a_i} + \lambda_3^{a_i} - 3] \quad (1.7)$$

où les μ_i et a_i sont des paramètres matériaux, respectivement en Pascal et sans unité, les a_i n'étant pas nécessairement entiers (Ogden, 1982). Notez que le cas $i = 1$ et $a_1 = 2$ correspond au modèle néo-hookeen. À notre connaissance, seuls Kumar et Balakrishnan (2005) ont utilisé le modèle de Ogden (1972) pour modéliser le comportement de parois d'artères coronaires humaines avec une forme à 6 coefficients ($i = 3$), déterminés à partir

¹⁰. Comme mentionné par Holzapfel (2009), c'est probablement ce qui a valu à ce modèle d'être attribué à tort à Delfino et al. (1997) par Holzapfel et al. (2000) ou Kalita et Schaefer (2008).

des données de Delfino et al. (1997, se résumant aux deux coefficients a et b de leur modèle de carotides humaines).

Limitations De par leur définition ces modèles décrivent des comportement isotropes alors qu'il a été montré depuis maintenant plus d'un siècle que le comportement (au moins *ex-vivo*) des artères est anisotrope. Malgré tout, ces modèles présentent l'avantage d'une certaine simplicité et sont souvent déjà implémentés dans les codes de calcul commerciaux, ce qui favorise grandement leur utilisation.

Modèles anisotropes Comme décrit dans le paragraphe 1.1.3.1, les artères ont un caractère anisotrope reconnu et démontré (Holzapfel et al., 2000; Kalita et Schaefer, 2008). Historiquement, les premiers modèles conçus sont des fonctions du tenseur des déformations de Green \mathbf{E} basées sur une description orthotrope d'une géométrie cylindrique d'artère, paramétrée dans l'espace matériel par le triplet (R, Θ, Z) .

Modèle de Fung et al. (1979) C'est le premier modèle anisotrope construit pour décrire le comportement des artères. Il s'exprime comme

$$\psi_F(\mathbf{E}) = a (\exp [Q(\mathbf{E})] - 1) \quad (1.8)$$

avec a une constante matérielle, en Pascal et $Q(\mathbf{E})$ une fonction des composantes du tenseur des déformations de Green construite de telle sorte que les dépendances anisotropes orthotropes soient intégrées par la décomposition

$$Q_F(\mathbf{E}) = b_1 E_{RR}^2 + b_2 E_{\Theta\Theta}^2 + b_3 E_{ZZ}^2 + 2b_4 E_{RR} E_{\Theta\Theta} + b_5 E_{\Theta\Theta} E_{ZZ} + 2b_6 E_{RR} E_{ZZ} \quad (1.9)$$

où les b_i ($i = 1, \dots, 6$) sont six constantes matérielles adimensionnées supplémentaires. Ce modèle contient donc sept constantes pouvant (*a priori*) être déterminées à partir d'essais (Chuong et Fung, 1984). Ce modèle a été utilisé par Gleason et al. (2008) pour justifier l'introduction d'un nouveau modèle plus adapté pour représenter le comportement de carotides de souris (voir le modèle de Baek et al. (2007) ci après).

Composition de Holzapfel et Weizsäcker (1998) De façon originale, Holzapfel et Weizsäcker (1998) ont proposé d'ajouter au modèle de Fung et al. (1979) une contribution isotrope linéaire de type Néo-Hookéene,

$$\psi_{NH-F}(\mathbf{E}) = c_{10} (I_1 - 3) + a (\exp [Q_F(\mathbf{E})] - 1), \quad (1.10)$$

pour décrire le comportement d'aortes abdominales de rats. Ce fut à notre connaissance sa seule utilisation.

Modèle de Humphrey et Na (2002) En dépit du défaut de convexité du modèle de Fung et al. (1979) mentionné deux ans plus tôt par Holzapfel et al. (2000), Humphrey et Na (2002) ont proposé une autre version de la fonction $Q(\mathbf{E})$ pour intégrer directement les effets de cisaillement. Leur fonction prend la forme

$$Q_{HN}(\mathbf{E}) = b_1 E_{RR}^2 + b_2 E_{\Theta\Theta}^2 + b_3 E_{ZZ}^2 + 2b_4 E_{RR} E_{\Theta\Theta} + b_5 E_{\Theta\Theta} E_{ZZ} + 2b_6 E_{RR} E_{ZZ} + 2b_7 E_{R\theta}^2 + 2b_8 E_{\theta Z}^2 + 2b_9 E_{RZ}^2 \quad (1.11)$$

où les b_i ($i = 1, \dots, 9$) sont neuf constantes matérielles adimensionnées. Humphrey et Na (2002) ont utilisé ce modèle pour représenter le comportement passif de la paroi artérielle lors de l'étude de son comportement dynamique et actif. Ayant probablement oublié les travaux de Humphrey et Na (2002), Van Epps et Vorp (2008) retrouvent cette fonction pour intégrer les effets de cisaillement dûs à la torsion des artères coronaires. Quoi qu'il en soit, il est important de noter que même si ce modèle est capable de décrire le comportement élastique anisotrope et non-linéaire des artères, son (très) grand nombre de constantes rhéologiques n'en fait pas un candidat de premier choix.

Modèle de Takamizawa et Hayashi (1987) Un autre modèle, construit de manière similaire à celui de Fung et al. (1979), mais dont on peut raisonnablement douter des apports en terme de description, est celui introduit par Takamizawa et Hayashi (1987) :

$$\psi_{TH}(\mathbf{E}) = -a \ln [1 - Q(\mathbf{E})] \quad (1.12)$$

avec a une constante matérielle, en Pascal et $Q(\mathbf{E})$ une fonction des composantes du tenseur des déformations de Green définie telle que

$$Q_{TH}(\mathbf{E}) = b_1 E_{\Theta\Theta}^2 + b_2 E_{ZZ}^2 + b_3 E_{\Theta\Theta} E_{ZZ} \quad (1.13)$$

où les b_i ($i = 1, \dots, 3$) sont trois constantes matérielles adimensionnées supplémentaires. Ce modèle a notamment été utilisé par Rachev et Hayashi (1999) pour représenter le comportement passif de la paroi artérielle lors d'une étude sur les effets physiologiques des contraintes résiduelles et de la contraction des cellules musculaires lisses. C'est à notre connaissance la dernière fois où ce modèle a été utilisé.

Limitations Comme discuté par Holzapfel (2009, §3.1), ces modèles souffrent de (graves) problèmes de convexité : ils ne sont localement convexes que si un certain nombre de restrictions sur les paramètres rhéologiques sont appliquées ; ce qui rend d'autant plus difficile leur identification. Ces modèles sont donc probablement à oublier et il semble préférable de se tourner vers les modèles naturellement convexes ou plus exactement poly-convexes¹¹.

Modèles anisotropes structuraux À ce stade, il est important de rappeler que la notion d'anisotropie est aussi une notion associée aux symétries matérielles. Les modèles anisotropes existants les plus avancés sont construits comme des modèles isotropes transverses. Un solide isotrope transverse est un corps élastique isotrope et uniforme muni d'un champ de vecteurs unitaires intrinsèque \mathbf{a} dans l'espace tangent matériel (Elzanowski et al., 1990, déf. 7), tel que son groupe de symétrie soit un conjugué du groupe de rotation autour de la direction d'anisotropie. Notons maintenant qu'une façon élégante de rendre

11. Voir, par exemple, l'article de Ehret et Itskov (2007) pour un rappel des notions de convexité ou de poly-convexité et la formulation de fonctions d'énergie de déformation qui le sont naturellement par construction.

objective la définition du champ de vecteurs \mathbf{a} est de construire une famille de tenseurs dits de structure de façon analogue à une métrique, c'est à dire $\mathbf{A} = \mathbf{a} \otimes \mathbf{a}$, symétrique par construction. Ainsi, avec les mesures objectives \mathbf{C} et \mathbf{A} , l'expression d'un potentiel de déformation d'un solide anisotrope transverse sera invariant sous l'action à gauche de tout tenseur orthogonal $\mathbf{Q} = \mathbf{Q}^{-T} \in O(3)$, i.e. $\psi(\mathbf{Q} \mathbf{C} \mathbf{Q}^T, \mathbf{Q} \mathbf{A} \mathbf{Q}^T) = \psi(\mathbf{C}, \mathbf{A})$. Comme dans le cas isotrope, l'objectivité conduit à utiliser les deux invariants (par rotation) supplémentaires $I_4 = \mathbf{C}(\mathbf{a}, \mathbf{a})$ et $I_5 = \mathbf{C}^2(\mathbf{a}, \mathbf{a})$.

Modèle de Holzapfel et al. (2000) Le premier modèle basé sur l'utilisation de tenseurs structuraux pour décrire le comportement des artères est celui de Holzapfel et al. (2000). C'est un potentiel hyperélastique anisotrope à deux familles de fibres croisées ajouté à un potentiel de type néo-hookéen :

$$\psi_H(I_1, I_4^\alpha) = \frac{\mu}{2}(I_1 - 3) + \sum_{\alpha=1}^2 \frac{k_1}{2k_2} (\exp[k_2(I_4^\alpha - 1)^2] - 1) \quad (1.14)$$

avec k_1 et k_2 deux constantes matérielles, respectivement en Pascal et sans unité. Les deux invariants I_4^α ($\alpha = 1, 2$) sont relatifs à deux directions de fibres croisées paramétrées par un angle ϕ dans le plan orthoradial. Ce modèle nécessite donc la détermination des quatre paramètres rhéologiques μ , k_1 , k_2 et ϕ . Notez que la fonction anisotrope utilisée par Holzapfel et al. (2000) a été initialement proposée par Humphrey et Yin (1987) pour modéliser le comportement contractile des fibres cardiaques. Le modèle de Holzapfel et al. (2000) a montré avec de nombreux sets de paramètres sa forte ellipticité, ce qui constitue un avantage numérique certain (Balzani et al., 2006; Ehret et Itskov, 2007). Ce modèle a aussi été utilisé par Ferrara et Pandolfi (2008) pour évaluer les risques de rupture d'artères avec l'introduction des fissures sur l'intima, ou plus récemment par Machyshyn et al. (2010) – sous une forme déguisée – pour évaluer la stabilité des processus de croissance et de remodelage d'artères de géométries idéalisées (tubes). On retrouve aussi le modèle de Holzapfel et al. (2000) dans des études de dynamique des artères (Masson et al., 2008), sur l'hypertension (Cardamone et al., 2009) ou dans des études plus théoriques de croissance et de remodelage (Menzel, 2005, 2007; Olsson et Klarbring, 2008) ou de reconstruction des contraintes résiduelles, libérées après une coupe radiale, d'une paroi idéalisée (Olsson et al., 2006). Ce modèle a été utilisé avec une seule famille de fibres orthoradiales par Alford et al. (2008) lors d'une étude de croissance de parois artérielles contractiles idéalisées.

Extension à 4 familles de fibres de Baek et al. (2007) Le modèle de Holzapfel et al. (2000) a été étendu à quatre familles de fibres par Baek et al. (2007) pour décrire le comportement d'artères basilaires de lapins sous la forme :

$$\psi_{H-B}(I_1, I_4^\alpha) = \frac{\mu}{2}(I_1 - 3) + \sum_{\alpha=1}^4 \frac{k_1^\alpha}{2k_2^\alpha} (\exp[k_2^\alpha(I_4^\alpha - 1)^2] - 1) \quad (1.15)$$

avec les quatre invariants I_4^α ($\alpha = 1, 2, 3, 4$) définis à partir des directions de quatre familles de fibres, successivement circonférentielles, longitudinales et croisées paramétrées par un angle ϕ dans le plan orthoradial (familles 3 et 4). Ce modèle nécessite donc la détermination de huit paramètres rhéologiques μ , k_1^1 , k_2^1 (fibres circonférentielles), k_1^2 , k_2^2 (fibres longitudinales), $k_1^3 = k_1^4$, $k_2^3 = k_2^4$ et ϕ (fibres croisées). Malgré les bonnes aptitudes de ce modèle pour décrire le comportement de carotides de souris (Gleason et al., 2008; Zeinali-Davarani et al., 2009) ou d'artères basilaires de lapins (Zeinali-Davarani et al., 2009), son grand nombre de paramètres rhéologiques constitue une difficulté évidente de caractérisation.

Composition de Tang et al. (2009) Le modèle de Holzapfel et al. (2000) a été utilisé par Tang et al. (2009) pour construire un nouveau modèle dont la partie isotrope est complétée par celle de Demiray (1972). Cette composition de modèles prend la forme

$$\psi_{H-Z}(I_1, I_4) = c_{10}(I_1 - 3) + \frac{a}{2b}(\exp[b(I_1 - 3)] - 1) + \frac{k_1}{2k_2}(\exp[k_2(I_4 - 1)^2] - 1) \quad (1.16)$$

avec I_4 relatif à la seule direction circonférentielle. De façon intéressante, Tang et al. (2009) ont analysé le comportement de parois artérielles athérosclérotiques reconstruites à partir de données IRM soumises à l'action du flux sanguin au cours d'un cycle cardiaque et ont utilisé leur modèle pour décrire les comportements de la paroi.

Modèle de Holzapfel et al. (2005b) Pour prendre en compte une certaine dispersion radiale de la distribution des fibres dans la paroi artérielle, Holzapfel et al. (2005b) ont proposé un nouveau modèle :

$$\psi_H(I_1, I_4) = \frac{\mu}{2}(I_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2}[\exp(k_2[(1 - \rho)(I_1 - 3)^2 + \rho(I_4 - 1)^2]) - 1] \quad (1.17)$$

où $\rho \in [0, 1]$ est un facteur de dispersion qui permet de « régler » le degré d'anisotropie (Gasser et al., 2006). De façon originale, si $\rho = 0$, on obtient la composition d'un modèle néo-hookéen avec le modèle de Demiray (1972) et si $\rho = 1$ on retrouve le modèle de Holzapfel et al. (2000). Le modèle de Holzapfel et al. (2005b) a été utilisé par ces mêmes auteurs lors de l'étude des contraintes physiologiques subies par différents segments artériels, incluant les contraintes résiduelles (Holzapfel et Gasser, 2007). Ce modèle a aussi été utilisé par Cacho et al. (2007) pour simuler la chirurgie de pontage coronarien ou par Alastrué et al. (2008) pour modéliser le comportement d'artères saines avec la prise en compte de contraintes résiduelles, qu'ils ont étendu au comportement de bifurcations carotidiennes (Alastrué et al., 2010).

Modèle de Gasser et al. (2006) De façon originale, Gasser et al. (2006) sont revenus sur le modèle introduit en 2000 (Holzapfel et al., 2000) en modifiant dans l'expression de leur potentiel la définition de l'invariant I_4 pour prendre en compte une fonction de

distribution des fibres au sein des parois artérielles. Ce modèle prend la forme

$$\psi_G(I_1, I_4^{\star\alpha}) = \frac{\mu}{2} (I_1 - 3) + \sum_{\alpha=1}^2 \frac{k_1}{2k_2} \left(\exp [k_2 (I_4^{\star\alpha} - 1)^2] - 1 \right) \quad (1.18a)$$

$$I_4^{\star\alpha} = \kappa I_1 + (1 - 3\kappa) I_4 \quad (1.18b)$$

où I_4 est l'invariant correspondant à la direction moyenne de la famille de fibres considérée et où κ est le paramètre de dispersion, défini par

$$\kappa = \frac{1}{4} \int_0^\pi \rho \sin^3 \Theta \, d\Theta \quad (1.19)$$

telle que l'intégration de la fonction de distribution ρ sur une sphère de rayon unité soit égale à 1. Le paramètre κ doit être compris dans l'intervalle $[0, 1/2]$; le cas $\kappa = 0$ correspond à l'isotropie transverse avec toutes les fibres dans la même direction, le cas $\kappa = 1/3$ à l'isotropie et le cas $\kappa = 1/2$ à l'isotropie plane avec toutes les fibres dans le plan normal à la direction moyenne (Gasser et al., 2006; Holzapfel et Ogden, 2010a). À notre connaissance, ce modèle n'a été utilisé dans un contexte vasculaire que par Haskett et al. (2010) pour étudier les évolutions des propriétés mécaniques des parois aortiques humaines saines. Cette étude expérimentale originale, basée sur la caractérisation biaxiale de 207 échantillons provenant de 31 donneurs, révèle un remodelage systématique. De façon intéressante, la matrice extra-cellulaire s'assouplit faiblement (analyse du module de cisaillement μ) jusqu'à 40-50 ans avant de se rigidifier franchement après. De même, si les distributions de fibres ne varient peu ou pas, leur rigidité (k_2) n'a de cesse de croître avec l'âge (le facteur k_1 suit, de façon très amortie, les tendances du module de cisaillement μ).

Modèle de Balzani et al. (2006) Enfin, mentionnons le modèle de Balzani et al. (2006) qui, dans sa version incompressible, est donné par

$$\begin{aligned} \psi_B(I_1, I_4^\alpha, I_5^\alpha) = & \frac{\mu}{2} (I_1 - 3) + \sum_{\alpha=1}^2 \frac{k_1}{2k_2} \left(\exp [k_2 (I_4^\alpha - 1)^{k_3}] - 1 \right) \\ & + \sum_{\alpha=1}^2 \frac{k_4}{2k_5} \left(\exp [k_5 (I_1 I_4^\alpha - I_5^\alpha - 2)^{k_6}] - 1 \right) \end{aligned} \quad (1.20)$$

avec les k_i ($i = 1, \dots, 6$) six constantes matérielles à déterminer expérimentalement. Toutefois, si ce modèle est bien construit dans un cadre polyconvexe nécessaire à la formulation de lois de comportement, avec dix paramètres rhéologiques, il souffre d'une sur-paramétrisation rendant toute identification difficile. Enfin, même si ses auteurs insistent sur les apports en terme de description du comportement des artères, notamment par rapport au modèle de Holzapfel et al. (2000), à notre avis ces derniers ne semblent pas suffisamment significatifs (voir par exemple la fig. 7 de Balzani et al., 2006). Malgré tout, ce modèle a été utilisé par ses auteurs lors d'une étude numérique de reconstruction des contraintes résiduelles d'une artère athérosclérotique (Balzani et al., 2007).

Limitations et perspectives Les modèles anisotropes structuraux se sont complexifiés jusqu'à prendre en compte la distribution de l'orientation des fibres d'élastine et de collagène (Gasser et al., 2006). Toutefois, le niveau de complexité atteint semble être suffisant pour décrire le comportement de toutes les artères et le développement de lois de comportement ne semble plus un challenge majeur (Holzapfel et Ogden, 2010a). Relevons tout de même que les différentes études utilisent principalement les modèles de Holzapfel et al. (2000) ou de Holzapfel et al. (2005b). Nous avons aussi suivi cette voie.

Incompressibilité Enfin et avant de conclure sur cet inventaire « à la Prévert » des modèles hyperélastiques des artères, mentionnons qu'ils sont tous écrits dans un cadre de transformations incompressibles, c'est à dire vérifiant la contrainte $J = \det \mathbf{F} = 1$. Il est admis depuis longtemps qu'une façon raisonnable de satisfaire cette contrainte est d'introduire un multiplicateur de Lagrange p permettant d'assurer la contrainte $G(J) = (J - 1) = 0$. Pour toute résolution analytique, cette contrainte est ajoutée directement à l'expression de l'énergie de déformation sous la forme $\psi_{\text{vol}}(J, p) = p(J - 1)$. Dans le cas de l'élasticité tri-dimensionnelle incompressible, il convient donc de formuler un problème à 4 champs : φ^1 , φ^2 , φ^3 et p . Par contre, dans le cas d'une résolution numérique, le fait que la matrice hessienne associée au multiplicateur soit nulle, i.e. $\partial_p \partial_p [p(J - 1)] = 0$, pose un problème certain d'inversion de l'opérateur tangent de schémas monolithiques et, de nombreuses méthodes numériques, comme celle de Simo et al. (1985), essaient de contourner ce problème (voir, par exemple, le livre de Zienkiewicz et al., 2005).

Quasi-incompressibilité Dans son livre, Holzapfel (2000) propose une méthode générique permettant d'obtenir la version quasi-incompressible de l'ensemble de ces potentiels. L'idée générale est de décomposer le tenseur de déformation pure \mathbf{U} , issu de la décomposition polaire $\mathbf{F} = \mathbf{R} \mathbf{U}$, en une partie sphérique \mathbf{U}_s et une partie déviatrice \mathbf{U}_d , telle façon que la transformation totale soit $\mathbf{F} = \mathbf{R} \mathbf{U}_d \mathbf{U}_s$. Le potentiel incompressible, caractérisant la réponse déviatrice sera donc déterminé à partir des invariants du tenseur de Cauchy-Green droit unimodulaire $\bar{\mathbf{C}} = \mathbf{U}_d^2$, c'est à dire les $\bar{I}_i = I_i(\bar{\mathbf{C}})$ ($i = 1, 2, 3$) tels que $\bar{I}_3 = I_3(\bar{\mathbf{C}}) = 1$. La réponse volumique sera ajoutée à l'expression du potentiel incompressible avec une fonction $\psi_{\text{vol}}(J) = \kappa G(J)$ avec $\kappa > 0$ le module de compressibilité, en Pascal et $G(J)$ une fonction convexe du Jacobien $J = \det \mathbf{U}_s$ vérifiant $G(J = 1) = 0$ et $\partial_J G(J)|_{J=1} = 0$. Il existe de nombreuses fonctions de compressibilité. Nous donnons ci-après un aperçu des fonctions les plus utilisées :

$$\psi_{\text{vol}}(J) = \frac{\kappa}{2} (J - 1)^2 \quad (1.21a)$$

$$\psi_{\text{vol}}(J) = \frac{\kappa}{4} [(J - 1)^2 + (\ln J)^2] \quad (\text{Simo et Taylor, 1982}) \quad (1.21b)$$

$$\psi_{\text{vol}}(J) = \frac{\kappa}{2} (\ln J)^2 \quad (\text{Simo et al., 1985}) \quad (1.21c)$$

$$\psi_{\text{vol}}(J) = \frac{\kappa}{\beta^2} \left(\frac{1}{J^\beta} + \beta \ln J - 1 \right) \quad (\text{Ogden, 1972}) \quad (1.21d)$$

Il est intéressant de préciser deux formes particulières du modèle de Ogden (1972) souvent utilisées : le cas $\beta = -2$ introduit par Simo et Taylor (1991) et le cas $\beta = -1$ introduit par Miehe (1994). Enfin, finissons par mentionner que le seul intérêt de cette décomposition est son découplage des effets volumiques et déviateurs permettant de résoudre numériquement des problèmes quasi-incompressibles avec une simple formulation en déplacement et de bonnes aptitudes de convergence (Simo et Hughes, 2000).

1.1.4.2 Modèles de contraction

Les premiers modèles de contractions musculaires des myocytes cardiaques ont été développés dans le cadre des petites déformations (Chadwick, 1982; Ohayon et Chadwick, 1988; Peskin, 1980; Tozeren, 1983), puis étendus dans le cadre des grandes transformations (Cai, 1988; Humphrey et al., 1990a,b; Lin et Yin, 1998; Nash et Hunter, 2000; Ohayon et al., 2002; Taber et Perucchio, 2000; Usyk et al., 2000).

Modèle de Rachev et Hayashi (1999) À notre connaissance, le premier modèle de contraction des cellules musculaires lisses des parois artérielles a été introduit par Rachev et Hayashi (1999). Leur modèle de contraction s'écrit comme une composante à ajouter au tenseur des contraintes de Cauchy « passif » σ_{pas} de telle sorte que le tenseur total soit $\sigma = \sigma_{\text{pas}} + \sigma_{\text{act}}$. Ce tenseur de « contraintes actives », s'écrit

$$\sigma_{\text{act}} = \lambda_{\theta} T_0 f(\lambda_{\theta}) \mathbf{e}_{\theta} \otimes \mathbf{e}_{\theta} \quad (1.22)$$

où λ_{θ} est l'étirement dans la direction principale des cellules musculaires lisses, c'est à dire la direction circonférentielle indiquée par le champ de vecteurs unitaires \mathbf{e}_{θ} , T_0 est une fonction d'activation, homogène à une contrainte et $f(\lambda_{\theta})$ est un fonction de normalisation telle que $\max f(\lambda_{\theta}) = 1$. Leur fonction de normalisation a été déterminée pour représenter les données expérimentales de Cox (1978a,b) et de Dobrin (1973).

Modèle de Humphrey et Na (2002) Le modèle de Rachev et Hayashi (1999) a été repris et étendu par Humphrey et Na (2002) pour analyser le comportement dynamique de la paroi artérielle. Leur modèle de contraction s'écrit :

$$\sigma_{\text{act}} = \lambda_{\theta} T_0 ([\text{Ca}^{2+}]) \left(1 - \left[\frac{\lambda_m - \lambda_{\theta}}{\lambda_m - \lambda_0} \right]^2 \right) \mathbf{e}_{\theta} \otimes \mathbf{e}_{\theta} \quad (1.23)$$

où λ_{θ} est l'allongement dans la direction des cellules musculaires lisses, λ_m est l'allongement pour lequel la contraction est maximale et λ_0 celui pour lequel elle cesse. Notez que dans ce modèle, la fonction d'activation T_0 est une fonction explicite de la concentration en ions calcium $[\text{Ca}^{2+}]$, homogène à une contrainte. Seulement, ces auteurs ont spécifié cette dépendance directement au travers des senseurs mécanobiologiques locaux que sont les cellules musculaires lisses elles-mêmes ou des senseurs non-locaux que sont les cellules endothéliales. Ainsi, leur fonction d'activation est définie par

$$T_0 ([\text{Ca}^{2+}]) = T_B + T_M (P - P^h)^a - T_S (\tau_w - \tau_w^h)^b \quad (1.24)$$

avec T_B la tension basale, nulle si l'artère est dilatée, T_M la tension associée à la réponse myogénique, vue comme la différence entre la pression sanguine courante (P) et une certaine pression sanguine homéostatique (P^h) et enfin T_S la tension associée à la régulation de l'activité vasomotrice par les cellules endothéliales percevant les contraintes de cisaillement dues à l'écoulement sanguin (τ_w). Ce modèle a été utilisé par Alford et al. (2008) pour prendre en compte l'activité contractile des cellules musculaires lisses lors d'une étude sur la croissance et le remodelage des parois artérielles saines ou hypertendues.

Modèle de Zulliger et al. (2004) Un autre modèle de contraction des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle est celui de Zulliger et al. (2004). Ce modèle est basé sur l'expression d'un pseudo-potentiel d'énergie de contraction, défini par

$$\psi_{\text{act}} = f_1(\text{tonus}, I_1) f_2(\lambda_\theta) \alpha E [\lambda_\theta - \log(\lambda_\theta) - 1] \quad (1.25)$$

avec α la proportion de cellules musculaires lisses, E un module d'élasticité, en Pascal, $f_1(\text{tonus}, I_1)$ une fonction du tonus musculaire et du premier invariant I_1 du tenseur de Cauchy-Green, et $f_2(\lambda_\theta)$ une fonction prenant en compte les variations de tonus en fonction de l'allongement des cellules musculaires lisses λ_θ . Ces deux fonctions sont définies par Zulliger et al. (2004) comme :

$$f_1(\text{tonus}, I_1) = \begin{cases} 1 & \text{tonus maximal} \\ S_{\text{basal}} + (1 - S_{\text{basal}}) \frac{1}{2} \left[1 + \text{Erf} \left(\frac{I_1 - \mu}{\sqrt{2}\sigma} \right) \right] & \text{tonus basal} \\ 0 & \text{tonus nul} \end{cases} \quad (1.26a)$$

$$f_2(\lambda_\theta) = \begin{cases} 1 & 0.680 < \lambda_\theta < 1.505 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.26b)$$

avec S_{basal} le tonus basal de contraction, Erf la fonction erreur, μ et σ deux paramètres caractéristiques de la distribution gaussienne de contraction, respectivement la déformation critique d'engagement et la demi largeur de distribution. Les différents paramètres de ce modèle ont été identifiés par les auteurs à partir de courbes pression-rayon dans les trois états définis, à savoir relâché, contraction maximale et état de contraction basal. En utilisant leur modèle, Zulliger et al. (2004) ont notamment montré que, même si le tonus basal des carotides saines de rats est voisin de l'état relâché, la contraction des cellules musculaires lisses joue un rôle important dans la réduction des contraintes circonférentielles en cas d'hypertension.

Modèle de Valentín et al. (2009) Le modèle de Humphrey et Na (2002) a été repris et modifié par Valentín et al. (2009), notamment en ce qui concerne la fonction d'activation qu'ils ont cette fois spécifiée comme une fonction explicite d'un vasoconstricteur C . Cette fonction s'écrit :

$$T_0([\text{Ca}^{2+}]) = T_m [1 - \exp(-C^2)] \quad \text{avec} \quad C = C_B - C_S \left(\frac{\tau_w - \tau_w^h}{\tau_w^h} \right) \quad (1.27)$$

avec T_m la tension maximale générée par une contraction, C_B la valeur basale du vasoconstricteur et C_S celle associée à la régulation de l'activité vasomotrice par les cellules endothéliales percevant les contraintes de cisaillement dues à l'écoulement sanguin (τ_w), comparée à une valeur homéostatique (τ_w^h). De façon intéressante, ce modèle a été utilisé par ces mêmes auteurs pour expliquer l'origine des contraintes résiduelles et notamment le pré-étirement axial, à l'origine de l'hypertension artérielle (Cardamone et al., 2009).

Limitations et perspectives Si les modèles présentés permettent tous de décrire la contraction des cellules musculaires lisses, ils souffrent néanmoins d'une formulation manifestement basée sur la résolution d'un simple problème mécanique avec ses conditions aux limites en effort ou déplacement, mais sans champ de substance vaso-active. Or, comme explicitement introduit par Humphrey (2002), la contraction des cellules musculaires lisses dépend principalement de la concentration en ions calcium [Ca^{2+}]. Mais au lieu de considérer un champ associé à cette concentration, tous les modèles présentés intègrent cette dépendance sous forme d'une variable interne dont l'état ne dépend que du champ cinématique (ou de ses sous-produits). Certes, les fonctions les plus avancées, comme celles de Valentín et al. (2009), dépendent de censeurs mécanobiologiques non locaux, mais le rôle de ces derniers est intégré de façon déterministe avec l'hypothèse forte d'homéostasie vasculaire et non pas sous forme d'agents vasoconstricteurs (ions calcium [Ca^{2+}]) ou vasodilatateurs (monoxyde d'azote [NO]).

Avec l'objectif d'améliorer ces modèles, une des voies à suivre est probablement une formulation multi-champs de type mécano-chimique analogue à celle introduite en une dimension par Stålhand et al. (2008). C'est en partie ce qui a été fait par Tracqui et Ohayon (2009) pour traduire la contraction de myocytes cardiaques et qu'il faudrait dès lors adapter et étendre à la contraction des cellules musculaires lisses des parois vasculaires. En particulier, intégrer le caractère mécanobiologique associé à des champs non locaux représente un challenge de taille.

1.1.4.3 Modèles de croissance et de remodelage

Si une des premières tentatives de description mathématique de la croissance des tissus biologiques mous est due à Skalak et al. (1982), la première formalisation a été proposée par Rodriguez et al. (1994). Depuis, de nombreux auteurs tels que Taber (1995), Rachev et al. (1996) ou Lubarda et Hoger (2002) ont contribué à la compréhension de la croissance. Dans notre introduction sur la modélisation de la croissance nous reprendrons le point de vue adopté par ces auteurs, définissant la croissance comme un changement de masse et de géométrie et réservant tout changement de microstructure au terme remodelage. Malgré cette distinction des termes, mentionnons immédiatement que ces deux processus sont généralement simultanés et visent le même objectif physiologique d'adaptation à l'environnement (Taber, 1995). Dans la suite et pour plus de clarté de présentation des différents modèles de croissance et de remodelage des parois artérielles, nous les classons selon l'approche adoptée. Ainsi, nous présenterons successivement :

- les modèles de croissance cinématique vers un état homéostatique,
- les modèles de croissance de type plasticité volumique,
- les modèles de remodelage

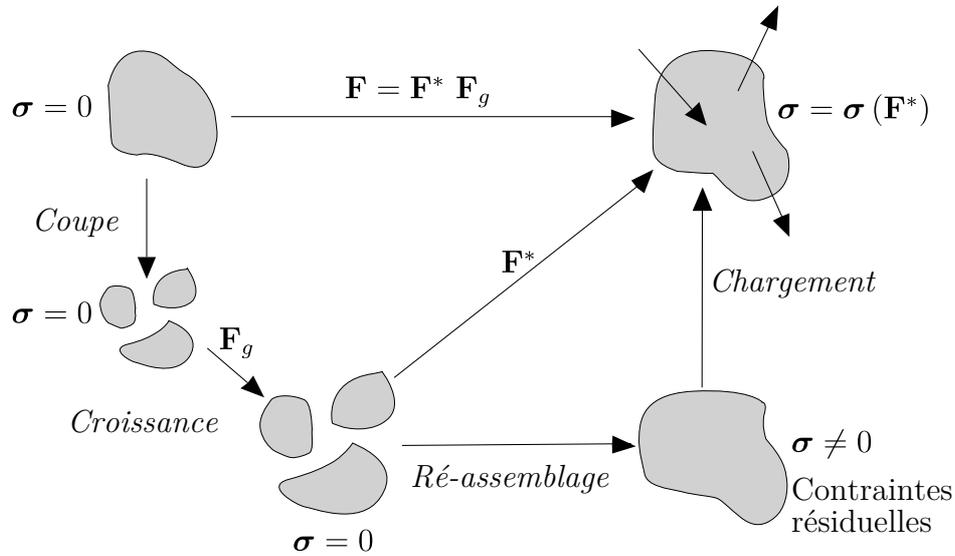


Figure 1.8. Modèle schématique du processus de croissance proposé par Rodriguez et al. (1994). L'idée est de dissocier tous les points matériels (coupe), de les faire croître puis ensuite de les ré-assembler. Le corps obtenu, bien que non soumis au chargement extérieur n'est alors plus libre de contraintes. Ensuite, l'imposition du chargement extérieur conduit à l'état de contraintes dit physiologique. C'est ce schéma de pensée qui motiva la décomposition du gradient de la transformation \mathbf{F} en une partie élastique \mathbf{F}^* et une partie de croissance \mathbf{F}_g . [Adapté de Taber et Eggers (1996)].

Chaque modèle est discuté et dans la mesure du possible nous essayerons de montrer les limitations et perspectives associées à chaque groupe de modèles.

Modèles de croissance cinématique vers un état homéostatique L'idée de la cinématique de croissance introduite par Rodriguez et al. (1994) est de décomposer le gradient de la transformation \mathbf{F} en une partie élastique \mathbf{F}^* et une partie de croissance \mathbf{F}_g tel que

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^* \mathbf{F}_g. \quad (1.28)$$

Dans cette décomposition, les auteurs introduisent comme en plasticité (voir Lee, 1969, avant bien d'autres) la notion de configuration incompatible fictive \mathcal{B}_g . Cette décomposition est illustrée par la figure 1.8. À partir d'une géométrie idéalisée d'artère (tube) dans une base matérielle cylindrique $\{\mathbf{e}_r, \mathbf{e}_\theta, \mathbf{e}_z\}$, les lois de croissances présentées ci-dessous spécifient les variations des composantes $\{\mathbf{F}_g\} = \text{diag}(\lambda_r, \lambda_\theta, \lambda_z)$. Toutes ces lois de croissances sont basées sur le principe d'homéostasie vasculaire, c'est à dire la minimisation de la différence entre un état courant Φ et un état homéostatique supposé Φ^h (voir, par exemple, l'article de Humphrey (2008a) pour une présentation récente de cette hypothèse). En d'autres termes, ces lois de croissances sont toutes du type :

$$\partial_t \mathbf{F}_g = f(\Phi - \Phi^h). \quad (1.29)$$

Ces fonctions sont souvent définies à partir des composantes du tenseur de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$ et postulent l'existence d'un état de contraintes homéostatiques $\boldsymbol{\sigma}^h$. Notez avant de pour-

suivre qu'une partie de ces modèles est discutée par Rachev (2003) ou plus récemment par Taylor et Humphrey (2009).

Modèle de Rachev et al. (1996) À notre connaissance le premier modèle de croissance des parois artérielles basé sur ce principe est celui de Rachev et al. (1996). Ce modèle considère les variations de trois longueurs normalisées (par rapport à trois valeurs homéostatiques correspondantes) : la longueur du segment interne $L_i^* = L_i/L_i^h$, externe $L_e^* = L_e/L_e^h$ et l'épaisseur $e_i^* = e/e^h$. Les trois longueurs varient selon les équations :

$$\partial_t L_i^* = \frac{1}{T_1} (\lambda_{\theta i} - \lambda_{\theta i}^h), \quad (1.30a)$$

$$\partial_t L_e^* = \frac{1}{T_1} (\lambda_{\theta e} - \lambda_{\theta e}^h), \quad (1.30b)$$

$$\partial_t e^* = \frac{1}{T_2} \left(\frac{\sigma_{\text{moy}} - \sigma_{\text{moy}}^h - 0.5(P - P^h)}{\sigma_{\text{moy}}^h - 0.5P^h} \right) \quad (1.30c)$$

avec $\lambda_{\theta i}$ et $\lambda_{\theta e}$ les étirements circonférentiels relatifs aux rayons internes et externes, $\sigma_{\text{moy}} = Pr_i/(r_e - r_i)$ la contrainte moyenne et P la pression à l'intérieur de l'artère. Ce modèle ne demande pas moins que la connaissance de 7 valeurs homéostatiques auxquelles il faut ajouter les deux constantes de temps T_1 et T_2 . Malgré la complexité apparente de ce modèle, les auteurs parviennent à montrer que ce modèle atteint effectivement et comme attendu une valeur homéostatique. À notre connaissance ce modèle n'a plus jamais été utilisé.

Modèle de Taber et Eggers (1996) Peu après mais la même année, Taber et Eggers (1996) publient un modèle non basé sur ce principe d'homéostasie vasculaire. Nous l'avons toutefois intégré dans cette partie pour des raisons historiques et parce que Larry Taber est désormais un ardent défenseur et promoteur du principe d'homéostasie vasculaire. Quoi qu'il en soit, en 1996, Taber et Eggers (1996) considèrent les deux types de modèles :

$$\text{modèle 1 :} \quad \partial_t \lambda_r = D_{r\theta} \sigma_\theta + D_{rz} \sigma_z, \quad \partial_t \lambda_\theta = 0, \quad \partial_t \lambda_\theta = 0 \quad (1.31)$$

$$\text{modèle 2 :} \quad \partial_t \lambda_r = 0, \quad \partial_t \lambda_\theta = D_{\theta\theta} \sigma_\theta + D_{\theta z} \sigma_z, \quad \partial_t \lambda_\theta = 0 \quad (1.32)$$

avec les D_{ab} des constantes contrôlant le taux de croissance. Il est amusant de noter que dans la discussion, les auteurs admettent avoir spéculé sur ce modèle en considérant que les cellules doivent être capable de percevoir la nature tri-dimensionnelle des contraintes et déformations. Comme attendu, l'exploitation des résultats est difficile car le modèle n'est basé ni sur des expériences, ni sur des considérations physiques. Comme le modèle de Rachev et al. (1996), ce modèle sera très vite oublié. Notons toutefois qu'un modèle similaire à été utilisé par Ohayon et al. (2002) pour simuler la croissance du cœur foetal humain à partir de données cliniques (voir la thèse de Cai, 1988, pour les détails).

Modèle de Taber (1998) Le modèle proposé par Taber (1998) pour modéliser la croissance des artères et notamment leur adaptation à l'hypertension prend la forme :

$$\partial_t \lambda_r = \frac{1}{T_r} \left(\frac{\sigma_\theta}{\sigma_\theta^h} - 1 \right), \quad \partial_t \lambda_\theta = \frac{1}{T_\theta} \left(\frac{\sigma_\theta}{\sigma_\theta^h} - 1 \right), \quad \partial_t \lambda_z = 0 \quad (1.33)$$

avec σ_θ^h une contrainte homéostatique circonférentielle fixée et T_r et T_θ deux constantes contrôlant le taux de croissance. Notez que ce modèle n'autorise pas de croissance axiale (direction \mathbf{e}_z). Ce modèle a été utilisé par Alastrué et al. (2008) puis Alastrué et al. (2010) dans un contexte numérique pour modéliser la croissance de parois artérielles saines. Lors de leurs simulations, et comme attendu, ils ont observé une croissance des parois artérielles jusqu'à ce que le niveau de contraintes circonférentielles spécifié soit atteint. En conclusion, avec ce modèle il ne peut se produire d'autre comportement que celui d'uniformisation de l'épaisseur des artères, ce qui n'est pas forcément observé *in-vivo* ou sur les coupes histologiques.

Modèle de Rachev et al. (2000) Bien qu'intitulé comme un modèle de remodelage, le modèle proposé Rachev et al. (2000) suppose simplement que l'évolution de l'épaisseur normalisée de la paroi artérielle $h^* = h/\bar{h}$ est définie à partir de l'équation

$$\partial_t h^* = \frac{1}{T} [(1 - \alpha) \text{signe}(f_\theta(\sigma_{\theta\theta}) + 1) f_\theta(\sigma_{\theta\theta}) + \alpha \text{signe}(f_z(\sigma_{zz}) + 1) f_z(\sigma_{zz})] \quad (1.34)$$

avec T une constante de temps et $\alpha \in [0, 1]$ un paramètre de proportion. Les deux fonctions $f_\theta(\sigma_{\theta\theta})$ et $f_z(\sigma_{zz})$ sont respectivement définies à partir des valeurs homéostatiques $\sigma_{\theta\theta}^h$ et σ_{zz}^h telles que

$$f_\theta(\sigma_{\theta\theta}) = \frac{\sigma_{\theta\theta}(r_i) + \sigma_{\theta\theta}(r_e)}{\sigma_{\theta\theta}^h} - k \quad (1.35a)$$

$$f_z(\sigma_{zz}) = \frac{\sigma_{zz}(r_i) + \sigma_{zz}(r_e)}{\sigma_{zz}^h} - k \quad (1.35b)$$

avec $k \geq 1$ la valeur normalisée de contrainte moyenne à partir de laquelle le remodelage prend effet. Rachev et al. (2000) ont utilisé ce modèle pour décrire la croissance de parois artérielles dont une portion est sous l'action d'un stent. Ils ont montré que la paroi artérielle croît le plus au voisinage du stent pour s'adapter progressivement jusqu'à une section intacte. Ce résultat était bien évidemment attendu et dépend manifestement grandement des valeurs homéostatiques de contraintes spécifiées.

Modèle de Rodríguez et al. (2007) En suivant la voie homéostatique, Rodríguez et al. (2007) ont proposé une amélioration du modèle proposé par Taber (1998) en prenant en compte les effets non-locaux du cisaillement sanguin (τ) à la surface de la paroi artérielle. Ce modèle prend la forme :

$$\partial_t \lambda_r = \frac{\lambda_r}{T_r} \left(\frac{\sigma_\theta}{\sigma_\theta^h} - 1 \right), \quad (1.36a)$$

$$\partial_t \lambda_\theta = \frac{\lambda_\theta}{T_\theta} \left(\frac{\sigma_\theta}{\sigma_\theta^h} - 1 \right) + \frac{\lambda_\theta}{T_\tau} \left(\frac{\tau}{\tau^h} - 1 \right) \exp \left(-\alpha \left[\frac{R}{R_{\text{int}}} - 1 \right] \right) \quad (1.36b)$$

avec $\partial_t \lambda_\theta = 0$, τ^h une valeur homéostatique fixée du cisaillement sanguin, R et R_{int} les positions radiales non-déformées respectivement associées au point matériel considéré et à la lumière de l'artère, α un paramètre de dissipation du facteur de croissance et T_τ une constante contrôlant le taux de croissance associé au cisaillement sanguin. Pour appliquer ce modèle, ils ont considéré un tube ayant les propriétés rhéologiques d'artères coronaires humaines dans lequel ils ont appliqué un niveau de pression sanguine moyen. Comme ce modèle nécessite le niveau de cisaillement exercé par l'écoulement sanguin au niveau de l'endothélium, ils ont imposé un niveau de cisaillement inférieur au niveau homéostatique sur une portion de leur tube. Comme attendu, ils ont observé une diminution du rayon de l'artère sur cette portion. En conclusion, ce modèle présente l'avantage d'introduire l'influence d'effets non-locaux comme le cisaillement sanguin, mais son intégration sous une forme complètement déterministe ne permet pas de faire émerger de nouveaux comportements.

Modèle de Alford et al. (2008) Dans la même philosophie que Rodríguez et al. (2007) et à peu près simultanément, Alford et al. (2008) ont proposé une amélioration du modèle de Taber (1998) en ajoutant à la prise en compte des effets non-locaux du cisaillement sanguin (τ) le niveau d'activation des cellules musculaires lisses de la media, représenté par l'étirement de ces dernières (λ_{act}). Ce modèle prend la forme :

$$\partial_t \lambda_r = \frac{\lambda_r}{T_r} \left(\frac{\sigma_\theta}{\sigma_\theta^h} - 1 \right), \quad (1.37a)$$

$$\partial_t \lambda_\theta = \frac{\lambda_\theta}{T_\theta} \left(\frac{\sigma_\theta}{\sigma_\theta^h} - 1 \right) + \frac{\lambda_\theta}{T_\tau} \left(\frac{\tau}{\tau^h} - 1 \right) + \frac{\lambda_\theta}{T_{\text{act}}} \left(\frac{\lambda_{\text{act}}}{\lambda_{\text{act}}^h} - 1 \right) \quad (1.37b)$$

avec $\partial_t \lambda_z = 0$, λ_{act}^h une valeur homéostatique fixée associée au niveau d'activation des cellules musculaires lisses. Sans beaucoup de surprise, ils ont observé qu'en augmentant le niveau de pression d'un tube aux propriétés mécaniques d'artère, ce dernier s'adaptait en augmentant sa section. Notez toutefois qu'un modèle similaire a été utilisé par Figueroa et al. (2009) lors de simulations de croissance d'artères saines en considérant les interactions avec l'écoulement sanguin (fluide-structure). Notons enfin que la partie passive de ce modèle a été utilisée par Alford et Taber (2008) pour la simulation de la croissance d'une arche aortique et on montré que les effets de courbure avaient tendance à produire une croissance excentrique, comparable à celle observée expérimentalement par Fung (1991).

Modèle de Vignes et Papadopoulos (2010) Le modèle récemment introduit par Vignes et Papadopoulos (2010) utilise aussi le principe d'homéostasie vasculaire et une décomposition multiplicative du gradient de la transformation bien que la forme du tenseur de croissance ne soit pas mentionnée. Toutefois, la complexité des notations et la non mention explicite de leur loi d'évolution le rend difficile à reproduire. Notons simplement que leur modèle dépend d'une valeur de contrainte homéostatique σ_0 et d'une valeur d'activation du processus de croissance σ_g . Lors de l'illustration numérique de leur modèle, Vignes et Papadopoulos (2010) ont considéré une artère de géométrie idéalisée dont le

comportement est décrit par une loi isotrope linéaire compressible de type Saint-Venant Kirshhoff et ont imposé une pression intérieure pour obtenir 8% de déformation radiale. Le changement de densité matérielle observé est d'environ 30 % du côté de la lumière et diminue à mesure que l'on s'en éloigne (15 % sur la surface extérieure). Pour montrer la présence de contraintes résiduelles ils ont libéré les nœuds sur une ligne radiale et ont obtenu un angle d'ouverture de $3,4^\circ$. Cette valeur semble très faible par rapport aux valeurs expérimentales observées. En conclusion, ce modèle construit comme un modèle de plasticité isotrope en petite déformation, ne semble pas simplement applicable pour décrire la croissance des artères. Notons simplement l'illustration intéressante de l'angle d'ouverture pour présenter les résultats de leur modèle.

Limitations et perspectives L'hypothèse d'homéostasie est intéressante et permet d'expliquer des évolutions de tissus observées expérimentalement. Par contre, son caractère trop déterministe, s'il apparaît raisonnable en conditions physiologiques, sera sûrement une limitation dans le cas pathologique dans la mesure où il est difficile de connaître l'état de maladie le plus avancé. De plus, les constantes homéostatiques introduites ne peuvent être déterminées expérimentalement que sur des sections saines et involutives, ce qui compliquera grandement leur caractérisation pour des cas pathologiques. D'autre part et suivant les principes classiques de physique-mathématique, dans lequel s'inscrit naturellement la mécanique des milieux continus, nous clamons qu'il n'est pas raisonnable de formuler des lois d'évolution de quantités définies sur l'espace matériel à partir de quantités définies sur l'espace euclidien ambiant. En d'autres termes, le tenseur de croissance, associé au champ d'uniformité sur l'espace matériel, ne peut pas dépendre des composantes du tenseur des contraintes de Cauchy à valeur dans \mathbb{E}^3 (Maugin, 1993, §6.5). Ces considérations sont axiomatiques en théorie classique des champs mais n'ont manifestement pas été utilisées dans les modèles de croissance que nous venons de présenter.

Modèles de croissance de type plasticité volumique Les modèles que nous qualifions de « plasticité volumique » s'inscrivent dans un cadre thermo-mécanique rationnel, historiquement développé pour décrire la plasticité des corps (Maugin, 2003, §2). En suivant cette vision rationnelle de la mécanique des milieux continus (Maugin, 1993; Truesdell et Noll, 1965), le comportement d'un point matériel dépend de l'énergie de déformation $\bar{\psi}(F_I^i P_\alpha^I, \theta)$ définie sur une jauge $P_\alpha^I(X, t)$ (Epstein et Elzanowski, 2007, ch. 6). Notez que c'est en tout point la traduction mathématique de la vision de Rodriguez et al. (1994) schématisée par la figure 1.8 avec $\mathbf{F}^* = \mathbf{F} \mathbf{P}(X, t)$ et $\mathbf{F}_g = \mathbf{P}^{-1}$. Ce parallèle était déjà discuté par Epstein et Maugin (1996), mais poursuivons. De façon classique, le second principe de la thermodynamique postulant la positivité du taux d'accroissement d'entropie conduit à l'inégalité de Clausius-Planck, i.e. l'inégalité isotherme de Clausius-Duhem :

$$\text{tr}(\mathbf{L}_P \mathbf{M}^T) - \bar{H} \leq 0 \quad (1.38)$$

avec \bar{H} le puits d'entropie introduit par Cowin et Hegedus (1976) pour satisfaire le second principe dans un cadre thermodynamique ouvert, \mathbf{M} le tenseur de Mandel et \mathbf{L}_P le gradient de vitesse d'inhomogénéité, respectivement définis par

$$\mathbf{M}(\partial_I, dX^J) = J_P^{-1} P_\alpha^J \frac{\partial \bar{\psi}}{\partial P_\alpha^I} = J_P^{-1} P_\alpha^J \frac{\partial \bar{\psi}}{\partial (F_{K\alpha}^i P_\alpha^K)} F_{I\alpha}^i = T_i^J F_{I\alpha}^i, \quad (1.39)$$

$$\mathbf{L}_P(dX^I, \partial_J) = \partial_t P_\alpha^I P_J^{-\alpha}, \quad (1.40)$$

avec $J_P = \det \mathbf{P}$, $\psi_0 = J_P^{-1} \bar{\psi}$ la densité d'énergie par unité de volume matériel et $\mathbf{T} = \partial_{\mathbf{F}} \psi_0$ le (premier) tenseur de Piola-Kirshhoff. À partir de ce point, il est évident que les lois d'évolution de croissance devant spécifier \mathbf{L}_P , doivent être écrites en fonction du tenseur de Mandel :

$$\mathbf{L}_P = f_{\text{évol}}(\mathbf{M}) \quad \text{tel que} \quad \text{tr}(f_{\text{évol}}(\mathbf{M}) \mathbf{M}^T) - \bar{H} \leq 0. \quad (1.41)$$

Ces considérations sont classiques en plasticité en grandes transformations (Épstein et Maugin, 1990, 1996). Toutefois, bien que le parallèle entre plasticité et croissance soit explicitement décrit par Lubarda (2004), les auteurs omettent souvent le puits d'entropie \bar{H} . À notre connaissance, les seuls travaux ayant utilisé ces principes pour modéliser la croissance des parois artérielles sont ceux de Kuhl et al. (2007) et de Menzel (2007), tous membres du groupe Paul Steinmann, éditeur avec Gérard A. Maugin d'un livre de mécanique configurationnelle (Steinmann et Maugin, 2005).

Modèle de Kuhl et al. (2007) Après de nombreuses contributions dans le domaine de la croissance (Kuhl et Balle, 2005; Kuhl et al., 2003; Kuhl et Steinmann, 2003), Kuhl et al. (2007) proposent un modèle de croissance des parois artérielles. Reprenant exactement les travaux de Lubarda et Hoger (2002, Eqs 12.22-12.24), ils ont fait l'hypothèse d'une croissance isotrope avec une loi d'évolution définie par

$$\mathbf{P} = \frac{1}{\vartheta} \mathbf{I} \quad (1.42a)$$

$$\partial_t \vartheta = k_\vartheta(\vartheta) \text{tr}(\mathbf{M}^*) \quad (1.42b)$$

$$k_\vartheta(\vartheta) = \begin{cases} k_\vartheta^+ \left(\frac{\vartheta^+ - \vartheta}{\vartheta^+ - 1} \right)^{m_\vartheta^+} & \text{si } \text{tr}(\mathbf{M}^*) > 0 \\ k_\vartheta^- \left(\frac{\vartheta^- - \vartheta}{\vartheta^- - 1} \right)^{m_\vartheta^-} & \text{si } \text{tr}(\mathbf{M}^*) < 0 \end{cases} \quad (1.42c)$$

avec $\mathbf{I} = \partial_I \otimes dX^I$ le tenseur identité et $\mathbf{M}^* = J_P \mathbf{P}^{-1} \mathbf{M} \mathbf{P}$ le tenseur de Mandel « élastique », c'est à dire le tenseur de Mandel à valeur sur la jauge. Dans le modèle de Lubarda et Hoger (2002), $k_\vartheta(\vartheta)$ est une fonction définie avec six paramètres : 3 associés à la croissance (k_ϑ^+ , ϑ^+ et m_ϑ^+) et 3 associés à la résorption (k_ϑ^- , ϑ^- et m_ϑ^-). Elle est définie comme une loi de type saturé par les valeurs ϑ^+ et ϑ^- , respectivement de croissance et d'atrophie maximale. Kuhl et al. (2007) ont utilisé ce modèle de croissance en considérant l'artère comme un tube uniforme décrit par un modèle de comportement élastique linéaire de type néo-hookéen et ont pu montrer le développement subi au cours de l'application d'un effort que pourrait exercer un stent. Ce modèle s'est révélé assez pertinent pour décrire la croissance des artères, en particulier au niveau de la prise en compte des fortes concentrations de contraintes. Par contre, et comme mentionné par

les auteurs dans la discussion, la détermination des paramètres de ce modèle demande encore beaucoup d'études expérimentales.

Modèle de Menzel (2007) Le modèle proposé par Menzel (2007) s'inscrit dans le développement d'une théorie de croissance orthotrope, initiée par Lubarda et Hoger (2002). Le tenseur de croissance orthotrope proposé par Menzel (2007) fait l'hypothèse de colinéarité des deux familles de fibres \mathbf{e}_a ($a = 1, 2$) dans la jauge et sur l'espace matériel. Ce tenseur s'exprime comme :

$$\mathbf{P} = \sum_{a=1}^3 \frac{1}{\vartheta_a} \mathbf{e}_a \otimes \mathbf{e}^a \quad \text{tel que} \quad \mathbf{I} = \sum_{a=1}^3 \mathbf{e}_a \otimes \mathbf{e}^a \quad (1.43)$$

avec \mathbf{e}_a ($a = 1, 2, 3$) trois vecteurs de base tels que le vecteur $\mathbf{e}_3 = \mathbf{e}^1 \times \mathbf{e}^2$ soit normal au plan d'orthotropie défini par \mathbf{e}_1 et \mathbf{e}_2 . En faisant l'hypothèse implicite que le puits d'entropie \bar{H} est en partie dû à la création d'énergie associée à la création de masse

$$\bar{H} = \psi_0 \text{tr}(\mathbf{L}_P) + \bar{H}_{\text{res}} \quad \text{avec} \quad \bar{H}_{\text{res}} \geq 0, \quad (1.44)$$

Menzel (2007) formule une loi de croissance en fonction des trois composantes principales $\mathcal{F}_a = \boldsymbol{\Sigma}(\mathbf{e}^a, \mathbf{e}_a)$ du tenseur de Eshelby $\boldsymbol{\Sigma} = \psi_0 \mathbf{I} - \mathbf{M}$ défini sur l'espace matériel. Son modèle de croissance associé à chacune des trois directions $a = 1, 2, 3$ prend la forme :

$$\partial_t \vartheta_a = k_{\vartheta_a}(\vartheta_a) \text{signe}(\mathcal{F}_a) \ln(1 + |\mathcal{F}_a|) \quad (1.45a)$$

$$k_{\vartheta_a}(\vartheta_a) = \begin{cases} k_{\vartheta_a}^+ \left(\frac{\vartheta_a^+ - \vartheta_a}{\vartheta_a^+ - 1} \right)^{m_{\vartheta_a}^+} & \text{si } \mathcal{F}_a > 0 \\ k_{\vartheta_a}^- \left(\frac{\vartheta_a^- - \vartheta_a}{\vartheta_a^- - 1} \right)^{m_{\vartheta_a}^-} & \text{si } \mathcal{F}_a < 0 \end{cases} \quad (1.45b)$$

Ce modèle de croissance orthotrope est très élégant mais ne requiert pas moins de 18 paramètres de croissance (6 associés à chaque direction). Menzel (2007) a utilisé ce modèle de croissance en considérant l'artère comme un tube uniforme décrit par un modèle de comportement élastique non-linéaire anisotrope (Holzapfel et al., 2000) et utilisé un jeu de 6 paramètres pour les trois directions. Il a dans un premier temps montré les variations de densité matérielle lors d'une croissance stimulée par une simple pression interne avant de considérer, comme Kuhl et al. (2007), la croissance survenant lors de l'application d'un effort que pourrait exercer un stent. Comme mentionné dans la discussion, cette illustration témoigne plus de la faisabilité de modélisation que du développement proprement dit d'un modèle de croissance des artères. Toutefois, le cadre de modélisation de croissance anisotrope développé par Menzel (2007), même s'il n'en est qu'à ses prémises (Vena et al., 2008), apparaît comme une théorie sérieuse pour expliquer comment les fibres de collagène peuvent déterminer les directions de croissance et ainsi développer le caractère fortement anisotrope des tissus et en particulier des artères.

Modèle de Olsson et Klarbring (2008) En considérant le puits d'entropie comme la différence entre l'accroissement d'énergie potentielle matérielle $\psi_0 \operatorname{tr}(\mathbf{L}_P)$ et l'énergie extérieure de croissance apportée $\mathcal{E}_{\text{ext}} = \operatorname{tr}(\mathbf{L}_P \bar{\boldsymbol{\Sigma}}^T)$, Olsson et Klarbring (2008) ont considéré l'inégalité

$$\mathcal{E}_{\text{ext}} - \operatorname{tr}(\mathbf{L}_P \boldsymbol{\Sigma}^T) = \operatorname{tr}(\mathbf{L}_P [\bar{\boldsymbol{\Sigma}} - \boldsymbol{\Sigma}^T]) \geq 0. \quad (1.46)$$

Ils ont ensuite postulé une loi d'évolution de type homéostatique basée une valeur fixée *a priori* du tenseur des contraintes de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}^h$ vue sur l'espace matériel tel que le tenseur $\bar{\boldsymbol{\Sigma}}$ soit défini par

$$\bar{\boldsymbol{\Sigma}} = \psi_0 \mathbf{I} - \varphi^*(\mathbf{g} \boldsymbol{\sigma}^h) = \psi_0 \mathbf{I} - \frac{1}{J} \mathbf{F}^T \mathbf{g} \boldsymbol{\sigma}^h \mathbf{F}^{-T} = \psi_0 \mathbf{I} - \mathbf{M}^h, \quad (1.47)$$

où nous avons introduit la définition du tenseur de Mandel homéostatique \mathbf{M}^h . En accord avec cette formulation, ils ont donc postulé une loi d'évolution du type

$$\mathbf{L}_P = \frac{1}{c} [\mathbf{M} - \mathbf{M}^h]^T \quad (1.48)$$

avec c une constante fixée. Ils ont ensuite appliqué leur modèle à une artère de géométrie idéalisée dont le comportement est décrit par le modèle de Holzapfel et al. (2000) et avec un tenseur d'évolution défini par

$$\mathbf{P} = \frac{1}{\vartheta_R} \mathbf{e}_R \otimes \mathbf{e}^R + \frac{1}{\vartheta_\Theta} \mathbf{e}_\Theta \otimes \mathbf{e}^\Theta + \frac{1}{\vartheta_Z} \mathbf{e}_Z \otimes \mathbf{e}^Z. \quad (1.49)$$

dans une base matérielle $\{\mathbf{e}_R, \mathbf{e}_\Theta, \mathbf{e}_Z\}$. De façon attendue, leur modèle a montré sa capacité à lisser la distribution des contraintes de telle sorte qu'elle soit égale à la valeur homéostatique spécifiée. Ce caractère déterministe rejoint les modèles homéostatiques présentés dans le paragraphe précédent. Toutefois, ce modèle démontre la possibilité de construire des modèles homéostatiques justifiés avec des arguments rationnels de mécanique.

Limitations et perspectives Ces modèles sont bien basés sur des considérations rationnelles de mécanique des milieux continus (Maugin, 1993; Truesdell et Noll, 1965) et bien inscrits dans un cadre thermodynamique ouvert (Epstein, 2007; Epstein et Maugin, 2000). Toutefois, une certaine attention est demandée dans un cas où le champ de mouvement ne serait pas le seul considéré. En effet, comme introduit dans l'article de Epstein et Maugin (2000), puis largement détaillé dans le livre de Epstein et Elżanowski (2007, ch. 6), la notion de jauge ne se limite pas à l'expression du tenseur de Mandel, mais définit plus généralement la (G -)structure de la configuration de référence des points matériels considérés. En accord avec cette vision, il semble raisonnable de considérer la version multi-champ du tenseur de Eshelby $\boldsymbol{\Sigma} = \partial_{\mathbf{P}} \psi_0$, définie de façon générique par

$$\boldsymbol{\Sigma} (\partial_I, dX^J) = \psi_0 \delta_I^J - \sum_{i=1}^{\text{nb champs}} \partial_I \varphi^i \frac{\partial \psi_0}{\partial \partial_J \varphi^i}. \quad (1.50)$$

Cette extension, déjà suggérée dans l'article de Epstein et Maugin (2000), est détaillée dans le cadre thermo-mécanique dans le livre de Epstein et Elzanowski (2007, ch. 6). À partir de cette formulation et suivant l'idée que le puits d'entropie se résume à la différence entre l'accroissement d'énergie potentielle matérielle $\psi_0 \text{tr}(\mathbf{L}_P)$ et l'énergie extérieure de croissance apportée $\mathcal{E}_{\text{ext}} = \text{tr}(\mathbf{L}_P \bar{\boldsymbol{\Sigma}}^T)$ (Epstein, 2007), il semble raisonnable de formuler une loi d'évolution du type

$$\mathbf{L}_P = f_{\text{évol}}(\bar{\boldsymbol{\Sigma}} - \boldsymbol{\Sigma}) \quad \text{tel que} \quad \text{tr}\left(f_{\text{évol}}(\bar{\boldsymbol{\Sigma}} - \boldsymbol{\Sigma}) [\bar{\boldsymbol{\Sigma}} - \boldsymbol{\Sigma}]^T\right) \leq 0. \quad (1.51)$$

où $\boldsymbol{\Sigma}$ peut, par exemple, facilement être la version mécanobiologique du tenseur de Eshelby. Notez que cette formulation est équivalente à celle donnée par l'équation (1.41), moyennant un puits d'entropie défini par $\bar{H} = \text{tr}(\mathbf{L}_P [\psi_0 \mathbf{I} - \bar{\boldsymbol{\Sigma}}]^T)$ (Epstein, 2007).

Modèles de remodelage Parmi les modèles existants de remodelage de parois artérielles, on distingue les modèles de type homéostatique évoluant vers une direction arbitraire (Driessen et al., 2004) et les modèles évoluant vers les directions principales d'un tenseur donné (Driessen et al., 2008; Hariton et al., 2007; Kuhl et Holzapfel, 2007; Menzel, 2007).

Modèle de Driessen et al. (2004) Le modèle de remodelage proposé par Driessen et al. (2004) suppose une paroi artérielle initialement décrite par deux familles de fibres, respectivement associées aux directions circonférentielle \mathbf{e}_θ et longitudinale \mathbf{e}_z de l'espace matériel. Pour conserver les symétries matérielles dans la direction axiale \mathbf{e}_z , ces deux familles vont se dédoubler au cours du remodelage de telle sorte que les quatre familles de fibres \mathbf{a}_α soient définies dans l'espace euclidien ambiant par

$$\mathbf{a}_1 = \cos \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_r + \sin \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_\theta + \sin \theta_2 \mathbf{e}_z, \quad (1.52a)$$

$$\mathbf{a}_2 = -\cos \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_r + \sin \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_\theta + \sin \theta_2 \mathbf{e}_z, \quad (1.52b)$$

$$\mathbf{a}_3 = -\cos \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_r - \sin \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_\theta + \sin \theta_2 \mathbf{e}_z, \quad (1.52c)$$

$$\mathbf{a}_4 = \cos \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_r - \sin \theta_1 \cos \theta_2 \mathbf{e}_\theta + \sin \theta_2 \mathbf{e}_z, \quad (1.52d)$$

avec θ_1 et θ_2 les deux angles caractéristiques de l'orientation des fibres. L'évolution des quatre familles de fibres est spécifiée par rapport à quatre directions elles-mêmes fonction des directions principales par l'intermédiaire de deux angles β_1 et β_2 . La définition d'une direction suffit donc à définir les autres. Dans leur modèle, la première direction est définie par

$$\mathbf{a}_1^h(\lambda_i) = \frac{(\lambda_\theta)^\nu \mathbf{e}_\theta + (\lambda_z)^\nu \mathbf{e}_z}{\sqrt{(\lambda_\theta)^{2\nu} + (\lambda_z)^{2\nu}}} \quad (1.53)$$

avec λ_i l'allongement dans la direction principale \mathbf{e}_i et ν , selon les termes des auteurs, la « puissance d'alignement ». Par analogie au concept d'homéostasie, leur modèle de

remodelage spécifie l'évolution de l'orientation de la direction α comme

$$\begin{aligned}\partial_t \gamma_\alpha &= \kappa (1 - \mathbf{a}_\alpha \cdot \mathbf{a}_\alpha^h) \\ &= \kappa (1 - \cos \gamma_\alpha)\end{aligned}\quad \alpha = 1, 2, 3, 4 \quad (1.54)$$

avec κ une constante fixée et γ_i l'angle entre la direction courante \mathbf{a}_α et la direction \mathbf{a}_α^h . En d'autres termes, ce modèle spécifie une évolution déterministe de type homéostatique vers la direction définie *a priori* \mathbf{a}_α^h . Lors de l'application de ce modèle au remodelage de la paroi artérielle, Driessen et al. (2004) ont considéré un cylindre constitué de deux couches respectivement associées à la media et à l'adventicia et chacune décrite avec le modèle de comportement élastique de Holzapfel et al. (2000). De façon intéressante, Driessen et al. (2004) ont pris en compte un état de contraintes résiduel en considérant un angle d'ouverture et ont montré l'évolution de l'orientation des fibres entre la media et l'adventicia, cohérente avec les observations histologiques. Évidemment, cette transition ne dépend que de la fonction spécifiée par l'équation 1.53 et ce résultat est largement anticipé sur une géométrie idéalisée.

Modèle de Hariton et al. (2007) De façon simple et originale, Hariton et al. (2007) ont proposé un modèle de remodelage de deux familles de fibres \mathbf{a}_1 et \mathbf{a}_2 conjuguées ($\pm\gamma$) de telle sorte que l'évolution de la direction des fibres soit simplement définie par

$$\partial_t \gamma = \arctan \left(\frac{\sigma_{zz}}{\sigma_{\theta\theta}} \right) \quad (1.55)$$

avec $\sigma_{ii} = \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{e}_i, \mathbf{e}_i)$, $i = \theta, z$ les contraintes normales dans les directions circonférentielle et longitudinale. De façon intéressante, ce modèle très simple à permis de montrer le remodelage des parois artérielles de carotides humaines idéalisées avec toutefois une amplitude de ré-orientation assez faible ($\Delta\gamma < 5^\circ$).

Modèle de Menzel (2007) Parallèlement au développement d'une théorie de croissance orthotrope, Menzel (2007) a proposé un modèle de remodelage. En suivant les travaux de Imatani et Maugin (2002), il a considéré l'évolution

$$\partial_t \mathbf{a}_\alpha = \begin{cases} \boldsymbol{\Omega} \mathbf{a}_\alpha = \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{a}_\alpha & \text{si } \lambda_1^C > \lambda_2^C > \lambda_3^C \text{ et } \|\text{asym}(\mathbf{M})\| > 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.56)$$

avec \mathbf{a}_α la direction matérielle de la fibre α , $\boldsymbol{\Omega}$ un tenseur de taux de rotation et $\boldsymbol{\omega}$ la vitesse angulaire définie comme

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{\pi}{2\tau} (1 - q) [\mathbf{a}_\alpha \times \mathbf{e}_1] \quad (1.57)$$

avec τ une constante de temps caractéristique, $q \in [0, 1]$ un facteur de temps caractéristique et \mathbf{e}_1 le vecteur dual de la première direction principale du tenseur de Cauchy-Green droit $\mathbf{C} = \sum_i \lambda_i^C \mathbf{e}^i \otimes \mathbf{e}^i$. La condition mentionnée sur la norme de la partie antisymétrique du tenseur de Mandel $\text{asym}(\mathbf{M}) = (\mathbf{M} - \mathbf{M}^T)/2$ revient à postuler une évolution seulement dans le cas où les directions d'anisotropie matérielle et de déformations ne sont

pas coaxiales. À partir de là, la mesure d'anisotropie $\|\text{asym}(\mathbf{M})\|/\|\mathbf{M}\|$ est un candidat de choix pour voir le déséquilibre entre les directions. Enfin, notons que Menzel (2007) a intégré ses travaux dans un contexte numérique et a utilisé un schéma d'intégration exponentielle tel que

$$\mathbf{a}_\alpha|_{n+1} = \exp(-\Delta t \boldsymbol{\Omega}) \mathbf{a}_\alpha|_n, \quad (1.58)$$

avec $|_n$ et $|_{n+1}$ les valeurs aux instants t et $t + \Delta t$ avec l'incrément de temps $\Delta t > 0$. La méthode de détermination de l'exponentielle utilisée est classique et bien détaillée dans le livre de Simo et Hughes (2000, pp294–298). De façon intéressante, ce modèle a révélé sa capacité à aligner les directions d'anisotropie avec les directions principales de sollicitations et ce sans autre paramètre qu'une constante de temps τ et un facteur q . La voie ouverte par Menzel (2007) semble donc rigoureuse et prometteuse pour décrire le remodelage des fibres dans la paroi artérielle.

Modèle de Kuhl et Holzapfel (2007) La même année que le modèle de Menzel (2007), Kuhl et Holzapfel (2007) publient un modèle de remodelage aussi basé sur un tenseur de rotation tel que la loi d'évolution soit définie par

$$\partial_t \mathbf{a} = \boldsymbol{\Omega} \mathbf{a} = \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{a} \quad (1.59)$$

avec \mathbf{a} la direction matérielle d'anisotropie, $\boldsymbol{\Omega}$ un tenseur de taux de rotation et $\boldsymbol{\omega}$ la vitesse angulaire définie comme

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{1}{\tau} [\mathbf{a} \times \mathbf{e}_1^\sigma] \quad (1.60)$$

avec τ une constante de temps caractéristique et \mathbf{e}_1^σ le vecteur de la première direction principale du tenseur de Cauchy $\boldsymbol{\sigma} = \sum_i \sigma_i \mathbf{e}_i^\sigma \otimes \mathbf{e}_i^\sigma$ avec $\sigma^1 > \sigma^2 \geq \sigma^3$. Bien que construit de façon très simple et avec une seule constante de temps τ , ce modèle a montré sa capacité à organiser l'angle des fibres de collagène de parois artérielles idéalisées. Dans leurs simulations, Kuhl et Holzapfel (2007) ont considéré une artère de géométrie idéalisée dont le comportement est décrit par un modèle anisotrope non-linéaire à deux familles de fibres, d'orientations conjuguées, dont l'orientation initiale est fixée de façon aléatoire. De façon intéressante, ils ont montré que le remodelage conduit les fibres du côté de la lumière à s'orienter de façon circonférentielle et les fibres les plus extérieures à s'orienter à 45° avec entre les deux, une évolution assez linéaire. Ce résultat étonnant a été comparé avec une stimulation selon la première direction principale du tenseur de Cauchy-Green gauche $\mathbf{b} = \mathbf{F}\mathbf{F}^T$ et une autre avec la première direction principale du second tenseur de Piola-Kirshhoff $\mathbf{S} = \varphi^* \boldsymbol{\sigma}$. L'évolution de la distribution avec \mathbf{S} montre une évolution plus rapide (rayon plus faible) vers la direction croisée à 45° alors que celle obtenue avec \mathbf{b} est beaucoup plus lisse avec un angle minimum voisin de 20°. Ces résultats sont très intéressants compte tenu de la simplicité de ce modèle. La seule difficulté est d'ordre numérique avec la mise en œuvre du schéma d'intégration exponentielle.

Modèle de Driessen et al. (2008) Le modèle proposé par Driessen et al. (2008) suppose une paroi artérielle dont l'anisotropie est définie par $2N$ familles de fibres conjuguées autour de la direction axiale \mathbf{e}_z , chacune paramétrée dans le plan $(\mathbf{e}_\theta, \mathbf{e}_z)$ par une moyenne

$\pm\alpha$ et d'un facteur de dispersion β tel que

$$\mathbf{a}_i = \cos \gamma_i \mathbf{e}_\theta + \sin \gamma_i \mathbf{e}_z \quad (1.61a)$$

$$\kappa(\gamma_i) = A \exp \left[\frac{\cos [2(\gamma_i - \alpha)] - 1}{\beta} \right] \quad (1.61b)$$

le modèle d'évolution associé à chaque famille de fibre prend la forme

$$\partial_t \alpha_i = \frac{1}{\tau_a} (\alpha^h - \alpha) \quad (1.62a)$$

$$\partial_t \beta_i = \frac{1}{\tau_a} (\beta^h - \beta) \quad (1.62b)$$

avec α^h et β^h deux fonctions correspondant respectivement à la direction et à la dispersion privilégiées. Ces deux paramètres cibles sont définis à partir d'une fonction (vectorielle) de stimulation $\mathbf{s} = s_1 \mathbf{e}_\theta + s_2 \mathbf{e}_z$,

$$\alpha^h = \arctan \left(\frac{s_2}{s_1} \right) \quad (1.63a)$$

$$\beta^h = \begin{cases} \frac{k s_2}{s_1 - s_2} & \text{si } s_1 \geq s_2 \\ \frac{k s_1}{s_2 - s_1} & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.63b)$$

avec k un facteur d'échelle. De façon intéressante, Driessen et al. (2008) ont considéré des stimulus en contrainte ou en déformation. Dans le cas du critère en déformation, ils ont montré une tendance faible de réorientation avec un angle moyen de fibre évoluant entre 40 et 65° entre les rayons intérieur et extérieur ; la dispersion atteignant quant à elle un maximum au tiers de l'épaisseur puis devenant très faible dans l'adventicia. Dans le cas du critère en contrainte, ils ont obtenu une évolution à peu près constante de l'angle entre 0 et 10° avec un facteur de dispersion très faible et quasiment constant. Pour Driessen et al. (2008), le critère en déformation semble plus cohérent avec les données histologiques.

Limitations et perspectives Les modèles présentés sont tous capables d'induire un remodelage des fibres de collagène en accord avec les observations expérimentales, à savoir une orientation majoritairement circonférentielle du côté de l'intima, évoluant jusqu'à une direction axiale ou croisée au niveau de l'adventicia. Toutefois, les modèles présentés ne sont pas tous basés sur le même formalisme. Les modèles de Menzel (2007) et Kuhl et Holzapfel (2007), construits de manière similaire, se détachent très clairement par leur faible nombre de paramètres. En particulier, le modèle de Kuhl et Holzapfel (2007) ne contient qu'un paramètre de temps. Concernant les critères d'orientation, ils ont été discutés par Kuhl et Holzapfel (2007) et Driessen et al. (2008) et ces deux groupes ont obtenu des résultats contradictoires. La formulation de critères d'orientations demande donc encore quelques investigations.

Notons que dans ce challenge, Imatani et Maugin (2002) avaient proposé une formulation générique d'évolution fonction d'un tenseur matériel du second ordre \mathbf{Z} telle que

$$\partial_t \mathbf{a} = \boldsymbol{\Omega} \mathbf{a} = \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{a} \quad (1.64a)$$

$$\boldsymbol{\Omega} = \mathbf{Z} - \mathbf{Z}(\mathbf{a}^\#, \mathbf{a}) \mathbf{I}. \quad (1.64b)$$

Comme mentionné par Imatani et Maugin (2002), les deux formulations naturelles sont $\mathbf{Z} = \mathbf{L}_P$ et $\mathbf{Z} = -\mathbf{M}^T$, respectivement en taux de déformation et en contraintes matérielles. De façon intéressante et en partant d'une distribution aléatoire de fibres d'un tube, Imatani et Maugin (2002) ont montré la capacité du critère avec le tenseur de Mandel à aligner les fibres dans la direction circonférentielle. Ce point avait été relevé par Menzel (2007) et l'avait probablement orienté dans la formulation de ses conditions de remodelage.

1.1.4.4 Bilan des modèles et perspectives

Dans cette partie, nous avons fait un inventaire (non exhaustif) des modèles de comportement mécanique des parois artérielles. Nous nous sommes volontairement concentrés sur trois types de modèles, à savoir les modèles élastiques, les modèles de contraction des cellules musculaires lisses et les modèles de croissance et de remodelage. L'objet de cette partie du chapitre est de faire un bilan assez général de cette revue des modèles existants afin de situer précisément les contributions de cette thèse, notamment en ce qui concerne les développements ou les utilisations de théories existantes.

Modèles élastiques La justification des modèles élastiques semble évidente car ce sont les modèles les plus simples pour décrire le comportement des parois artérielles. Ils permettent d'estimer les niveaux de contraintes physiologiques moyens sans tenir compte du caractère vivant des tissus. Ce sont en particulier les modèles de comportement les plus utilisés lors de simulations d'interactions fluide-structure pour estimer les distributions de contraintes dans la paroi et estimer les conséquences hémodynamiques de la déformation des artères. Ces modèles sont aussi très largement utilisés lors d'études des conséquences pathologiques afférentes à l'hypertension ou à l'athérosclérose. Si de nombreux modèles permettent de décrire le comportement élastique anisotrope non-linéaire, les modèles les plus avancés sont probablement ceux de Holzapfel et al. (2000, 2005b). C'est cette voie que nous suivons en position de simples utilisateurs.

Modèles de contraction La justification des modèles de contraction des cellules musculaires lisses vient naturellement lorsque l'on veut décrire le comportement des parois artérielles au cours d'un cycle cardiaque. En particulier, il a été montré que la prise en compte de cette contribution mécanique permet de diminuer le niveau des contraintes physiologiques observées. Ainsi, en suivant toujours le même objectif d'estimer au mieux ce niveau de contraintes et l'état de déformation de la paroi, leur présentation vient naturellement au second rang. Maintenant, concernant les modèles présentés, même si leur complexité est très largement croissante, il n'est pas évident de déterminer celui qui est

le meilleur ou au moins le plus adapté. La perspective la plus raisonnable nous a semblé de reprendre le modèle de Humphrey et Na (2002) et de modifier la fonction d'activation de telle sorte qu'elle dépende explicitement d'un champ associé à la concentration en ions calcium $[Ca^{2+}]$.

Modèles de croissance et de remodelage Même s'il est certain que les tissus s'adaptent en permanence à leur environnement, la présentation des modèles de croissance et de remodelage dans un contexte purement physiologique se justifie vraiment lors de la prise en compte d'un déséquilibre généré par un processus inhabituel. Ces considérations, associées à l'hypothèse d'homéostasie vasculaire, sont directement issues des observations ayant montré que les tissus sains n'évoluent pas ou peu. Maintenant, concernant les modèles de croissance présentés, nous avons volontairement distingué deux familles. La première est celle des modèles cinématiques articulés autour de l'hypothèse d'homéostasie vasculaire et la seconde celle des modèles de type plasticité. Si l'hypothèse d'homéostasie semble pleinement justifiée par les résultats expérimentaux, le formalisme de ces modèles est bien souvent sorti de tout cadre mécanique consistant (Alford et al., 2008; Alford et Taber, 2008; Rodríguez et al., 2007), contrairement aux modèles de type plasticité (Kuhl et al., 2007; Menzel, 2007). En d'autres termes, les modèles de la première famille contiennent les idées qu'il faut formaliser plus rigoureusement dans un cadre mécanique, comme cela a été fait par Olsson et Klarbring (2008). Concernant les modèles de remodelage, les choses sont moins claires et manifestement le modèle d'apparence triviale de Kuhl et Holzapfel (2007) avec un formalisme plus rigoureux proposé par Imatani et Maugin (2002) semble suffisant pour décrire le processus de remodelage des fibres d'élastine et de collagène des parois artérielles. Nous sommes partis sur cette base de développement.

1.2 Biologie des processus inflammatoires

La maladie cardiovasculaire la plus importante est l'athérosclérose. L'athérosclérose n'est pourtant pas une maladie des temps modernes, puisque les plaques d'athérome authentiques sur le plan histologique ont été identifiées au sein des corps momifiés égyptiens (Ruffer, 1911). C'est probablement Léonard de Vinci (1452–1519) qui a le premier reconnu les changements macroscopiques de l'athérosclérose. Après l'autopsie d'un vieil homme, il a illustré les lésions artérielles et suggéré que l'épaississement du vaisseau sanguin était dû à « une alimentation excessive du sang » (Keele, 1952). Antonio Scarpa (1752–1832), dans son travail sur l'anévrisme artériel (1804), est le premier à décrire une maladie de la couche interne des grosses artères que l'on nomme aujourd'hui athérosclérose (Goodman, 1989) Pour lui, l'anévrisme de l'aorte résulte « d'une dégénérescence de la couche interne de l'artère, lente, à ulcération pathologique stéatomateuse, fongueuse et squameuse ». Le terme d'athérome, du grec *athara* : « bouillie de farine ou de gruau », est proposé pour la première fois par Albrecht von Haller en 1755. En 1833, Lobstein préfère utiliser artériosclérose considérant que les altérations artérielles ne sont pas d'origine inflammatoire et sont dues à une mauvaise nutrition des vaisseaux. Au contraire, Virchow, en 1856, parle d'endartérite déformante pour souligner le caractère inflammatoire de la maladie. Councilman, en 1891, propose artériosclérose nodulaire, repris plus tard par Osler (1897). C'est finalement l'Allemand Felix Marchand qui invente, en 1904, le terme *athérosclérose* (Atherosklerose), qui reflète la dualité lésionnelle, athéromateuse et scléreuse, de la maladie.

Définition 1.2. (*Athérosclérose*¹²) *L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media.*

Ce processus pathologique, qui affecte le plus souvent les artères de diamètre important ou moyen, est caractérisé par la déposition et l'accumulation de lipides (composants gras, cholestérol), de glucides complexes, de déchets cellulaires, de calcium et autres composants du sang à l'intérieur de la paroi artérielle (Libby et al., 2002; Lusis, 2000). La lésion élémentaire d'athérosclérose, appelée plaque, se caractérise par un épaississement localisé de l'intima (tunique interne du tissu artériel) formé d'un amoncellement de tissu fibreux dur (sclérose) enchâssant athérome ou cœur lipidique de la plaque (American Heart Association, 2010). Avec le temps, les plaques se durcissent et deviennent de plus en plus étroites (processus de sténose), ce qui compromet de façon significative la lumière du vaisseau et limite ainsi le flux sanguin riche charriant l'oxygène vers les différents organes. La description anatomopathologique classique de l'athérosclérose retient trois stades évolutifs successifs (Holman et al., 1958) : la strie lipidique (phase précoce et réversible), la lésion fibro-lipidique ou plaque athéromateuse simple puis la lésion ou plaque compliquée qui explique l'expression clinique de la maladie (Fig.1.9). Les conséquences de la formation de plaques d'athérome se manifestent à différents niveaux et sont responsables d'affections aiguës comme les cardiopathies ischémiques dues à l'athérosclérose

12. Définition de l'OMS de 1954.

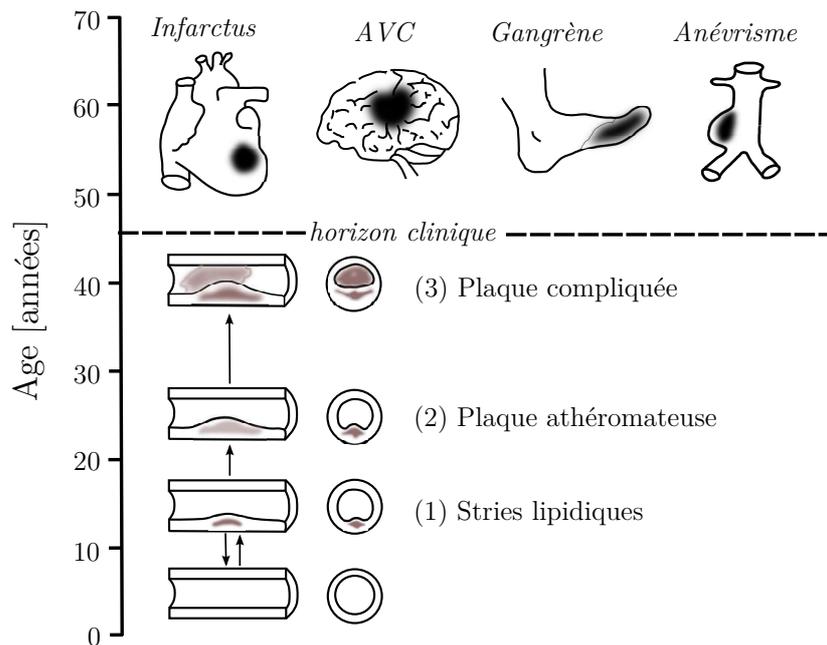


Figure 1.9. Illustration des étapes de développement de l'athérosclérose. (1) Stries lipidiques : phase précoce et réversible caractérisée par un dépôt lipidique à la surface de l'intima. (2) Plaque athéromateuse simple, caractérisée par la formation d'un cœur lipidique et d'une chape fibreuse. (3) Plaque compliquée pouvant résulter en la rupture de la plaque et d'un thrombus. Au dessus de l'*horizon clinique* sont indiquées les expressions cliniques de la maladie que sont l'infarctus du myocarde, les accident vasculaires cérébraux (AVC), la gangrène des membres inférieurs ou l'anévrisme. [Adapté de Holman et al. (1958)].

des artères coronaires, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dus à l'athérosclérose des artères à visée encéphalique, les artérites dues – dans 90% des cas – à l'athérosclérose des artères des membres inférieurs ou d'ischémies aiguës des membres. Les accidents ischémiques aigus (mort subite, infarctus myocardique ou cérébral, angor instable) sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de la maladie athéromateuse, consécutifs à une rupture ou une érosion de la plaque d'athérosclérose avec formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire (Libby, 2001). Les complications de l'athérosclérose sont responsables des deux premières causes de mortalité dans le monde que sont les ischémies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (OMS, 2009). Les cardiopathies ischémiques concernent environ six millions de décès par an et les accidents vasculaires cérébraux plus de quatre millions. Ces deux causes représentent à elles seules plus de 20% des décès et sont respectivement placées aux cinquième et sixième place des pathologies invalidantes (OMS, 2009). Outre ces conséquences, ces accidents – lorsqu'ils ne sont pas fatals – sont aussi à l'origine de séquelles fonctionnelles sévères. Ainsi, un accident vasculaire cérébral peut être suivi de paralysie, de troubles sensitifs ou de troubles du langage et un infarctus du myocarde peut conduire à l'apparition d'une insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme.

1.2.1 Anatomopathologie de l'athérosclérose

La caractérisation des stades évolutifs histologiques de l'athérosclérose est importante pour comprendre les mécanismes qui interviennent dans la formation des plaques et qui peuvent jouer un rôle dans la survenue des accidents cliniques ischémiques. Sous l'égide de la société américaine de cardiologie, l'AHA (American Heart Association, 2010), dans le cadre du « Committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis », les lésions artérielles d'athérosclérose ont été classées en six stades (Stary et al., 1995, 1994). Cette classification tient compte du caractère évolutif des lésions athéroscléreuses mis en évidence par les études anatomopathologiques et épidémiologiques. Reposant sur l'observation d'un grand nombre d'artères d'enfants et d'adultes jeunes, les événements pathologiques ont été divisés par ordre de gravité croissante (tableau 1.1). Cette classification suggère que les lésions évoluent avec l'âge du sujet en passant successivement d'un type lésionnel au type immédiatement supérieur. On distingue toutefois deux groupes de lésions. Les lésions précoces, constituées par les lésions de type I, II et III, sont des lésions cliniquement silencieuses. Les lésions évoluées, constituées des lésions de type IV, V et VI, sont des lésions qui entraînent une diminution de la lumière artérielle du fait de l'augmentation de l'épaississement intimal. À ce phénomène de sténose artérielle peuvent se rajouter différents processus comme la rupture de plaque, les hémorragies intraplaques, la formation de thrombus pariétaux qui vont accélérer l'évolution de la lésion.

Lésions de type I ou lésions initiales Ce sont des lésions microscopiques, présentes essentiellement chez les enfants et les adolescents, mais que l'on peut aussi retrouver chez les adultes résistants à l'athérosclérose. Elles sont caractérisées par une infiltration, dans l'intima, de cellules spumeuses d'origine macrophagique. Ces macrophages spumeux isolés sont en petit nombre et ne peuvent être détectés qu'à l'examen microscopique de l'artère. L'accumulation de ces cellules macrophagiques dans l'intima va induire une augmentation nette de l'adhésion de monocytes à l'endothélium et favoriser l'évolution vers le stade II de ces lésions.

Lésions de type II ou stries lipidiques Contrairement aux lésions de type I dans lesquelles les macrophages spumeux représentent des cellules isolées, les lésions de type II se caractérisent par une accumulation, dans la couche sous-endothéliale de l'intima, des macrophages spumeux, en petits amas, formant des lésions visibles macroscopiquement : les stries lipidiques. En plus des macrophages, certaines cellules musculaires lisses contiennent aussi des dépôts lipidiques, mais les cellules spumeuses d'origine macrophagique prédominent par rapport aux cellules musculaires lisses. Quelques lymphocytes T sont également détectés dans ces lésions. Les lipides présents sont surtout à l'intérieur des cellules et sont essentiellement de trois types, esters de cholestérol (77%), cholestérol et phospholipides. Une très faible quantité de lipides se retrouve parfois dispersée à l'extérieur des cellules mais les lésions de type II se caractérisent plutôt par l'absence de lipides extra-cellulaires. On peut distinguer deux types de lésions de type II : les lésions caractérisées par la présence de plusieurs couches superposées de cellules musculaires lisses, les plus rares, qui vont donner naissance aux lésions de type III et les lésions contenant peu de cellules musculaires lisses, qui ne progressent pas ou progressent seulement chez des

<i>Type</i>	<i>Dénomination</i>	<i>Description</i>
I	Lésions initiales	Macrophages spumeux isolés dans l'intima. Absence de lipides extracellulaires.
II	Strie lipidique	Couches de macrophages spumeux. Cellules musculaires lisses dans l'intima chargées de lipides. Fines particules lipidiques extracellulaires disséminées.
III	Préathérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires formant de petits agrégats.
IV	Athérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires massifs et confluent (noyau lipidique).
V	Plaque athéromateuse	Modifications de type IV associées à des dépôts massifs de collagène (chape fibreuse) recouvrant le cœur lipidique (type Va), avec calcifications (type Vb ou VII) ou majoritairement fibreuse (type Vc ou VIII). [Plaque avec une fine chape fibreuse (type V*)]
VI	Plaque compliquée	Modifications de type V avec rupture de la chape fibreuse (VIa), hémorragie intraplaque (VIb) ou thrombose (VIc). [Plaque érodée (type VIId)]

Tableau 1.1. Classification des lésions de l'athérosclérose, d'après Stary et al. (1995). Les descriptions entre crochets [-] ont été ajoutées pour éviter les confusions possibles mentionnées par Virmani et al. (2000).

sujets avec une concentration plasmatique très élevée de lipoprotéines athérogènes. Leurs potentialités d'évolution vers des lésions de type II dépendront des taux de lipoprotéines plasmatiques et de l'évolution de la tension artérielle.

Lésions de type III ou préathéromateuses Les lésions de type III sont des lésions intermédiaires entre les lésions de type II et les lésions évoluées de type IV. Irréversibles, elles apparaissent entre 10 et 20 ans chez l'Homme. Histologiquement, elles sont caractérisées par des gouttelettes lipidiques extracellulaires, visibles au microscope. Ces dépôts lipidiques extracellulaires sont identiques aux rares dépôts observés dans les lésions de type II mais ils sont plus nombreux et plus localisés. Ils sont présents à proximité des multicouches de macrophages et de macrophages spumeux. Ils remplacent la matrice extra-cellulaire (protéoglycanes et fibres) et repoussent les cellules musculaires lisses en position intima. Comme dans les lésions de type II, de nombreuses cellules musculaires lisses intimes contiennent des gouttelettes lipidiques. À ce stade, le cœur lipidique, caractéristique des lésions évoluées et formé par une accumulation massive et bien délimitée de lipides extra-cellulaires, n'est pas encore développé.

Lésions de type IV ou athéromateuses Ces lésions présentes chez l'Homme de 20 à 30 ans, sont caractérisées par une augmentation des pools de vésicules lipidiques extracellulaires. Ceux-ci atteignent la confluence et fusionnent pour former le cœur lipidique. Ce centre lipidique ou centre athéromateux apparaît comme une zone de moindre cellularité. Celui-ci précède la formation du tissu fibreux et désorganise profondément la structure de l'intima. Les cellules musculaires lisses et les fibres de la matrice extracellulaire sont très dispersées par les particules lipidiques. Des dépôts de calcium apparaissent, ainsi que des capillaires qui bordent le cœur lipidique. Les macrophages, les cellules spumeuses macrophagiques et les lymphocytes T sont plus concentrés à la surface de la lésion, mais la zone entre le cœur lipidique et la surface endothéliale reste la couche de protéoglycanes du sous-endothélium normal, même si elle est infiltrée par des cellules inflammatoires et des cellules gorgées de lipides. Ces lésions vont pouvoir évoluer soit vers la plaque fibreuse (type V), soit vers la plaque rompue (type VI).

Lésions de type V ou fibroathéromateuses La lésion de type V et la lésion typique d'athérosclérose correspondent à la définition de l'OMS (cf. définition 1.2). Ces lésions apparaissent après 40 ans. Elles sont caractérisées par la production de tissu fibreux dans l'intima. Le tissu fibreux est riche en fibres de collagène et en cellules musculaires lisses. Ce tissu fibreux qui entoure le cœur nécrotique forme la chape fibreuse. Cette lésion peut être caractérisée par plusieurs cœurs lipidiques recouverts par une épaisse chape fibreuse. Elle correspond à une lésion de type Va et peut présenter des calcifications qui s'accumulent de façon préférentielle dans les centres nécrotiques. La chape fibreuse est toujours très présente. Ce sont les lésions de type Vb ou VII. Enfin, la lésion peut être essentiellement fibreuse. C'est le cas lorsque la réaction fibrotique constituée de cellules musculaires lisses et de matrice extra-cellulaire est prépondérante et que le cœur nécrotique et les cellules inflammatoires et les lipides disparaissent de ce type de lésion. Ce sont des lésions de type Vc ou VIII. Ces lésions de type V entraînent généralement une sténose artérielle, sans retentissement pour un vaisseau comme l'aorte, mais capables d'induire une sténose significative pour des artères comme les artères coronaires ou les artères carotidiennes.

Ajoutons à ces définitions standards les lésions de type V avec une fine chape fibreuse. Comme mentionné par Virmani et al. (2000), ce type de lésion n'est pas clairement défini par Sary et al. (1995) or ces lésions sont de grande importance sur l'évaluation de la vulnérabilité des plaques. Pour éviter toute confusion avec les lésions de type Va, nous noterons ce type de plaque avec fine chape fibreuse V*, l'étoile étant alors associée à la vulnérabilité.

Lésions de type VI dites compliquées La survenue de la plaque compliquée est une étape importante dans l'évolution de l'athérosclérose, car elle va être responsable de la grande majorité des événements aigus. Elle survient généralement après 40 ans. Ces lésions suivent les lésions de type IV ou V et peuvent présenter plusieurs aspects. Les lésions de type VIa se caractérisent par l'apparition de fissures à la surface de la lésion. Les lésions de complications peuvent se limiter à une simple perte de la couche endothéliale. Les fissures peuvent également être superficielles, correspondant aux lésions récemment

décrites d'érosion des plaques avec une simple perte de substance superficielle. Mais la fissuration peut être plus profonde, atteignant le cœur nécrotique et permettant ainsi le relargage de gouttelettes lipidiques dans le sang circulant – emportant parfois la totalité de la plaque – et perforant de façon exceptionnelle la média pour donner des faux anévrismes. Cependant et comme rapporté par Virmani et al. (2000), comment définir le niveau de « fissuration » avec un seul type ? Pour éviter toute confusion entre les lésions VIa de type rupture ou érodée, nous conserverons dans la suite le type VIa pour définir la rupture et noterons VIId le type des plaques érodées. Les lésions de type VIB se caractérisent par l'apparition d'une hémorragie ou d'un hématome intra-plaque. La survenue de ces hémorragies se produit essentiellement à partir de la rupture de néo-vaisseaux sous l'effet des contraintes hémodynamiques. Les lésions de type VIC se caractérisent par l'apparition d'un thrombus. Le contact du sang circulant avec le sous-endothélium et le contenu du cœur nécrotique permet l'initiation du processus thrombotique avec l'adhésion et l'agrégation des plaquettes sanguines et la formation d'un thrombus pariétal. Si la thrombose survient dans des artères de moyen calibre, elle peut rapidement être occlusive. Cela est exceptionnel dans les artères de gros calibre. Dans le cas contraire, en l'absence de thrombus occlusif, l'incorporation dans la plaque athéroscléreuse du thrombus qui suit la fissuration (rupture ou érosion) de la plaque va contribuer au resserrement de la lumière artérielle et à l'évolution de la plaque.

Même s'il semble exister un consensus sur la description anatomopathologique de ces lésions, issue de nombreuses études histologiques, la séquence d'états ne doit pas être vue de façon linéaire *stricto sensu*. Pour s'en convaincre, étudions un exemple « standard » d'évolution de la maladie, proposé par Libby (2001) et reproduit figure 1.10. L'évolution de la maladie se fait progressivement entre les lésions de types I, II, III puis IV. Après le stade préathéromateux (IV), la plaque évolue vers une fine chape fibreuse (V*) avant de rompre (VIa) et de causer un thrombus (VIc) visible au niveau de la coupe 5 sur la figure 1.10. Suite à quoi un processus de réparation se met en place et conduit à une plaque très fibreuse (VIII) ou fibro-calcaire (VII+VIII). La plaque peut ensuite subir un phénomène d'érosion (VIId), correspondant à la coupe 7 sur la figure 1.10. L'histoire de cette plaque pourrait évidemment être complétée par un nouveau thrombus, pouvant de nouveau se réparer s'il ne conduit pas à la mort du patient. Il apparaît alors assez évident que le développement de l'athérosclérose est complexe et qu'il peut exister une multitude de scénarios différents. Notons toutefois qu'il existe, à l'heure actuelle, un consensus sur la formation des stries lipidiques et leur évolution jusqu'aux lésions préathéromateuses, à savoir l'évolution de lésions de types I à IV (Steinberg, 2002). Par contre et comme présenté par la suite, les mécanismes associés aux complications des plaques (passage d'un type V à un type VI) sont encore mal définis et font encore moins l'objet d'un consensus (Fuster et al., 2005; Virmani et al., 2006).

1.2.2 Théories d'athérogenèse

Historiquement, deux grandes théories pathologiques se sont opposées au milieu du XIX^{ème} siècle pour expliquer l'athérogenèse (voir les introductions historiques de Cullen et al. (2005) ou de Mayerl et al. (2006)). La première est la théorie de l'incrustation de

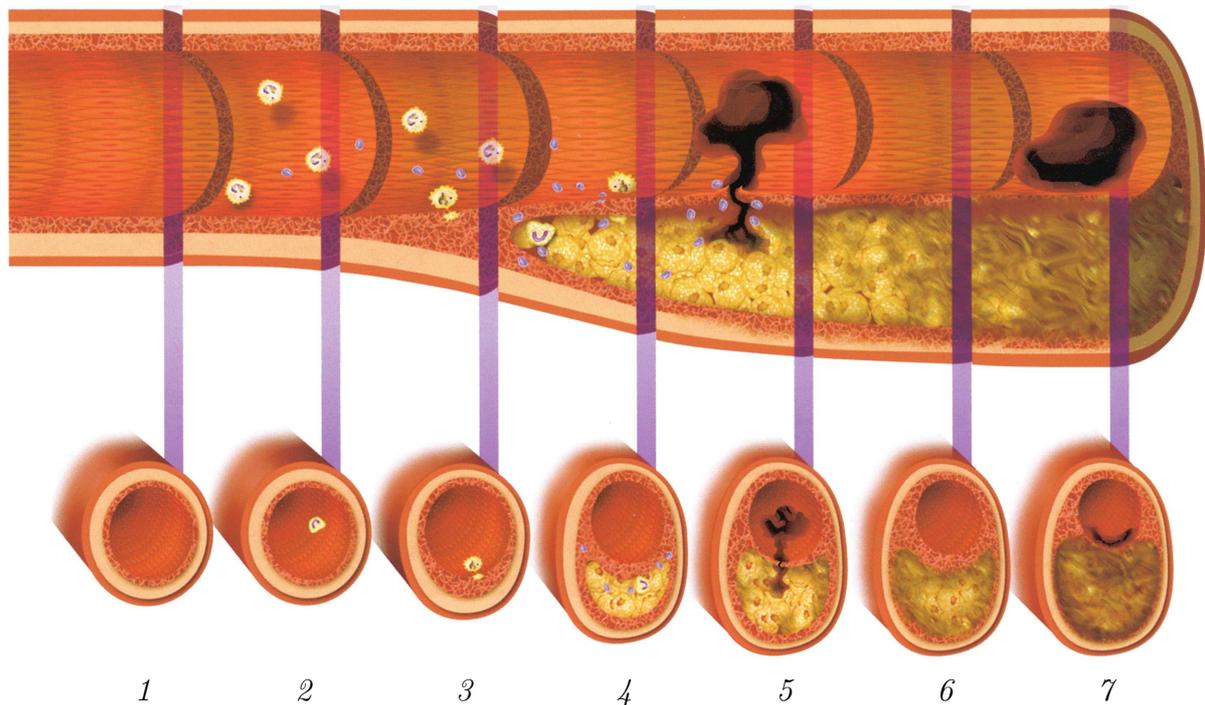


Figure 1.10. Les différents stades d'évolution de la plaque athérosclérotique humaine. (*dessus*) section longitudinale d'artère dépeignant la « chronologie » de l'athérogenèse, d'une artère normale (1) à l'athérome responsable des manifestations cliniques par la thrombose ou la sténose (5, 6, 7). (*dessous*) sections transversales d'artère pendant diverses étapes d'évolution. (1) L'intima des artères normales contient les cellules musculaires lisses résidentes souvent dès la première année de la vie. (2) Le déclenchement de lésion se produit quand les cellules endothéliales sont activées, par les facteurs de risque comme les lipoprotéines, et expriment des molécules d'adhérence et des chemo-attractant qui recrutent les leucocytes inflammatoires tels que les monocytes et les lymphocytes T. Le lipide extra-cellulaire commence à s'accumuler dans l'intima. (3) Évolution à l'étape stries lipidiques. Les monocytes recrutés se différencient dans la paroi vasculaire en macrophages et expriment des récepteurs « scavenger » permettant de fixer les lipoprotéines. A mesure que les macrophages absorbent les lipides oxydés, ils deviennent des cellules spumeuses. Les leucocytes et les cellules de la paroi vasculaire sécrètent des cytokines et les facteurs de croissance inflammatoires qui amplifient le recrutement des leucocytes et provoquent la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses de la media. (4) Pendant que la lésion progresse, les médiateurs inflammatoires causent l'expression de facteurs tissulaires, un efficace procoagulant et des métalloprotéinases matricielles qui affaiblissent la chape fibreuse. (5) Si la chape fibreuse se rompt, le sang et les éléments thrombogènes du cœur lipidique entrent en contact ; la conséquence étant un phénomène de thrombose. (6) Quand le thrombus se résorbe, il se met en place une réponse curative par l'accumulation de collagène et la multiplication de cellules musculaires lisses, transformant ainsi la plaque athéromateuse simple en plaque fibreuse et calcifiée, souvent associée à une sténose significative. (7) Dans certains cas, les thrombus occlusifs ne résultent pas en la rupture de la chape fibreuse mais en son érosion superficielle au niveau de la couche endothéliale ce qui complique souvent les lésions. [Reproduit de Libby (2001)]

Carl von Rokitansky, proposée en 1852 et modifiée ensuite par Duguid en 1946. Cette théorie suggère que l'épaississement intimal observé dans l'athérosclérose résulterait d'un dépôt de produits dérivés du sang (essentiellement de la fibrine) associé à une organisation de fibroblastes entraînant une accumulation secondaire de lipides. La seconde est l'hypothèse inflammatoire, proposée par Rudolf Virchow en 1856. Cette théorie donne le rôle de *primum movens* à l'irritation chronique de la paroi artérielle par infiltration de composants sanguins et par les coups de bélier de l'ondée sanguine. Pour Virchow, l'épaississement de la paroi est inflammatoire avec une prolifération de tissu conjonctif ar-

tériel, qui aboutit finalement à la dégénérescence graisseuse et à la calcification. Virchow pensait également qu'un traumatisme endothélial d'origine mécanique était à l'origine de l'infiltration lipidique. C'est d'ailleurs dans ce contexte que Virchow a inventé le terme « pathologie cellulaire ». Ces deux écoles étaient farouchement opposées et en particulier Virchow critiquait violemment von Rokitansky, à tel point que la théorie humorale de l'athérogenèse défendue par von Rokitansky a été totalement supprimée de la seconde édition de son célèbre livre de pathologie « *A Manual of Pathological Anatomy* » (Anecdote rapportée par Mayerl et al., 2006). Ces deux théories ont été intégrées, à la fin des années 1970, par Russell Ross dans une théorie plus complexe mais sans doute plus proche de la réalité : « l'hypothèse de réponse à une lésion » (Ross, 1979). Dans cette théorie, une lésion de l'endothélium était indispensable au développement de l'athérosclérose. Or, cette conception de l'athérosclérose s'est révélée totalement inexacte. Aucun processus de dégénérescence, de rupture ou de desquamation endothéliale pouvant être à l'origine du processus athéroscléreux n'a jamais pu être mis en évidence (Taylor et al., 1989). L'endothélium conserve son intégrité structurale au cours du développement de l'athérosclérose, mais il présente un état d'activation inflammatoire favorisant le recrutement des monocytes et des lymphocytes circulants. C'est finalement à Russel Ross que revient le grand mérite d'avoir unifié les différentes hypothèses en faisant de l'athérosclérose une « réponse à une agression », l'agression n'étant pas forcément visible macroscopiquement (Ross, 1999). Dans cette hypothèse, l'inflammation induite joue un rôle de réparation qui peut outrepasser ses fonctions et devenir inadéquat donc pathologique.

1.2.2.1 Pathogénie

Même si les mécanismes de l'athérosclérose ne sont pas complètement connus, les hypothèses pathogéniques tendent à se fédérer autour de la théorie inflammatoire. En effet, les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomopathologiques faites sur des plaques humaines, tendent à montrer que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale (Hansson, 2005; Libby et al., 2002; Ross, 1999). L'hypothèse tire son plus solide argument du fait que les plaques présentent les quatre attributs classiques de l'inflammation chronique : sclérose conjonctive, infiltrat monolymphocytaire, prolifération cellulaire et prolifération vasculaire. L'inflammation est la réaction d'un tissu à une agression ; son objectif est la réparation. Quand l'agression se répète ou se perpétue, l'inflammation devient chronique et peut alors dépasser son but pour devenir source de lésion. Les premières agressions seraient induites par l'inhibition des lipides plasmatiques avec la production de cytokines (agents de communication du système immunitaire) et de facteurs de croissance favorisant la sclérose et pouvant à leur tour favoriser l'inhibition des lipides et la complication des plaques avec l'incrustation de thrombus (Libby et al., 2002; Lusis, 2000). Il est amusant de remarquer que ces dernières hypothèses physiopathogéniques incluent les théories (historiques) de l'incrustation de von Rokitansky et inflammatoire de Virchow (Cullen et al., 2005). Ce point de vue est d'ailleurs rapporté très clairement par Daniel Steinberg (2002) :

Il y a eu une malheureuse tendance à considérer l'athérosclérose comme étant soit une maladie lipidique, soit inflammatoire. C'est une fausse dichotomie. Ce

ne sont que les deux facettes d'une même et simple pathogénie. En effet, l'athérosclérose est une maladie inflammatoire initiée et qui progresse dans un contexte hypercholestérolémique.

Ce constat ne remet – fort heureusement – en aucun cas en cause les liens établis entre cholestérol sanguin et athérosclérose (Steinberg, 1989), seulement il permet de mesurer le chemin qui reste à parcourir pour comprendre parfaitement la pathogénie de l'athérosclérose (Curtiss, 2009; Steinberg, 2002). L'initiation des plaques athéroscléreuses est non seulement dépendante de la présence de lipoprotéines circulantes et de leurs modifications (Steinberg, 1997), mais aussi de l'inflammation associée à une dysfonction endothéliale (Hansson, 2005; Lusic, 2000). En effet, si traditionnellement l'athérosclérose était vue comme la simple déposition de lipides à l'intérieur de la paroi artérielle, à l'heure actuelle, l'hypothèse la plus probable est un dysfonctionnement endothélial complexe, induit par les lipoprotéines modifiées, des radicaux libres, des micro-organismes infectieux, les contraintes de cisaillement, l'hypertension, les toxines issues du tabagisme ou toute combinaison de ces facteurs, menant à une réponse inflammatoire compensatrice (Landmesser et al., 2004; Lusic, 2000) Cette inflammation chronique, liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires (macrophages dérivés des monocytes circulants et lymphocytes T) et les éléments cellulaires de la paroi artérielle, conduit à un processus réactionnel cicatriciel de la paroi artérielle impliquant les cellules musculaires lisses et la production de matrice extra-cellulaire (Hansson, 2005).

En accord avec cette vision, les travaux pathogéniques actuels se consacrent essentiellement aux multiples interactions cellulaires et moléculaires (cytokines et facteurs de croissance, formes activées de l'oxygène, etc.) qui alimentent le foyer athéroscléreux (Ross, 1999; Tedgui et Mallat, 2006). De ces études émergent notamment le rôle des cytokines dans le développement, la progression et la complication des plaques (voir, par exemple, la revue de Tedgui et Mallat, 2006). Un exemple souvent mis en avant est l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL = *low density lipoprotein*) qui contribue à la transformation spumeuse des cellules de la plaque (Berliner et Watson, 2005; Tabas et al., 2007) et notamment les dernières études qui laissent penser à la possibilité d'inhiber le processus d'oxydation des LDL (Curtiss, 2009). D'autre part, depuis la mise en évidence du rôle des monocytes-macrophages (Glass et Witztum, 2001; Hansson, 2005), une attention particulière est portée sur le rôle de l'apoptose dans la maladie (Mallat et Tedgui, 2001; Tabas, 2005). De plus, l'hypothèse inflammatoire est maintenant intensément développée en incluant le rôle de l'infection (*Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, etc.) dans l'athérosclérose (pour plus de détails, voir la revue de Cullen et al., 2005). Quoiqu'il en soit, si tous les mécanismes qui initient et entretiennent le processus inflammatoire ne sont pas encore connus, il existe malgré tout depuis une dizaine d'années un consensus (rapporté par Steinberg, 2002) sur les mécanismes aboutissant à la formation des plaques athéromateuses de type IV (Comparez, par exemple, Glass et Witztum, 2001; Hansson, 2005; Lusic, 2000).

Même si la maladie reste souvent silencieuse et le patient le plus souvent asymptomatique, certaines de ces lésions inflammatoires, trop importantes ou trop brutales, vont conduire à des lésions qui vont se compliquer par une rupture ou une érosion de plaque et une thrombose artérielle (Falk et al., 1995; Virmani et al., 2000). Les présentations

cliniques de la maladie athéroscléreuse sont évidemment multiples et fonction de l'artère touchée. L'atteinte coronaire et l'infarctus du myocarde dominant par leur fréquence et leur sévérité suivis de près par les atteintes carotidiennes et les accidents vasculaires cérébraux (OMS, 2009). La question alors dominante est d'identifier les mécanismes qui mènent de la plaque simple (types IV et V) à la plaque vulnérable (type V*), puis compliquée (type VI), source de manifestations ischémiques aiguës et de progression rapide des lésions (Fuster et al., 2005; Virmani et al., 2000). Pour illustrer la diversité et la complexité des théories courantes de progression de l'athérosclérose, nous avons regroupé les plus significatives sous forme de schémas entre les types lésionnels dans le tableau 1.2. À la lecture de ces schémas, on peut immédiatement constater qu'il n'existe pas encore de consensus sur les mécanismes de complication des plaques. Par contre, les processus de rupture de plaque (type VIa) ou d'érosion (type VIc) menant à la formation d'un thrombus (type VIc) semblent au cœur du processus de leur développement (Stary, 2000; Stary et al., 1995; Virmani et al., 2000). Il est important de remarquer que la rupture de plaque touche le plus souvent les plaques de type V* avec une fine chape fibreuse (Insull, 2009; Virmani et al., 2000). L'explication la plus plausible de cette transition vers la vulnérabilité est une poussée d'inflammation aiguë faisant intervenir des phénomènes d'apoptose et la production par les cellules activées de protéases capables de digérer la fine chape fibreuse (Lee et Libby, 1997). Les enjeux actuels sont donc d'identifier les mécanismes de rupture de plaque pour pouvoir relever le défi de leur stabilisation afin de prévenir leur complication et leur progression (Falk, 2006). Notez que derrière la compréhension des phénomènes responsables de cette déstabilisation des plaques se trouve l'espoir, encore inassouvi, de concevoir des traitements (statines, inhibiteurs de conversion de l'angiotensine, etc.) capables de stabiliser les plaques pour en rendre la rupture plus rare (Rabbani et Topol, 1999; Steinberg, 2008).

1.2.2.2 Étiologie

Maîtriser une maladie, c'est en connaître la cause et les moyens de la neutraliser. Les vraies causes de l'athérosclérose sont sans doute les agressions qui initient et entretiennent l'inflammation chronique de l'intima qui la caractérise. L'épidémiologie identifie des associations entre l'incidence des complications ischémiques de l'athérosclérose d'une part (essentiellement dues à la maladie coronaire) et l'existence d'états physiologiques (âge, sexe masculin ou hérédité), d'états pathologiques (hypercholestérolémie, hypertension artérielle ou diabète) et d'habitudes de vie (consommation de tabac ou sédentarité), d'autre part. Tous ces marqueurs de risque accèdent au rang de facteurs de risque s'ils sont modifiables et si leur correction diminue l'incidence des complications athéroscléreuses. Le facteur de risque le mieux établi à ce jour est l'hypercholestérolémie. Aucun des facteurs de risque connus ne peut cependant être considéré comme une cause authentique car aucun n'est nécessaire – au sens de *sine qua non* – au développement de la maladie. En regroupant des agressions métaboliques (cholestérol), endocrines (hormones sexuelles, diabète), mécaniques (hypertension), toxiques (tabac), dégénératives (vieillesse) et génétiques (hérédité), les marqueurs de risque consomment une bonne part des ressources étiologiques connues pour les maladies humaines, ne laissant que trois possibilités : la transformation cellulaire, l'altération de l'immunité et l'infection. Les

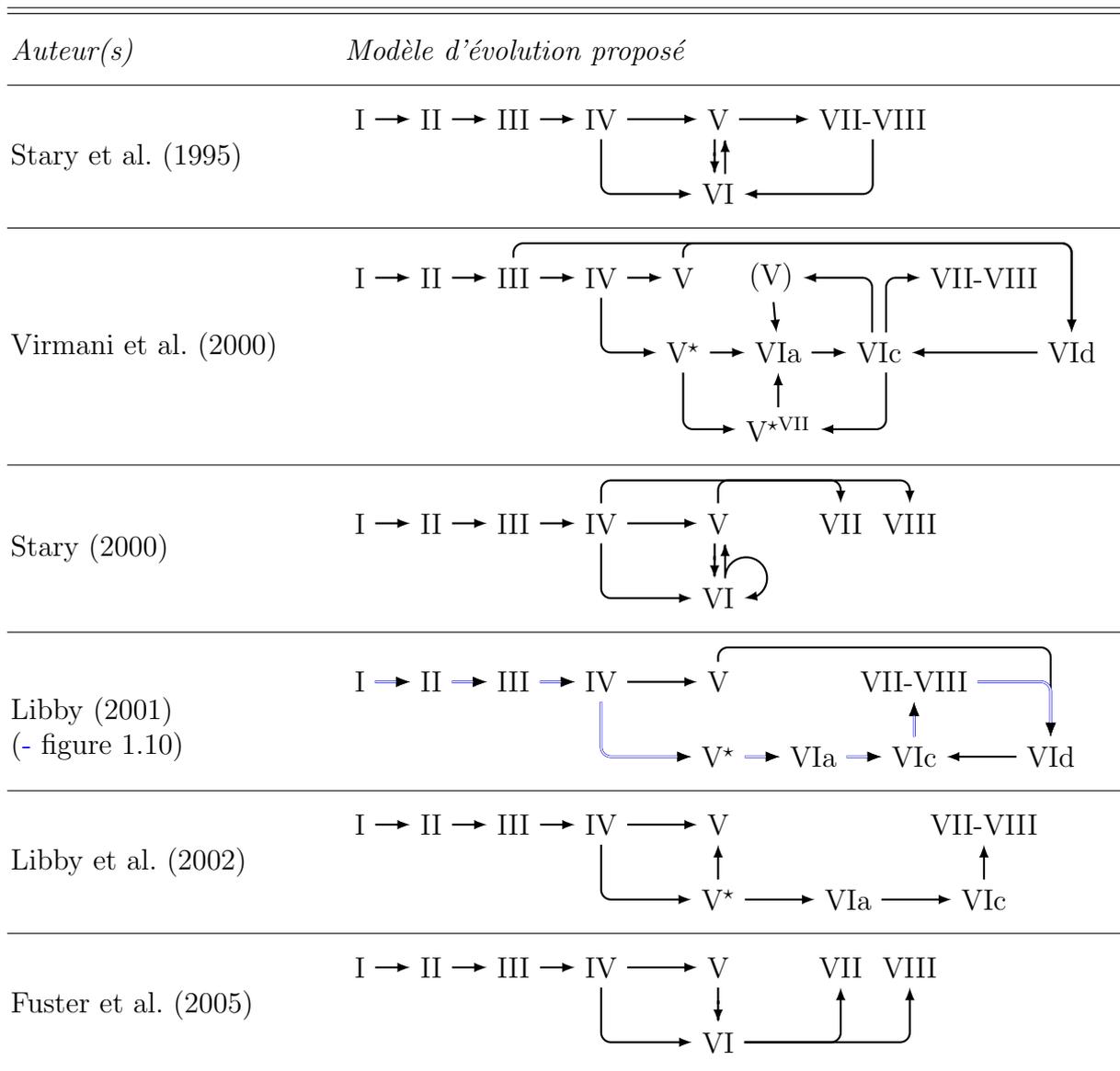


Tableau 1.2. Illustration de la diversité des modèles d'évolution et notamment de complication des plaques d'athérosclérose. La ligne supérieure de chaque modèle contient les types lésionnels stables (plaques simples) et au dessous se trouvent les types vulnérables ou instables (plaque compliquée). Pour les besoins de cette présentation, nous avons ajouté deux types lésionnels introduits par Virmani et al. (2000) : le type V^{*VII} correspondant à une plaque de type V^* avec des nodules calciques et le type (V) correspondant à une plaque de type V après un processus de réparation.

cellules musculaires des plaques sont groupées en foyers où elles ont toutes la même composition génomique. Partant de ce monotypisme, l'hypothèse monoclonale propose que l'athérosclérose soit liée à une prolifération tumorale autonome de type léiomyomateux, consécutive à une transformation (mutation) cellulaire (Schwartz et Murry, 1998). L'intervention de réactions auto-immunes dirigées contre des composants des plaques (LDL oxydées, protéines altérées de matrice extra-cellulaire, protéines de choc thermique) est étayée par certaines observations et caricaturée par la maladie coronaire allo-immune

des greffons cardiaques (pour plus de détails, voir la revue de Blasi, 2008). L'infection suscite actuellement un intérêt particulier dans l'athérosclérose (Cullen et al., 2005). Si excentriques qu'elles puissent paraître par rapport à l'utile connaissance donnée par les facteurs de risque, ces voies de recherche sont probablement au cœur de « l'énigme athéroscléreuse », là où se trouvent les réponses qui viendront tôt ou tard révolutionner les conceptions de la maladie, et probablement mettre fin à ses ravages.

1.2.3 Lipoprotéines et athérosclérose

Même si les mécanismes initiateurs des liaisons athéroscléreuses font encore l'objet de controverses, le rôle des lipides et particulièrement du cholestérol dans l'initiation du processus athérogène n'est plus à démontrer (Steinberg, 1989, 2002). Les lipoprotéines circulantes sont de grands complexes macromoléculaires constitués d'une fraction protéique (apolipoprotéine) et d'une fraction lipidique composée de cholestérol libre, de cholestérol estérifié, de triglycérides et de phospholipides. Les lipoprotéines permettent l'acheminement des triglycérides, substrat énergétique, et du cholestérol, constituant indispensable à la physiologie des membranes cellulaires et à la synthèse des stéroïdes (Witztum et Steinberg, 2004). Les apolipoprotéines sont non seulement des protéines de structure mais également des cofacteurs enzymatiques et des ligands de récepteurs spécifique : elles jouent un rôle stabilisateur et structurel essentiel de ces particules. Trois voies essentielles contrôlent le métabolisme de ces lipoprotéines : la voie exogène ou entérohépatique qui permet le transport des lipides de l'intestin vers le foie, la voie endogène de transport des lipides du foie vers les tissus périphériques et enfin la voie retour permettant le transport des lipides des tissus périphériques vers le foie. Les lipides alimentaires, acides gras et cholestérol, sont absorbés au niveau intestinal et sont ensuite sécrétés dans la lymphe sous forme de chylomicrons amorçant la voie entérohépatique de transport des lipides. Ces chylomicrons d'origine intestinale – constitués autour de l'apolipoprotéine B48 et de diamètre voisin de 500nm – rejoignent la circulation sanguine et, soumis à l'hydrolyse de la lipoprotéine lipase endothéliale des capillaires sanguins, ils vont générer les particules résiduelles des chylomicrons. Les restes des chylomicrons – constitués autour de l'apolipoprotéine E (apoE) et de diamètre voisin de 100nm – vont être captés par les hépatocytes (les cellules du foie), en partie grâce aux récepteurs des particules de lipoprotéines de basse densité (LDL = *low density lipoprotein*) reconnaissant l'apoE (Witztum et Steinberg, 2004). Le cholestérol issu de la protéolyse des particules par le lysosome sera intégré dans de nouvelles lipoprotéines synthétisées par le foie autour de l'apoB-100 : les VLDL (*very low density lipoprotein*, de diamètre ~ 20 nm). Les particules de VLDL, riches en triglycérides et contenant de l'apoB-100 et de l'apoE, initient la voie endogène de transport des lipides, du foie vers les tissus périphériques (Cobbald et al., 2002). Après sécrétion dans le compartiment intravasculaire, les VLDL hépatiques vont subir une action lipolytique d'hydrolyse des triglycérides qui va générer des particules résiduelles, les IDL (*intermediate density lipoprotein*) et les LDL (*low density lipoprotein*, de diamètre ~ 30 nm). En d'autres termes, après prélèvement de triglycéride par les tissus périphériques (tissus adipeux, muscles), une partie des résidus de VLDL sont métabolisés en particules de LDL qui vont s'enrichir en esters de cholestérol. Ces particules LDL portent des apoB-100 et des vitamines antioxydantes (vitamine E

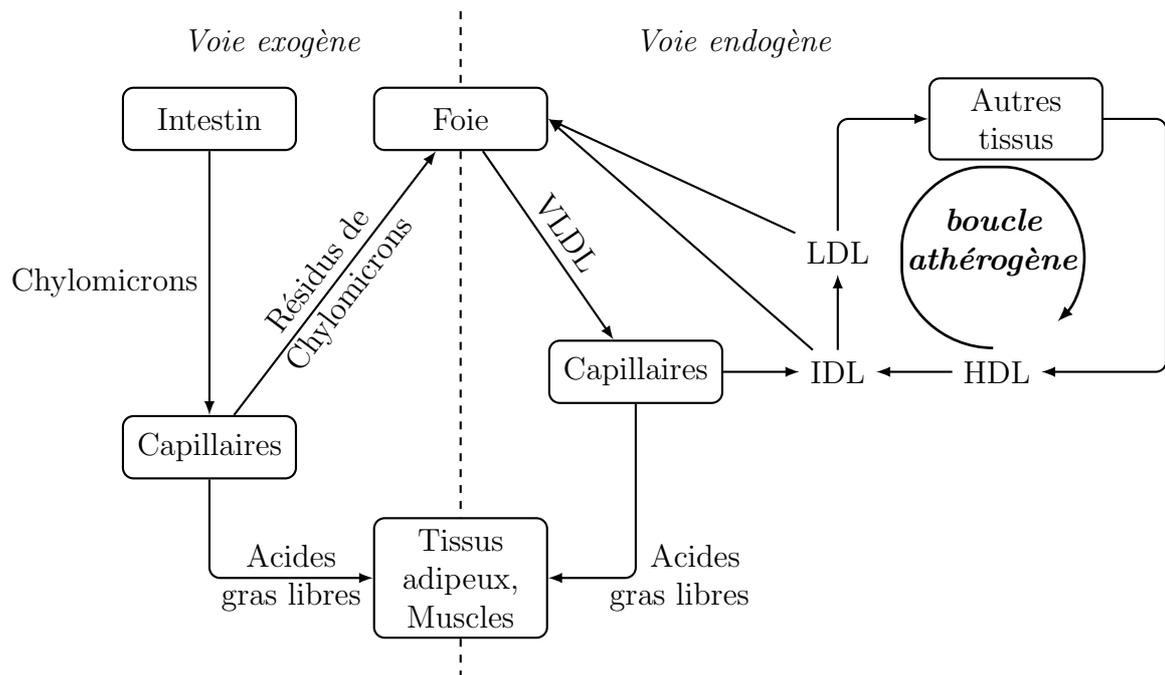


Figure 1.11. Métabolisme des lipoprotéines. Les chylomicrons transportent les triglycérides alimentaires (soit environ 10% des triglycérides globaux) aux tissus et sont hydrolysés sous l'action de la lipoprotéine lipase. Les particules résiduelles des chylomicrons sont épurées par le foie. Les VLDL sont synthétisées dans le foie et transportent les triglycérides endogènes vers les tissus adipeux et les muscles où elles sont hydrolysées sous l'action de la lipoprotéine lipase. Les cholestérols estérifiés sont ensuite transférés aux IDL. Environ la moitié des IDL sont épurées par le foie, les autres sont converties en LDL. Les particules de LDL peuvent soit être épurées par le foie (~70%), soit elles sont hydrolysées par les enzymes lysosomales, ce qui entraîne l'inhibition de la HMG-CoA réductase (enzyme limitant la synthèse du cholestérol), inhibe la synthèse du récepteur de LDL et stimule l'estérification du cholestérol, conduisant à la formation de HDL. C'est ce qui caractérise la boucle athérogène.

et caroténoïdes) mais ont perdu l'apoE, reconnue par les récepteurs de VLDL. Tout au long de cette cascade, les lipoprotéines peuvent être retirées de la circulation par interaction avec des récepteurs cellulaires spécifiques, soit au niveau des hépatocytes, soit au niveau des tissus périphériques. Au niveau des tissus (autres tissus, figure 1.11), la fixation des particules LDL se fait par interaction entre les récepteurs LDL des cellules et l'apoB-100. L'expression des récepteurs de LDL est fonction du taux de cholestérol intracellulaire ; ainsi, de bas niveaux de cholestérol intracellulaire conduisent à l'activation des facteurs de transcription de SREBP, qui stimulent la transcription du gène de récepteur de LDL et d'autres gènes impliqués dans la biosynthèse de cholestérol (Brown et Goldstein, 1997). Ce mécanisme assure à la cellule un apport substantiel de cholestérol. Le cholestérol ainsi libéré va permettre trois actions régulatrices au niveau de la cellule : la diminution de la synthèse endogène du cholestérol par la rétrorégulation de l'HMG-CoA (*hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A*) réductase, l'augmentation d'estérification du cholestérol et de son stockage et la diminution de la synthèse des récepteurs des LDL. Si les tissus sont capables d'acquérir le cholestérol, notamment par l'hydrolyse des lipoprotéines contenant l'apoB100, ils sont en revanche incapables de le cataboliser : seul le foie a la possibilité d'éliminer le cholestérol excédentaire dans la bile. Le cholestérol

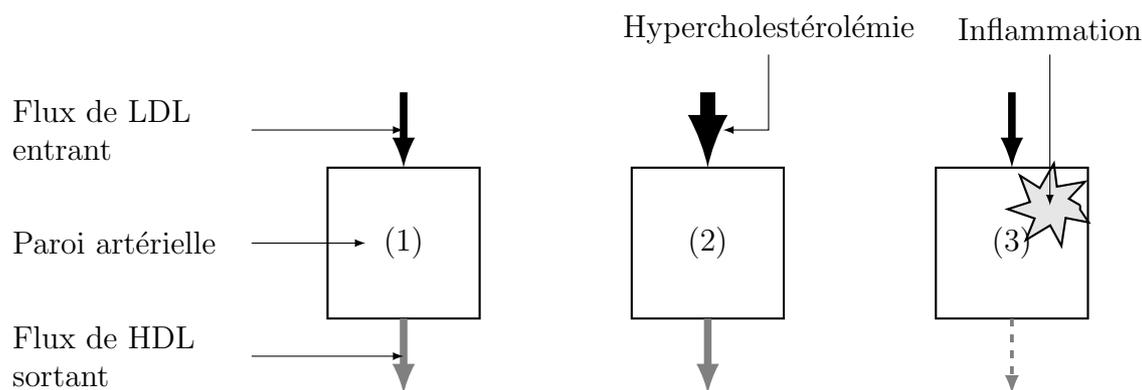


Figure 1.12. Comparaisons naïves des hypothèses lipidiques et infectieuses. (1) Paroi artérielle saine avec une cholestérolémie sanguine « standard ». On peut généralement observer une certaine homéostasie du cholestérol, c'est à dire une régulation des entrées en fonction des sorties. (2) Paroi artérielle saine avec une hypercholestérolémie sanguine. C'est l'hypothèse lipidique de l'athérogenèse : le surplus de cholestérol s'accumule dans la paroi artérielle ; le surplus de HDL ne varie peu ou pas. (3) Paroi artérielle inflammée avec une cholestérolémie sanguine « standard ». C'est l'hypothèse inflammatoire de l'athérogenèse : le cholestérol va s'accumuler dans la paroi artérielle et provoquer un déséquilibre des sorties de HDL.

doit donc être ramené au niveau du foie par une voie métabolique anti-athérogène gérée par les HDL (*high density lipoprotein*) naissantes qui constituent les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire.

LDL : éléments initiateurs des lésions athéroscléreuses Le niveau de circulation de LDL est donc déterminé en grande partie par son taux de prélèvement par voie hépatique (Glass et Witztum, 2001). Ces LDL circulantes vont évidemment interagir avec l'endothélium vasculaire. La fonction normale de l'endothélium capillaire est de faciliter le transport des lipoprotéines et autres composants solubles de masse moléculaire élevée du sang circulant vers les tissus périphériques. Ainsi, un défaut de captation des LDL par les cellules des tissus demandeurs augmente le taux de cholestérol dans les vaisseaux sanguins et des facteurs hémodynamiques vont favoriser leur accumulation locale, leur pénétration et rétention sous-endothéliale. C'est l'hypothèse lipidique de l'athérogenèse (cas 2, figure 1.12). Elle correspond à un déséquilibre de l'homéostasie cholestérolémique et donc du flux de cholestérol. On peut représenter abusivement cette hypothèse par une différence entre le flux entrant de LDL et le flux sortant de HDL. Ainsi, dans le cas d'une paroi artérielle saine et un niveau de LDL circulant « normal », l'homéostasie peut être représentée par une égalité des flux de LDL et de HDL (cas 1, figure 1.12). Mais l'accumulation simple des LDL n'est pas le seul initiateur du processus réactionnel pariétal caractéristique de l'athérosclérose. Dans le cas d'une inflammation, c'est la rétention sous-endothéliale qui prévaudra et déséquilibrera le niveau de LDL hydrolysé, donc celui de HDL (cas 3, figure 1.12). Ce modèle naïf permet, à notre sens, d'illustrer simplement les liens étroits entre les lipoprotéines et plus spécifiquement les particules de LDL et l'athérosclérose. Ce modèle permet aussi de comprendre les difficultés rencontrées pour dissocier les deux hypothèses que sont l'hypercholestérolémie et l'inflammation.

Remarque 1.3. (Statines) De façon indirecte, les statines diminuent le niveau de cholestérol circulant par inhibition de la HMG-CoA, limitant ainsi le taux de l'enzyme requise pour la biosynthèse endogène de cholestérol. Cette diminution de cholestérol intracellulaire induit de nouveau l'activation de SREBP et conduit à l'élimination progressive des LDL du plasma, limitant ainsi les taux circulants (Glass et Witztum, 2001). C'est pour cette raison que les statines forment une classe d'hypolipémiants et sont utilisées comme médicaments pour baisser la cholestérolémie de personnes risquant une maladie cardiovasculaire (Steinberg, 2008).

1.2.4 Description de l'athérogenèse

L'objectif de cette partie est de décrire le processus d'athérogenèse de façon suffisamment précise pour pouvoir le modéliser. Aussi nous concentrons cette présentation sur les éléments qui sont à l'heure actuelle les plus partagés. D'autre part, nous abordons les choses d'un point de vue cellulaire et limitons volontairement le niveau de détails de la description, même si parfois, nous ne résistons pas à donner quelques clés de compréhension à une échelle inférieure. Enfin, précisons que la compréhension de l'athérogenèse a été considérablement clarifiée depuis une vingtaine d'années par l'utilisation de modèles animaux (Lusis, 2000). Les modèles les plus utilisés dans des études génétiques et physiologiques sont les souris déficientes en apolipoprotéine E (modèle introduit par Plump et al., 1992) ou en récepteurs de lipoprotéine de basse densité (modèle introduit par Ishibashi et al., 1994) développant des lésions avancées (Steinberg, 2002; Tamminen et al., 1999). Ces deux modèles permettent d'augmenter le taux de LDL circulantes, le plus souvent amplifié dans les études par un régime hypercholestérolémique, et d'étudier ainsi le processus d'athérogenèse des types lésionnels I à V. En ce qui concerne le processus de complication, les descriptions actuelles ne font pas encore consensus. En effet, la validité des modèles animaux de rupture ou de thrombose, le plus souvent obtenus par ligature de l'aorte (voir, par exemple, Sasaki et al., 2006), a été initialement remise en cause par Palinski et Napoli (2002). Cette polémique n'a toujours pas été résolue (Falk et al., 2007; Pendse et al., 2009; Schwartz et al., 2007; Tennent et al., 2008). Comme la majorité des éléments décrits ci-dessous sont basés sur des études animales, nous limiterons notre étude à l'athérogenèse, des types I à V, basée sur la vision de « réponse à une blessure » développée par Ross (1999), les agents blessants étant alors les lipoprotéines et/ou d'autres facteurs de risques.

1.2.4.1 Initiation des lésions : qui de la poule ou de l'œuf...

La maladie d'athérosclérose commence avec une dysfonction endothéliale et la pénétration des lipoprotéines athérogènes dans l'espace sous-endothélial. Les lipoprotéines sont retenues dans l'intima et subissent des modifications oxydatives. Plusieurs arguments laissent penser que les modifications par oxydation des LDL vont constituer l'événement initial qui va conduire à la formation des lésions initiales athéroscléreuses. Il apparaît alors évident que la quantité de LDL-cholestérol dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques d'athérosclérose. Toutefois, il est intéressant de noter que des particules de LDL oxydées ont été retrouvées dans les plaques d'athérosclé-

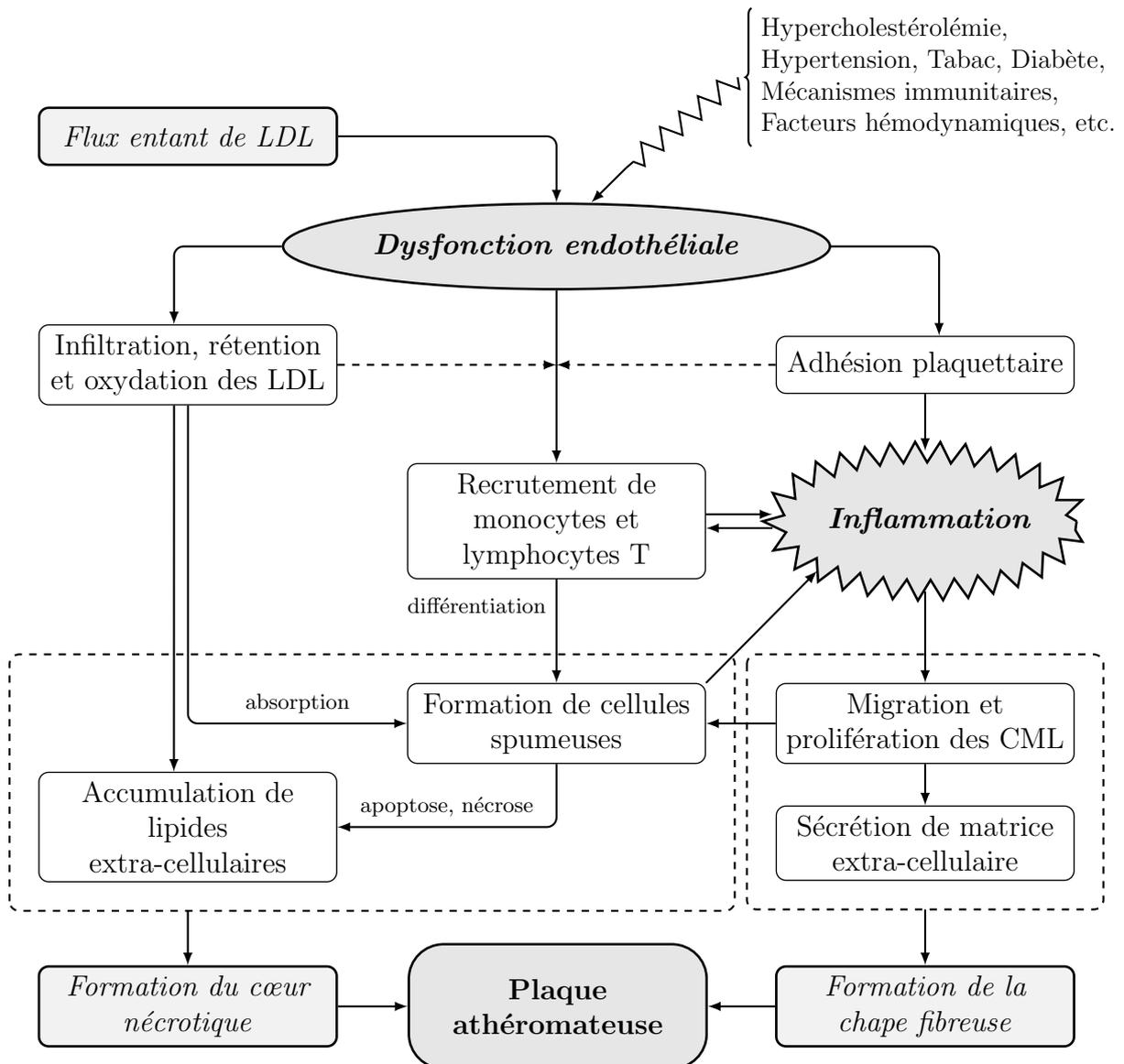


Figure 1.13. Diagramme schématisant la séquence d'événements conduisant à la formation des plaques athéromateuses. Les facteurs de risques conduisent à une dysfonction endothéliale. L'endothélium devient plus perméable aux LDL circulantes qui s'infiltrent dans la paroi où elles sont retenues avant d'être oxydées. Ces particules cytotoxiques participent au recrutement de monocytes et de lymphocytes T en stimulant l'expression par les cellules endothéliales de molécules d'adhésion. Les plaquettes sont les premiers agents sanguins arrivant au niveau des cellules endothéliales activées. Elles participent, comme les particules de LDL oxydées, au recrutement immunitaire. Une fois les monocytes dans la paroi artérielle, ils se différencient en macrophages puis expriment des récepteurs permettant de phagocyter les particules de LDL oxydées. Ils absorbent donc nombre de particules, conduisant à leur transformation spumeuse par estérification du cholestérol en excès et relargage d'esters de cholestérol. Ensuite, les cellules spumeuses entrent en apoptose-nécrose, provoquée par les médiateurs pro-inflammatoires. C'est ce qui conduit à la formation du cœur nécrotique. D'autre part l'inflammation, maîtrisée par les interactions antigéniques entre lymphocytes T et macrophages, amplifie le recrutement et la prolifération de ces derniers, mais aussi stimule la migration des cellules musculaires lisses (CML) de la media. Une partie d'entre-elles participe à la régulation de l'homéostasie cholestérolémique, transformation en cellules spumeuses, etc. Les autres cellules musculaires lisses, émigrant, vont se loger entre les cellules endothéliales et le cœur nécrotique et passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire leur permettant de synthétiser des composants de la matrice extra-cellulaire et de former ainsi une chape fibreuse. La plaque athéromateuse est composée d'un cœur nécrotique et d'une chape fibreuse.

rose alors que les concentrations circulantes étaient très faibles (Steinberg, 2002). Quoi qu'il en soit, les lipoprotéines oxydées (principalement des LDL oxydées) activent les cellules endothéliales qui expriment des molécules d'adhésion et sécrètent des facteurs chimiotactiques responsables du recrutement des monocytes et lymphocytes T circulants.

Dysfonction endothéliale L'endothélium d'une artère saine est doué de propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-thrombotiques. En d'autres termes, il fonctionne comme barrière à perméabilité sélective entre le sang et les tissus et a des fonctions sensorielles et exécutives qui lui permettent de produire des molécules effectrices qui règlent la thrombose, l'inflammation, le tonus et le remodelage vasculaire. Les premières fonctions touchées de l'endothélium sont ses capacités vasomotrices avec l'inhibition du puissant vasodilatateur qu'est l'oxyde nitrique (NO = *nitric oxyde*). Les effets anti-athérogènes du NO sont multiples, effets anti-plaquettaires et antithrombotiques, effets anti-prolifératifs et antimigratoires sur la cellule musculaire lisse, inhibition de synthèse matricielle, effets anti-inflammatoires, effets anti-oxydants. La diminution de la libération du NO endothélial est liée à la fois aux variations d'expression de la NO synthase, à l'interaction entre le NO et les ions superoxydes, à la modulation de l'interaction de l'enzyme avec la cavéoline. Cette diminution va avoir des effets extrêmement nocifs, pro-athérogènes pour la paroi artérielle et être en grande partie responsable de l'initiation des plaques athéroscléreuses. Les autres fonctions endothéliales de perméabilité et d'adhésivité vont également être touchées. L'augmentation de la perméabilité va favoriser la pénétration des LDL qui seront piégées par les protéoglycanes de la paroi artérielle, augmentant ainsi le temps pour leur oxydation (Davignon et Ganz, 2004). L'apparition des protéines d'adhésion endothéliale comme le VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) ou ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) associée à l'expression de protéines chimio-attractantes comme le MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) et des cytokines inflammatoires (TNF- α et IL-1) va permettre le début de l'infiltration pariétale par les cellules inflammatoires. En effet, il est maintenant bien connu, qu'en plus d'être cytotoxiques pour les cellules endothéliales (Berliner et al., 1995), les particules de LDL oxydées inhibent la production de NO (Lusis, 2000).

Infiltration, rétention et oxydation des LDL L'infiltration des lipoprotéines a majoritairement lieu au niveau de zones soumises à un flux sanguin perturbé (pression, forces de cisaillement, turbulences, stagnation de l'écoulement sanguin) (Van Epps et Vorp, 2007). En effet, la couche de cellules endothéliales des parois artérielles est particulièrement sensible au flux sanguin. Dans les régions où le flux sanguin est uniforme et laminaire, les cellules endothéliales arborent une forme ellipsoïdale et sont alignées dans la direction du flux. Par contre, dans les régions où l'écoulement est perturbé, les cellules endothéliales ont plus une forme polygonale et n'ont aucune direction privilégiée (Gimbrone Jr, 1999). Ces secteurs montrent notamment une perméabilité accrue aux macromolécules comme les LDL. C'est en partie ce qui explique le développement privilégié des plaques dans certains sites comme les zones de forte courbure ou dans les bifurcations (Hahn et Schwartz, 2009). L'infiltration des particules de LDL peut en partie se faire grâce aux récepteurs LRP (*LDL receptor-related protein*), qui sont exprimés sur les

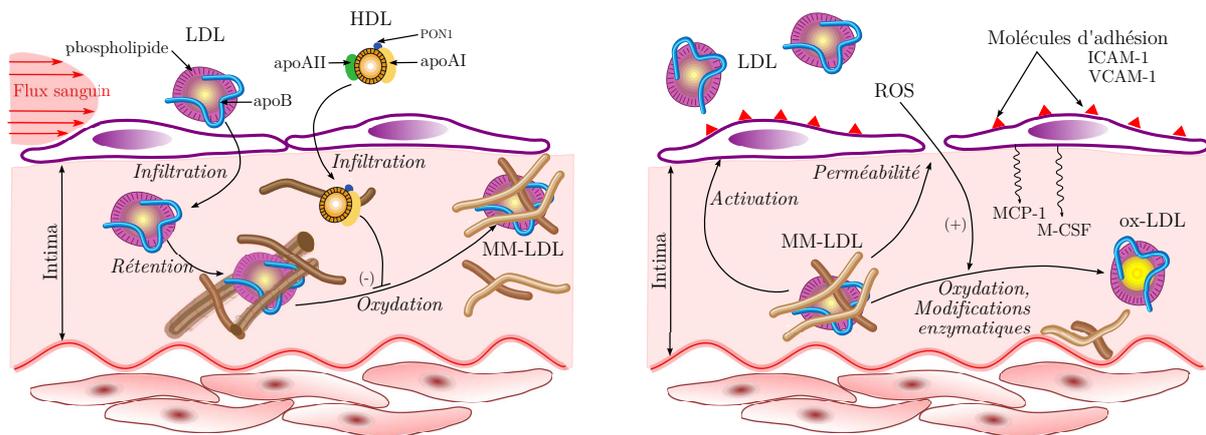


Figure 1.14. Illustration de l'infiltration et de la rétention de particules de LDL dans l'intima. Chez les patients hypercholestérolémiques, l'excès de LDL s'infiltré dans la paroi artérielle. Les particules de LDL sont ensuite oxydées par les radicaux libres pour former des particules de LDL moyennement oxydées (MM-LDL). Ces molécules moyennement oxydées activent l'endothélium. En particulier elles stimulent la sécrétion, par les cellules endothéliales, de facteurs de l'inflammation qui facilitent le recrutement des monocytes (MCP-1 et M-CSF) et de lymphocytes. L'activation de l'endothélium se traduit aussi par une plus grande perméabilité de l'endothélium aux agents oxydants (ROS) permettant l'oxydation ou des modifications enzymatiques des LDL pour former des LDL fortement oxydées (ox-LDL).

cellules de la paroi artérielle. Il n'est pas nécessaire que l'endothélium soit lésé puisque les lipoprotéines circulantes, dont le diamètre est inférieur à 100nm, peuvent traverser l'endothélium notamment par le phénomène de transcytose (Tabas et al., 2007). Rappelons que la fonction normale de l'endothélium est de faciliter le transport des lipoprotéines et autres composants solubles de masse moléculaire élevée du sang circulant vers les tissus périphériques. Si les lipoprotéines pénètrent dans l'espace sous-endothélial, elles peuvent diffuser dans l'autre sens, c'est-à-dire ressortir. Il est donc nécessaire qu'elles soient maintenues dans l'espace sous-endothélial : c'est la rétention des lipoprotéines, phénomène qui permet de les piéger en les retenant dans l'intima. Cette rétention est rendue possible par l'interaction des lipoprotéines avec les protéoglycanes de la matrice extracellulaire (Witztum et Steinberg, 2004). Les lipoprotéines ainsi piégées sont l'objet de modifications progressives dont les modifications par oxydation. Il s'agit d'une étape absolument indispensable à la formation de la plaque. Les LDL peuvent être oxydés dans la paroi artérielle au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des macrophages qui produisent des radicaux libres de l'oxygène. Les agents intracellulaires réactifs (ROS = *reactive oxygen species*), induits par les multiples facteurs de risques de l'athérosclérose, conduisent à augmenter l'effort oxydant des cellules de la paroi vasculaire et activent les molécules intracellulaires de signalisation impliquées dans l'expression génétique (Fuster et al., 2005). L'oxydation des LDL se déroule dans l'espace intimal et peut se faire soit par voie chimique impliquant des agents oxydants et des ions de métaux de transition, soit par voie enzymatique, sous l'action de différentes oxygénases présentes dans les cellules vasculaires, NADPH oxydase, myéloperoxydase, xanthine déshydrogénase, NO synthase et lipoxygénase mais aussi la chaîne respiratoire mitochondriale (Navab et al., 2002). L'oxydation des LDL peut rester minimale pour former des MM-LDL (*Mildly oxidized LDL*) et permettre à la particule d'être toujours

reconnue par le récepteur LDL normal. Mais elle peut être également majeure pour former des LDL oxydées (oxLDL = *highly oxidized LDL*), induisant une fragmentation de l'apoB et des résidus lysines. Très succinctement, l'oxydation des LDL débute par la peroxydation des acides gras poly-insaturés (AGPI) portés par les LDL, AGPI qui estérifient le cholestérol, les phospholipides et les triglycérides. Le phénomène se propage et s'amplifie notamment grâce à l'action d'une enzyme, principalement associée aux LDL, la PAF-AH (*platelet activating factor-acetylhydrolase*) ou Lp-PLA₂ (*lipoprotein-associated phospholipase A₂*) qui possède une activité phospholipase-A₂. Ceci conduit à la fragmentation de ces acides gras poly-insaturés avec notamment la production de cétones, qui sont éliminées, et d'aldéhydes qui se fixent sur les résidus lysines de l'apoB-100 augmentant ainsi sa charge négative (Tabas et al., 2007). La conséquence directe est qu'une particule de LDL ainsi modifiée ne peut plus se lier au récepteur cellulaire des LDL natives cependant, elle pourra se lier aux récepteurs « scavenger » exprimés à la surface des macrophages, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales (Glass et Witztum, 2001; Hansson, 2005). Enfin, il semble important de mettre en avant le rôle d'inhibiteur de l'oxydation des lipoprotéines que peuvent exercer les lipoprotéines de haute densité (HDL = *high density lipoprotein*), notamment grâce au gène PON 1 qui détient l'encodage de l'enzyme paraoxonase (Lusis, 2000). L'effet majeur de la paraoxonase est de bloquer les particules de LDL, en augmentant les effets anti-oxydants du HDL. C'est notamment pour cette raison que le LDL est souvent qualifié de « mauvais cholestérol », par opposition au HDL qui lui est appelé « bon cholestérol ».

Recrutement des monocytes et transformation en macrophages, puis cellules spumeuses Commençons par rappeler que l'endothélium normal a les capacités d'inhiber l'adhésion des monocytes circulants. Le recrutement des monocytes circulant passe donc par une étape d'activation endothéliale et, en particulier, l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) et ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) (Hansson, 2005). Ces molécules d'adhésion ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes. En conséquence, un certain nombre de monocytes circulants, roulant le long de la surface vasculaire, peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium au niveau des sites activés (Eriksson et al., 2001). Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Ces étapes, illustrées sur la figure 1.15, sont sous l'influence de divers facteurs consécutifs à l'oxydation des LDL. En effet, les MM-LDL stimulent la sécrétion, par les cellules endothéliales, de MCP-1 (pour *Macrophage Colony Protein-1*) qui facilite le recrutement des monocytes ou, en d'autres termes, le passage des monocytes entre les cellules endothéliales. Les MM-LDL stimulent aussi la sécrétion de M-CSF (pour *Macrophage-Colony Stimulating Factor*) nécessaire à la différenciation des monocytes en macrophages tissulaires et à leur prolifération (Berliner et al., 1995).

Transformation des macrophages en cellules spumeuses Les macrophages alors présents dans l'espace sous-endothélial jouent un rôle clef dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose (production de cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases, etc.) ;

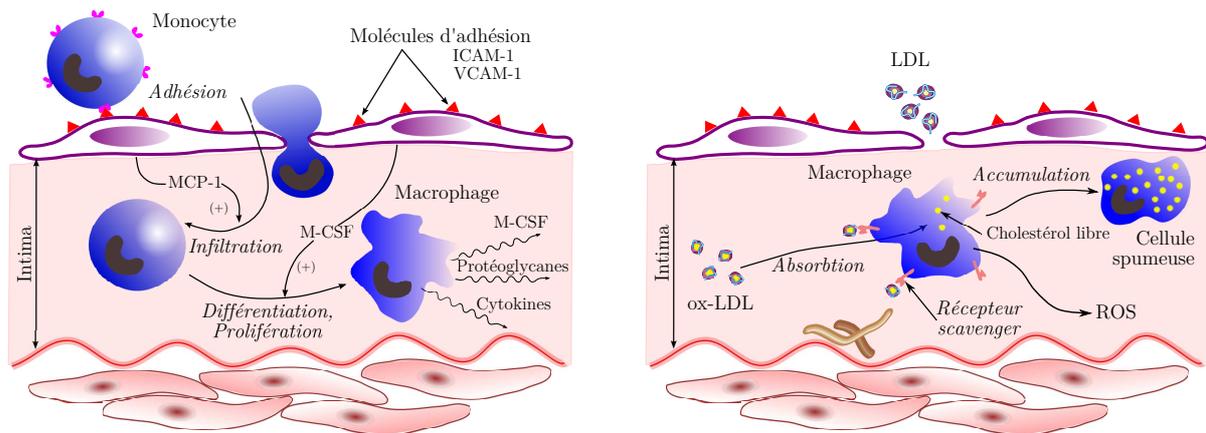


Figure 1.15. Illustration du recrutement des monocytes et de leur transformation en cellules spumeuses. Le recrutement des monocytes se fait par attachement aux cellules endothéliales grâce aux molécules d'adhérence dont l'expression a été induite par les MM-LDL et les cytokines inflammatoires. Les monocytes adhérents migrent dans l'espace subendothélial et se différencient en macrophages. Les molécules de LDL fortement oxydées et cytotoxiques, sont reconnues par des récepteurs « scavengers » des macrophages et sont phagocytées. L'absorption en excès de oxLDL par les macrophages conduit à leur transformation en cellules spumeuses.

notamment, comme les MM-LDL augmentent aussi l'expression des récepteurs « scavengers » (nécrophages) des macrophages (Yoshida et al., 1998), ces derniers phagocytent et détruisent les endotoxines bactériennes, les fragments de cellules apoptotiques et les particules de LDL-oxydées (Hansson, 2005). Notez que si le cholestérol dérivé des LDL oxydées se retrouve en excès au sein des macrophages, il est estérifié et s'accumule en tant que fines gouttelettes cytosoliques (Bobryshev, 2006). Cette accumulation de cholestérol conduit à la transformation des macrophages en cellules spumeuses : la cellule caractéristique de l'athérosclérose (Bobryshev, 2006; Glass et Witztum, 2001; Hansson, 2005; Ross, 1999). La cellule spumeuse est un macrophage ou une cellule musculaire lisse ayant migré dans l'intima et chargée d'esters de cholestérol. L'accumulation de cellules spumeuses constitue la strie lipidique, visible au niveau de l'endothélium comme une protrusion linéaire de l'endothélium, de couleur jaune. C'est le premier stade de l'athérome, apparaissant très tôt dans la vie (dès l'enfance) sur l'endothélium des grandes artères (Glass et Witztum, 2001). C'est une structure réversible mais qui peut évoluer vers la plaque d'athérome.

Réaction inflammatoire La réaction inflammatoire de l'athérosclérose est caractérisée par la présence de nombreux macrophages et lymphocytes T. Il est maintenant bien admis que l'accumulation de LDL oxydées dans l'espace intimal stimule la production par les cellules endothéliales de molécules pro-inflammatoires permettant le recrutement de monocytes et de lymphocytes T (Lusis, 2000). L'augmentation de l'état oxydatif de la paroi est essentiellement la conséquence d'une réponse inflammatoire pariétale. Cette réponse peut être liée non seulement aux lipoprotéines oxydées mais aussi à d'autres agents toxiques comme les agents infectieux. Les cellules phagocytaires mais aussi la présence des anticorps eux-mêmes peuvent générer la production de radicaux oxygénés. Cette réponse suggère que toute réponse immunitaire humorale contre des agents infec-

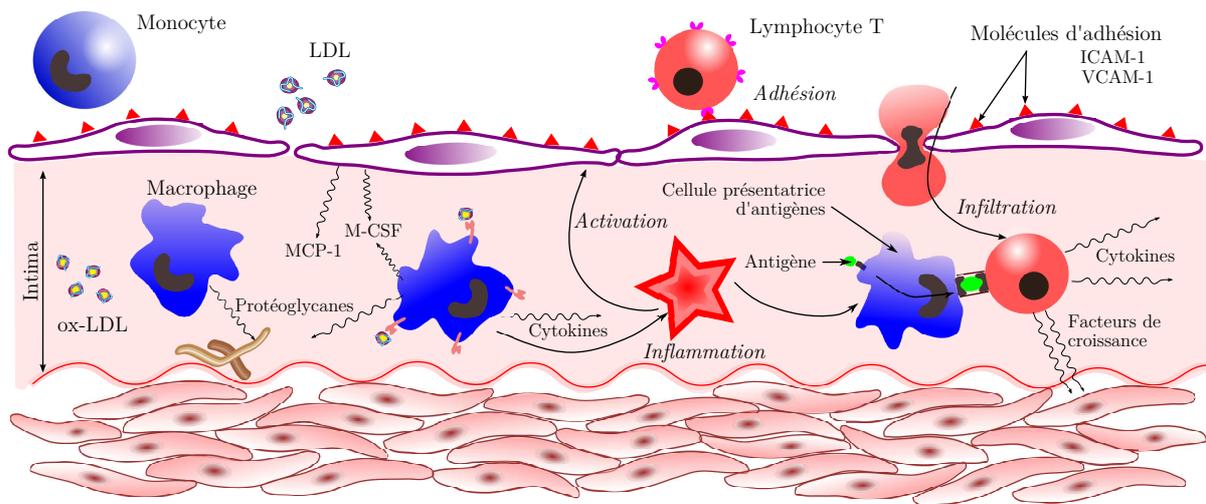


Figure 1.16. Établissement du processus inflammatoire par interactions entre les macrophages et les lymphocytes T (*helper*). Les cytokines sécrétées par les macrophages ont à la fois des effets pro- et anti-athérogènes sur tous les composants cellulaires de la paroi artérielle et stimulent le recrutement de lymphocytes T. Les peptides antigéniques dérivés des oxLDL peuvent être présentés aux lymphocytes T par les macrophages locaux. Les cytokines sécrétées par les lymphocytes T stimulent une réaction antigénique et provoquent la prolifération des cellules musculaires lisses et leur migration de la média vers l'intima.

tieux, bactériens ou viraux soit capable d'induire une augmentation locale de l'oxydation des lipoprotéines, d'induire l'expression de certains récepteurs de LDL modifiées comme LOX-1 et montre le rôle central d'un récepteur « scavenger » comme CD36. Dès leur infiltration dans la paroi artérielle, les macrophages vont entraîner une réaction inflammatoire chronique qui sera d'une importance capitale pour la croissance de la plaque (véritable phénomène d'auto-amplification). Les macrophages dérivés des monocytes sont des cellules présentatrices d'antigène (traduit de *Antigen-presenting cell*) et ont un rôle naturel de « nettoyage ». Du fait de cette caractéristique, ils produisent de nombreuses cytokines pro- et anti-inflammatoires qui augmentent notamment l'activation endothéliale, favorisant ainsi l'adhésion et le passage entre les jonctions endothéliales de nouveaux monocytes et de lymphocytes T (Ross, 1999). Certaines cytokines, comme l'interleukine 10 (IL-10, parfois appelée CSIF pour *human cytokine synthesis inhibitory factor*), ont une action clairement anti-inflammatoire et agissent en diminuant la réponse immunitaire. Elles peuvent, en particulier, bloquer l'activité des protéines complexes NF- κ B (pour *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) contrôlant la transcription d'ADN et plus spécifiquement les gènes responsables de la réponse immunitaire adaptative. Malgré tout, les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, etc.) peuvent induire l'expression, par les cellules de la plaque, d'enzymes, appelées les métalloprotéinases matricielles ou MMP (pour *matrix metalloproteinase*) qui ont une activité de dégradation de la matrice extracellulaire et dont on verra plus loin l'importance dans la fragilisation des plaques. Toutefois, l'activité des métalloprotéinases peut être neutralisée par les inhibiteurs de métalloprotéinases (TIMP-1, TIMP-2). Ces réactions sont donc le résultat d'équilibres complexes anti- et pro-inflammatoires (Glass et Witztum, 2001). Les conséquences de l'inflammation sont l'accumulation de lymphocytes T et de ma-

crophages dans la paroi artérielle, la formation de cellules spumeuses, des modifications de la perméabilité endothéliale et des modifications de l'adhésivité plaquettaire (Ross, 1999). Les lymphocytes T recrutés, probablement alertés par les cytokines sécrétées par les macrophages et par des molécules d'adhérence et des chimiokines exprimées par les cellules endothéliales et musculaires lisses activées, sécrètent à leur tour des cytokines et expriment des marqueurs d'activation, qui signent vraisemblablement une stimulation antigénique locale, pouvant entraîner des effets importants sur le devenir de plaques précoces, ainsi que sur la biologie de la paroi artérielle et la pathogénie des complications des plaques (Hansson, 2001). Ainsi, dès les stades précoces de l'athérogenèse, les lésions contiennent tous les composants d'une réponse immunitaire spécifique locale.

1.2.4.2 Progression et stabilisation des lésions

La progression des lésions athéroscléreuses est liée à plusieurs phénomènes : l'infiltration majeure de cellules inflammatoires, monocytes-macrophages et lymphocytes, associée à la poursuite de l'infiltration lipidique et à la formation de cellules spumeuses. Elle conduit à la formation d'une plaque athéromateuse simple. C'est une évolution de la strie lipidique caractérisée par la formation d'une chape fibro-musculaire isolant le cœur nécrotique de la lumière artérielle. La formation de la chape fibreuse est due à l'arrivée des cellules musculaires lisses qui vont synthétiser une matrice extracellulaire plus ou moins abondante. La chape fibreuse est riche en fibres de collagène, cellules musculaires lisses et matrice extracellulaire. Le cœur nécrotique contient des lipides et des résidus apoptotiques de macrophages, lymphocytes T et de cellules musculaires lisses. Les cellules spumeuses sont localisées dans la couche profonde de la chape fibreuse et dans le cœur lipidique. La média de l'artère est normale à ce stade, toutefois, on observe sur une coupe un épaississement focal de l'intima et une destruction au moins partielle de la lame élastique interne (figure 1.17).

Formation du cœur lipidique Le développement des macrophages en cellules spumeuses contenant des quantités importantes d'esters de cholestérol est un signe caractéristique des lésions athérosclérotiques (Glass et Witztum, 2001). L'accumulation de cholestérol dans ces cellules est due à l'absorption par les récepteurs « scavengers » de LDL oxydées (Yamada et al., 1998). Bien que de nombreuses protéines doivent contribuer à ce processus, des études sur le modèle de souris génétiquement modifiées déficientes en apolipoprotéines E ont montré que les récepteurs SR-A et CD36 jouaient des rôles prépondérants (Febbraio et al., 2000; Suzuki et al., 1997). Le cholestérol, dérivé des LDL oxydées, contenu dans les macrophages se compose de cholestérol libre et d'esters de cholestérol hydrolysés dans les lysosomes (organites du cytosol cellulaire). Le cholestérol libre a un certain nombre de destins métaboliques potentiels dont l'estérification par le coenzyme A¹³ et son stockage sous forme de gouttelettes lipidiques qui caractérisent les cellules spumeuses. Les esters de cholestérol sous forme de gouttelettes lipidiques peuvent aussi être hydrolysés par la lipase, produisant du cholestérol libre pouvant être incorporé dans des membranes ou transporté hors des cellules spumeuses (Glass et Witztum, 2001).

13. Le coenzyme A ou CoA pour *cholesterol acyltransferase-1* est un coenzyme de transfert de groupements acyles intervenant dans de très nombreuses voies du métabolisme.

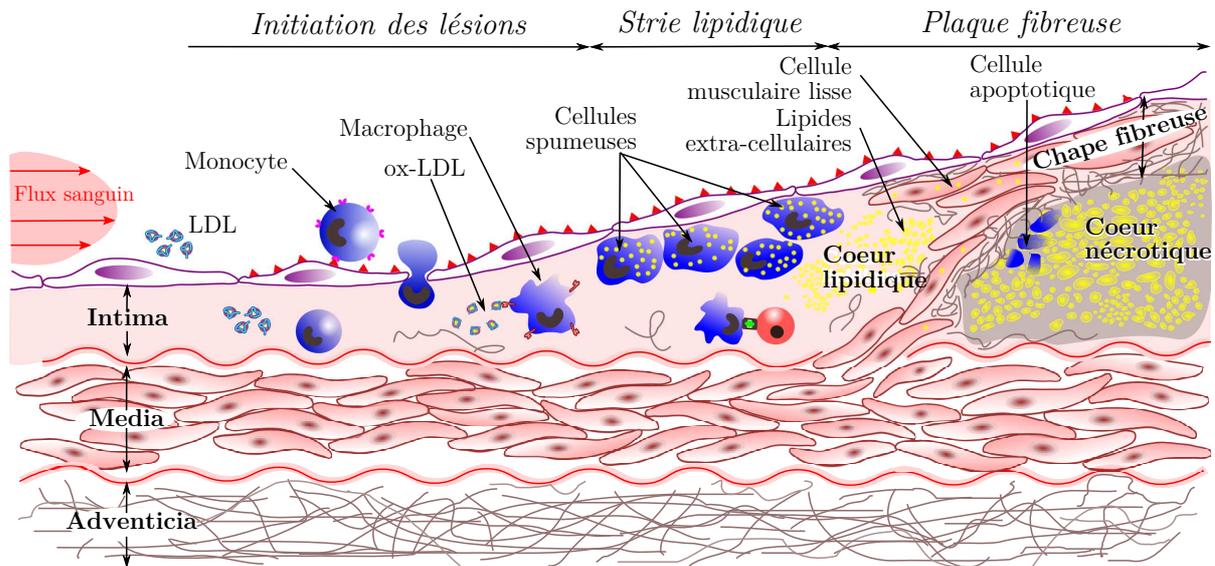


Figure 1.17. Progression des lésions aboutissant à la formation du cœur lipidique, puis nécrotique et de la chape fibreuse. Rapidement, le nombre de cellules spumeuses se multiplie. Après estérification, le cholestérol des oxLDL s'accumule dans les cellules spumeuses sous forme de gouttelettes lipidiques avant d'être converti sous forme plus soluble ou exporté vers les accepteurs HDL extracellulaires par l'intermédiaire de transporteurs de cholestérol. D'autre part, l'inflammation favorise les processus apoptotiques, notamment des cellules spumeuses. L'accumulation des résidus apoptotiques et leur mélange avec les lipides extra-cellulaires donne naissance au cœur nécrotique. Parallèlement, les cellules musculaires lisses émigrent de la média, prolifèrent et sécrètent des protéines de la matrice extracellulaires qui forment alors une chape fibreuse.

Notez que l'incorporation excessive de cholestérol dans la membrane empêche l'activation protéolytique des facteurs de transcription de SREBP nécessaires pour la biosynthèse du cholestérol et l'expression de récepteurs de LDL (Brown et Goldstein, 1999). Bien que ce phénomène empêche alors l'accumulation de cholestérol par cette voie, il ne modifie en rien les capacités d'absorption du cholestérol par les récepteurs « scavengers » ou par les mécanismes phagocytaires (Glass et Witztum, 2001). Ainsi, les mécanismes associés aux flux de cholestérol sont critiques pour le maintien de l'homéostasie du cholestérol dans les macrophages. Quoi qu'il en soit, si au début les lipides de la plaque étaient essentiellement intracellulaires, à ce stade ils deviennent aussi extracellulaires et se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique.

Apoptose et cœur nécrotique Les plaques d'athérosclérose contiennent de nombreux débris cellulaires provenant de la nécrose des macrophages mais sont aussi le siège d'intenses processus apoptotiques (Mallat et Tedgui, 2001). L'apoptose¹⁴ survient dans tous les types cellulaires : ce sont essentiellement les macrophages et les lymphocytes T, mais les cellules endothéliales situées en aval de la sténose maximale et exposées à de faibles taux de cisaillement peuvent aussi être affectées (Tricot et al., 2000). La réaction inflammatoire détermine, en grande partie, le taux de cellules apoptotiques. Les cytokines pro-inflammatoires peuvent induire ce processus par la production excessive

14. L'apoptose est la mort cellulaire programmée ou le « suicide des cellules ».

de monoxyde d'azote conduisant à la formation de peroxy-nitrite (Geng et al., 1996). L'expression de la NO synthase inductible est directement corrélée à la survenue du phénomène dans la plaque humaine (Tedgui et Mallat, 2006). A l'inverse, l'expression locale de cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine-10 est associée à une diminution de l'expression de la NO synthase inductible et à une diminution de l'apoptose (Tedgui et Mallat, 2006). Les données les plus actuelles font jouer un rôle déterminant à l'apoptose dans la formation du thrombus à l'origine des syndromes coronariens aigus (Mallat et Tedgui, 2001). Celle des macrophages est fréquemment observée en bordure du cœur acellulaire, ce qui suggère que la mort des macrophages par ce processus contribue à la croissance du cœur lipidique maintenant nécrotique dans lequel s'accumulent des microparticules apoptotiques, fragments membranaires de cellules mortes (Tabas, 2005). Le rôle fonctionnel majeur de l'apoptose dans la plaque d'athérome est lié au potentiel procoagulant des cellules et microparticules apoptotiques.

Formation de la chape fibreuse La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses et de protéines de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Les cellules musculaires lisses de la chape proviennent de cellules ayant migré à partir de la média à travers la limitante élastique interne et proliféré dans l'intima. Leur émigration, à travers la limitante élastique interne, vers l'intima a été provoquée par la formation de lysophosphatidylcholine (LPC), composant majeur des oxLDL (Kohno et al., 1998). Les cellules adultes quiescentes¹⁵ de la média présentent un phénotype contractile, leur taux de renouvellement est très bas et la sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire interrompue. En revanche, après avoir migré dans l'intima, elles adoptent un phénotype sécrétoire : elles prolifèrent, synthétisent et sécrètent en abondance les protéines extracellulaires (Okamoto et al., 1996; Thyberg, 1998). Le facteur stimulant la prolifération des cellules musculaires lisses est probablement le PDGF (pour *platelet derived growth factor*). Les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses de la plaque en sécrètent. Deux mécanismes d'action ont donc été suggérés pour expliquer l'effet des facteurs de croissance : une action paracrine, après libération par les cellules endothéliales et les macrophages environnants, le PDGF agit sur les cellules musculaires lisses ; et une action autocrine : la cellule sécrète elle-même l'agent qui agit sur sa propre croissance. Notez que les cellules musculaires lisses synthétiques ou sécrétoires ont une activité d'estérification du cholestérol plus faible que celle des cellules musculaires lisses « contractiles » et qu'elles ne peuvent donc pas métaboliser le surplus de cholestérol, ce qui conduit à une accumulation encore plus importante de lipides au sein de la plaque (Campbell et al., 1983). L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérosclérose. En effet, une des caractéristiques essentielles des plaques stables est la présence d'une chape fibreuse épaisse enrichie en cellules musculaires lisses et en collagène (Davies, 1996). La structure de la chape fibro-musculaire constituée, souvent organisée en unités lamellaires avec des cellules musculaires lisses redevenues contractiles, laisse penser qu'il s'agit là d'un phénomène de type cicatriciel, la media originelle étant fréquemment atrophiée ou inexistante,

15. La quiescence est un type de dormance dépendant exclusivement des conditions du milieu de vie de la cellule.

Figure 1.18. Représentation schématique du remodelage coronarien introduit par Glagov et al. (1987) et récemment présenté par Ohayon et al. (2008). Dans un premier temps, à mesure que l'aire de la plaque augmente, le vaisseau se remodèle de telle sorte que l'aire de la lumière reste constante. Une fois ce remodelage compensateur à son maximum, toute augmentation de l'aire de la plaque conduit nécessairement à une diminution de l'aire de la lumière et donc à une sténose du vaisseau.

suite probablement à l'activité des métalloprotéases sécrétées par les macrophages. Enfin, notons que la présence de cellules musculaires lisses dans l'intima et leur différenciation en cellules synthétiques dédiées à la production de matrice extracellulaire sont des éléments stabilisateurs (Ross, 1999).

1.2.4.3 Évolutions des plaques athéromateuses

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Au terme de cette évolution, la plaque atteint un stade où son expression clinique sous la forme de manifestations ischémiques est plus fréquente. Pour qu'une plaque d'athérosclérose entraîne des manifestations ischémiques chroniques, il faut habituellement qu'elle soit responsable d'une sténose réduisant la lumière artérielle de plus de 50% en diamètre par rapport à un segment sain adjacent. Notez qu'en raison de l'atteinte souvent notable des segments supposés sains et du fait qu'une réduction de 50% en diamètre entraîne une réduction beaucoup plus importante en surface, les plaques responsables d'une sténose « significative » en sont déjà à un stade très avancé de leur évolution.

Remodelage vasculaire Les manifestations cliniques graves de la maladie athéromateuse (mort subite, infarctus myocardique ou cérébral, angor instable) ont peu à voir avec la taille de la plaque, mais sont essentiellement dues à son instabilité. Celle-ci se caractérise, au moment de l'incident, par la survenue d'un thrombus luminal au contact d'une rupture de la chape fibreuse (60% des cas) ou d'une « érosion » endothéliale (40% des cas) (Davies, 1996; Virmani et al., 2000). La plaque se développe longtemps sans altérer le calibre vasculaire, ce qui remet en question l'intérêt diagnostique de l'angiographie conventionnelle (Glagov et al., 1987). L'augmentation de volume d'une plaque n'entraîne pas nécessairement d'effet proportionnel sur la lumière artérielle. Jusqu'à un stade déjà avancé, le développement de la plaque dans la paroi du vaisseau peut être compensé par une augmentation de taille du vaisseau. Ce processus d'adaptation des vaisseaux athéroscléreux a été dénommé par Glagov et al. (1987) remodelage vasculaire ou élargissement compensateur que nous avons abusivement renommé « remodelage compensateur » (Fig. 1.18). Une lumière artérielle de taille normale est donc tout à fait compatible avec l'existence de plaques athéromateuses très volumineuses. Toutefois, lorsque la masse intimale excède 40% de la surface totale de la paroi, le remodelage excentrique de l'artère n'est plus suffisant pour contenir la plaque : son développement se fait alors aux dépens de la lumière artérielle et conduit à son obstruction progressive (Glagov et al., 1987). La progression de la plaque athéromateuse vers la sténose¹⁶ est un phénomène très lent. Les

16. La sténose correspond à une diminution de l'aire de la lumière, ce qui engendre une perturbation du flux sanguin et provoque des complications cardiovasculaires.

deux composants de la plaque adulte que sont le cœur lipidique et la chape fibreuse y contribuent du fait de l'infiltration lipidique, de l'accumulation de cellules spumeuses et de la prolifération de cellules musculaires lisses avec synthèse de matrice extracellulaire (Ross, 1999). Les plaques très évoluées sont aussi souvent la conséquence de l'incorporation de matériel thrombotique s'étant formé lors d'une rupture silencieuse.

Vulnérabilité des plaques Les plaques d'athérome peuvent rester silencieuses plusieurs mois ou années et se compliquer brutalement d'une thrombose qui révèle la maladie. La « vulnérabilité » d'une plaque correspond donc au risque de transformation en plaque instable ou compliquée. L'évolution vers la complication dépend notamment de la composition et de la morphologie de la plaque, mais aussi de son degré d'inflammation. Si l'aire de la plaque est un élément important, l'épaisseur de la chape fibreuse est un élément déterminant : une fine épaisseur de chape est souvent un site potentiel de rupture (Finet et al., 2004; Ohayon et al., 2008; Virmani et al., 2006). En effet, une hypothèse actuellement développée est que la tendance des plaques à la rupture est en partie due au pic de contrainte dans la chape fibreuse (Cheng et al., 1993; Kumar et Balakrishnan, 2005; Ohayon et al., 2008). Mais toutes les plaques avec une fine chape fibreuse ne rompent pas (Virmani et al., 2000). Ce critère morphologique ne doit donc pas occulter la composition des plaques. Il est connu depuis longtemps que les plaques riches en lipides et pauvres en tissu fibreux sont plus susceptibles de rupture. En ce qui concerne le niveau de calcification, les choses sont moins claires. Certaines coupes histologiques de plaques rompues tendent à montrer la présence de nodules calciques au voisinage de la lumière (Virmani et al., 2006). Mais d'autres études tendent à montrer que le niveau de calcification d'une plaque est plus un marqueur de son âge que de sa vulnérabilité (Fuster et al., 2005). Quoi qu'il en soit, l'évolution vers la complication dépend aussi de la réaction inflammatoire. En effet, l'inflammation amplifie ces instabilités en stimulant l'activité de dégradation de la matrice extracellulaire par les métalloprotéases, mais aussi avec la multiplication des phénomènes apoptotiques stimulés par la production de cytokines (Hansson, 2005; Tabas, 2005). C'est en partie ce qui explique que l'apoptose soit plus fréquente dans les secteurs où la densité de macrophages et de cellules spumeuses est la plus élevée (Cullen et al., 2005). Dans le cas où la fonction physiologique des macrophages est respectée, ces derniers phagocytent les résidus apoptotiques, ce qui conduit à l'épuration progressive des lipides et à une plaque très fibreuse, fortement sténosante. Par contre, si la fonction d'épuration des macrophages est défectueuse, les résidus apoptotiques vont alors se nécroser, conduisant ainsi à une lésion nécrotique, le plus souvent associée à une plaque instable (Tabas, 2005). D'autre part, les cellules musculaires lisses provenant de la chape fibreuse de plaques athéroscléreuses sont beaucoup plus sensibles à l'apoptose que les cellules musculaires lisses issues de la média, ce qui pourrait expliquer l'instabilité de certaines plaques (Bennett et al., 1995). Mais outre la fonction principale d'ingérer et de neutraliser les substances toxiques telles que les lipoprotéines et les résidus de cellules apoptotiques s'accumulant dans l'espace subintimal, les macrophages peuvent exercer un rôle à la fois positif et négatif sur la progression des plaques athérosclérotiques. En effet, ils produisent de nombreux composés qui influent sur la formation et le développement des plaques. La production de MMP, qui dégradent la matrice extracellulaire, peut être

l'un des principaux mécanismes à la base de la rupture de plaque (Fuster et al., 2005). D'autre part, des études ont montré que les macrophages dans la lésion athérosclérotique produisent du collagène et des inhibiteurs de MMP et peuvent donc être des agents actifs de stabilisation de plaque (Cullen et al., 2005).

Complications des plaques La transformation d'une plaque simple en plaque compliquée est le résultat de phénomènes inflammatoires locaux responsables, par l'intermédiaire d'une thrombose, des manifestations cliniques aiguës de l'athérome. On distingue trois types de complications :

- (i) *Ulcération de la plaque* - Elle correspond à l'érosion du tissu endothélial au niveau de la plaque et entraîne l'adhésion plaquettaire et l'initiation d'une thrombose pariétale. Cette thrombose peut être complète ou non. L'évolution se fait vers l'incorporation du thrombus dans la paroi du vaisseau, augmentant ainsi le volume de la plaque et son caractère sténosant.
- (ii) *Rupture ou fissure de la plaque* - C'est la principale cause de thrombose aiguë. La rupture de plaque est le résultat de phénomènes mécaniques (augmentation du niveau de contraintes lors de l'augmentation du volume de la plaque et amincissement de la chape fibreuse) et chimiques (production de métalloprotéases et enzymes protéolytiques). La rupture de plaque met des substances thrombogènes en contact avec le sang. Cette thrombose peut être complète ou non et peut être à l'origine d'embolies crurales dans l'aval du vaisseau.
- (iii) *Hémorragie intra-plaque* - La plaque athéromateuse possède une vascularisation propre. Une hémorragie intra-plaque est possible dans le cœur lipidique, entraînant ainsi une brutale augmentation du volume de la plaque, possiblement accompagnée d'occlusion de l'artère, de dissection ou d'embolies crurales et athéromateux.

La gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu qui fait intervenir un processus thrombotique (Fuster et al., 2005). Au niveau coronaire par exemple, la thrombose est responsable des épisodes d'angor instable, des infarctus et aussi de certaines progressions rapides et silencieuses des plaques. L'origine de l'accident aigu est la plupart du temps consécutif à un phénomène de rupture ou d'érosion de plaque (Falk, 2006; Virmani et al., 2000). La rupture touche le plus souvent la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du cœur nécrotique. La conséquence en est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation). Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial. Les conséquences en terme de thrombose sont toutefois similaires (Cullen et al., 2005; Virmani et al., 2000). Dans d'assez nombreux cas, le processus thrombotique est spontanément résolutif sans survenue de symptômes ischémiques. Parfois, le thrombus rétrécit significativement la lumière artérielle sans être toutefois complètement occlusif; dans le territoire coronaire, le syndrome résultant est l'angor instable. Malheureusement, la thrombose se développe assez souvent jusqu'à occlusion complète de l'artère, conduisant, lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale suffisamment développée, à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

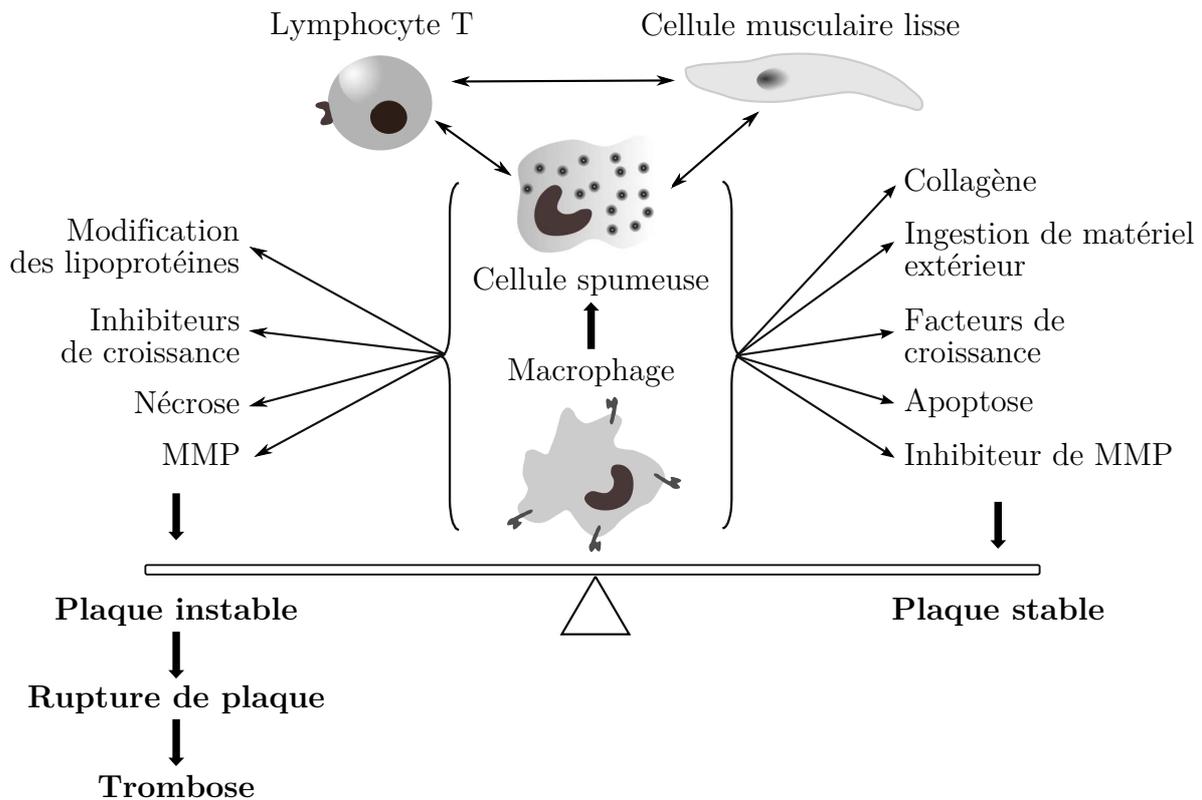


Figure 1.19. Rôle supposé des macrophages sur la stabilité des plaques athérosclérotiques. Les macrophages de la paroi artérielle jouent un rôle central dans le développement de la plaque athérosclérotique. Ils accumulent le cholestérol et d'autres lipides en absorbant des lipoprotéines modifiées, puis se transforment en cellules spumeuses avant de former le cœur lipidique. Les macrophages font partie d'un réseau complexe d'interactions entre les différents types de cellules qui contribuent à la pathologie de l'artère athérosclérotique telles que des cellules musculaires lisses et des lymphocytes T. Les macrophages produisent de nombreux composés qui influent sur la formation et le développement des plaques. Par exemple, les macrophages sécrètent des MMP qui dégradent la matrice extra-cellulaire. Ceci peut être l'un des mécanismes principaux étant à la base de la rupture de plaque. D'autre part, des études récentes indiquent que les macrophages dans la lésion athérosclérotique produisent du collagène et des inhibiteurs de MMP et peuvent donc être des agents actifs de stabilisation de plaque. En outre, une des fonctions principales des macrophages est d'ingérer et de neutraliser les substances toxiques telles que les lipoprotéines et les résidus de cellules apoptotiques s'accumulant dans l'espace subintimal. Le macrophage peut donc exercer un rôle à la fois positif et négatif sur la progression des plaques athérosclérotiques. [Adapté de Cullen et al. (2005)]

Au sein des plaques instables, les facteurs de thrombogénicité sont les facteurs qui permettent d'activer les plaquettes et la coagulation. Leur importance respective reste toutefois à déterminer (Fuster et al., 2005). Si des forces de cisaillement élevées sont capables d'activer les plaquettes, dans le cas de la rupture de plaque, ce sont surtout les éléments constitutifs de la plaque mis en contact avec le sang qui les activent. La formation d'un thrombus plaquettaire est le facteur déterminant de la thrombose artérielle. La croissance du thrombus est contrôlé et stabilisé par la thrombine, induisant la formation d'un réseau de fibrine emprisonnant toutes les autres cellules sanguines circulantes.

1.3 Biomécanique de la plaque et de sa croissance

La principale différence entre ces modèles est que les premiers étudient le comportement des artères à un instant donné et dans un état (géométrie, composition) donné alors que les autres étudient le processus d'athérogenèse, c'est à dire la formation des plaques d'athérome à partir d'un état sain. Après avoir présenté quelques éléments de comportement mécanique des plaques, nous dressons un état de l'art de ces deux familles de modèles et concluons par les limitations et perspectives.

1.3.1 Comportement mécanique des plaques

La littérature concernant les caractéristiques mécaniques et les modèles de comportement des artères athérosclérotiques et plus particulièrement des constituants des plaques athérosclérotiques est beaucoup moins extensive que celle concernant les parois saines. L'hypothèse implicite qui est manifestement souvent faite est qu'une artère athérosclérotique est l'ajout d'une plaque à une paroi saine. Les caractéristiques et modèles employés pour décrire le comportement des trois tuniques, supposées saines, sont donc ceux décrits dans le paragraphe 1.1.4. En ce qui concerne les caractéristiques mécaniques des composants des plaques, il n'existe encore que peu de méthodes et donc de données disponibles. Malgré tout, nous continuons avec la présentation des caractéristiques de comportement des composants de plaques, classées selon leur méthode d'estimation, que ce soit *in-vitro* ou *in-vivo*.

Caractérisation *in-vitro* Les travaux de Lee et al. (1991) sur la caractérisation mécanique des composants de plaques sont précurseurs en la matière. Ces auteurs ont testé de façon dynamique des échantillons d'aorte abdominale humaine et ont montré que les tissus riches en cellules musculaires lisses avaient une rigidité apparente (module de Young) de 510 ± 220 kPa, les tissus fibreux 900 ± 220 kPa et les tissus calcifiés 2190 ± 990 kPa. Peu après, Loree et al. (1994) ont montré, par des essais de traction uniaxiale de plaques aortiques, le comportement anisotrope des composants « solides » des plaques et Beattie et al. (1998) ont montré leur caractère visqueux. Par des essais de compression de plaques d'aortes iliaques humaines, Topoleski et Salunke (2000) ont montré un comportement non-linéaire des constituants des plaques. Ce résultat a été retrouvé par Holzapfel et al. (2004), mentionnant même un comportement plus rigide des tissus pathologiques par rapport aux tissus des parois saines.

Caractérisation *in-vivo* Dans le contexte de la caractérisation *in-vivo* des propriétés mécaniques des composants des plaques, un des enjeux majeurs est de distinguer les contours des différents constituants (paroi supposée saine, fibrose, cœur nécrotique, etc.) à partir de séquences d'images IVUS ou IRM. Les premiers essais de segmentation ont été réalisés par Baldewsing et al. (2008) et ont ouvert de grandes perspectives. Grâce à ces segmentations, ces auteurs ont pu construire un modèle numérique utilisant la méthode des éléments finis permettant, par simple optimisation, d'estimer la distribution du module de Young des constituants de plaques. Toutefois, l'approche de Baldewsing et al. (2008) présente de nombreuses limitations (Le Floc'h, 2009, pp 64–69). C'est dans

ce contexte que l'équipe DyCTiM du laboratoire TIMC-IMAG développe actuellement un outil, appelé iMOD (*Imaging MODulography*¹⁷), basé sur une méthode innovante de caractérisation *in-vivo* des propriétés mécaniques des artères athérosclérotiques à partir d'images IVUS ou IRM (Le Floc'h et al., 2009). Cet outil devrait permettre de déterminer la distribution *in-vivo* du module de Young des artères avec ou sans plaques (pour plus de détails, voir Le Floc'h, 2009).

Bilan Les caractéristiques mécaniques des composants des plaques, et encore plus leurs évolutions, sont encore mal connues. Notez que ce point est pourtant d'un enjeu majeur pour pouvoir faire des estimations correctes des niveaux de contraintes physiologiques et évaluer le niveau de stabilité et/ou de vulnérabilité des plaques. Il reste donc encore beaucoup à faire dans ce domaine. Lors de l'étude expérimentale présentée dans le chapitre 2, nous avons veillé à utiliser des données issues d'essais d'indentation par microscopie à force atomique (AFM) effectuées au sein de l'équipe DynaCell du laboratoire TIMC-IMAG (Tracqui et al., 2011).

1.3.2 Modèles d'étude de stabilité des plaques

Les modèles d'étude de stabilité des plaques athérosclérotiques sont le plus souvent construits pour évaluer les sites potentiels de vulnérabilité associée au niveau de contraintes. Comme le niveau de contraintes dépend en particulier de la géométrie complexe des plaques, les modèles présentés s'inscrivent tous dans un cadre numérique utilisant la méthode des éléments finis (Zienkiewicz et al., 2005). Comme il est évident que l'état de contrainte estimé dépend très fortement des caractéristiques mécaniques et donc du modèle de comportement et des constantes rhéologiques utilisés, nous présentons les modèles associés à chaque étude. Enfin, il apparaît aussi évident que le niveau de contraintes estimé, pour être le plus vraisemblable possible, doit tenir compte des contraintes résiduelles. Dans ce qui suit, nous présentons quelques uns des modèles caractéristiques en deux dimensions (2D), d'abord sans, puis avec prise en compte des contraintes résiduelles, puis les modèles en trois dimensions (3D) et finissons cette partie avec une présentation de modèles 3D d'interaction sang plaque. Les modèles de comportement sont systématiquement discutés.

1.3.2.1 Les modèles 2D

Les premières études de répartition des contraintes au sein des artères athérosclérotiques sont celles de Loree et al. (1992). Ils ont conçu un modèle paramétrique en deux dimensions, sous l'hypothèse de déformation plane, pour estimer les effets de la sténose et de l'épaisseur de chape fibreuse. La paroi et la fibrose ont été modélisées par un comportement orthotrope linéaire et le cœur nécrotique par un comportement isotrope linéaire. Tous les constituants sont considérés comme quasi-incompressibles. Ils ont en particulier montré que le niveau de contraintes circonférentielles dans la chape fibreuse tend à

17. Le terme de modulographie, qui a été proposé par Baldewsing et al. (2008) et regroupe l'ensemble des techniques permettant de construire une cartographie du module de Young d'un tissu, en général à partir d'une séquence d'images médicales.

augmenter quand son épaisseur diminue et ont ainsi pu expliquer la rupture de certaines plaques *a priori* non vulnérables.

En suivant la voie ouverte par Loree et al. (1992), Veress et al. (1998, 2000) ont analysé, avec un modèle paramétrique idéalisé d'artère coronaire les effets de l'âge de la maladie sur le pic de contraintes observé dans la chape fibreuse. Les matériaux considérés dans leurs modèles sont la paroi artérielle, le cœur nécrotique, la fibrose, des cellules et des nodules calciques, tous modélisés avec un comportement isotrope non-linéaire quasi-incompressible. Ils ont montré que ce pic augmentait à mesure que s'assouplissait le cœur nécrotique et ont discuté le rôle des nodules calciques sur le pic de contraintes.

Poursuivant cet effort de recherche et exploitant les données rhéologiques des constituants des plaques déterminées par Loree et al. (1994), les études avec des géométries plus réalistes issues de coupes histologiques (Beattie et al., 1998; Kilpatrick et al., 2001; Kumar et Balakrishnan, 2005), de données IVUS (Finet et al., 2004; Ohayon et al., 2001) ou IRM (Zheng et al., 2005), ont montré l'importance des études mécaniques pour comprendre la vulnérabilité des plaques (Richardson, 2002; Vito et Dixon, 2003). Dans tous ces modèles, le comportement du cœur nécrotique est décrit par un modèle isotrope linéaire quasi-incompressible. Les modèles de Beattie et al. (1998) et Kilpatrick et al. (2001) considèrent des modèles isotropes bilinéaires quasi-incompressibles, à la fois pour les parois et les autres composants des plaques. Les modèles de Kumar et Balakrishnan (2005) décrivent le comportement des parois d'artères coronaires et des autres composants des plaques avec un modèle isotrope non-linéaire de Ogden (1972) à 6 paramètres. Les paramètres rhéologiques des parois sont déterminés à partir des données de Delfino et al. (1997, se résumant aux deux coefficients a et b de leur modèle de carotides humaines) et ceux des plaques à partir des données de Loree et al. (1994). Les études de Ohayon et al. (2001) et de Finet et al. (2004) décrivent, comme dans l'étude de Loree et al. (1992), le comportement des parois d'artères coronaires et des autres composants des plaques avec un modèle orthotrope linéaire. L'étude de Zheng et al. (2005) décrit le comportement des parois d'artères avec une composition de modèles non-linéaires, explicitement la superposition des modèles de Mooney (1940) et Demiray (1972) mais les paramètres ne sont pas mentionnés. Les modèles de comportement et paramètres rhéologiques des composants des plaques, utilisés dans leur étude ne sont pas mentionnés. Quoiqu'il en soit, les résultats de ces différents auteurs vont tous dans la direction éclairée par les études de Loree et al. (1992). En particulier, Ohayon et al. (2008) formalisent l'influence des différents critères morphologiques des plaques sur leur vulnérabilité avec une étude paramétrique confrontée à des données cliniques et en particulier des images IVUS d'un patient avant et après rupture de plaque. Le modèle paramétrique de Ohayon et al. (2008) considère 5500 géométries idéalisées en faisant varier l'épaisseur de la chape fibreuse et les dimensions du cœur nécrotique (épaisseur et angle). Comme dans leurs études précédentes (Finet et al., 2004; Ohayon et al., 2001), le comportement des parois d'artères coronaires et des autres composants des plaques est décrit avec un modèle orthotrope linéaire.

1.3.2.2 Les modèles 2D avec contraintes résiduelles

Les premiers auteurs à montrer l'importance de la prise en compte des contraintes résiduelles pour estimer les pics de contraintes au seins des artères athérosclérotiques sont Williamson et al. (2003). Notez, en outre, qu'ils ont aussi montré dans leur étude l'importance du modèle de comportement utilisé pour représenter le comportement des artères coronaires athérosclérosées. Concernant la prise en compte des contraintes résiduelles, Ohayon et al. (2007) montrent leur importance dans la détermination du pic de contraintes de la chape fibreuse des artères coronaires humaines. La même année que la publication de l'étude de Ohayon et al. (2007), Balzani et al. (2007) publient une méthode pour obtenir les contraintes résiduelles dans les artères qu'ils ont illustré avec une artère athérosclérotique. Nous ne discuterons pas les apports de leur méthode, sensiblement plus difficile à mettre en œuvre que celle de Ohayon et al. (2007), mais discuterons plutôt la possibilité de prendre en compte des modèles de comportement anisotropes non-linéaires. En effet, dans leur étude, Balzani et al. (2007) ont modélisé distinctement les deux tuniques principales de la paroi que sont la media et adventicia avec le comportement proposé précédemment (Balzani et al., 2006). En ce qui concerne les composants de la plaque, ils ont considéré de la fibrose et un cœur nécrotique qu'ils ont modélisé avec un comportement linéaire isotrope de type néo-hookéen. Leur résultat témoigne de la faisabilité de l'utilisation des modèles anisotropes non-linéaires pour reconstruire l'état de contraintes résiduelles des artères athérosclérotiques. Ce n'est pas un résultat surprenant, mais c'était la seule étude de ce genre existant avant la réalisation des travaux présentés dans ce manuscrit.

1.3.2.3 Les modèles 3D

Les premières études en trois dimensions (3D) sont attribuées à Ohayon et al. (2005). À partir d'images IVUS, ils ont reconstruit une géométrie 3D d'artère coronaire athérosclérotiques. Ils ont modélisé les différents constituants (media, adventicia, fibrose dense et fibrose cellulaire) avec un comportement linéaire orthotrope. De façon intéressante, ils ont montré les différences en plusieurs section pour lesquels ils ont aussi procédé au calcul 2D. Il ressort de leur étude une légère différence des lieux de plus forte contrainte mais toute de même une assez bonne adéquation entre les modèles 2D avec l'hypothèse de déformations planes et le modèle 3D.

Dans leur étude 3D de simulation de l'angioplastie à partir d'images IRM, Holzapfel et al. (2002b) ont montré de façon intéressante le rôle du pré-étirement axial sur l'estimation des contraintes physiologiques d'artères athérosclérotiques. En effet, utilisant leur modèle de comportement (Holzapfel et al., 2000) pour décrire le comportement de l'intima, de la media, de l'adventicia et de la fibrose, ainsi qu'un modèle de comportement de type néo-hokéen pour le cœur nécrotique et un massif calcique, ils ont constaté une augmentation du niveau de contraintes circonférentielles dans l'intima et la media et une diminution dans l'adventicia. Ces résultats ont été retrouvés dans leur étude sur une artère idéalisée (Holzapfel et Gasser, 2007). De même, dans leur étude 3D à partir de données *post-mortem* d'une artère iliaque très fortement sténosée, Holzapfel et al. (2005a) ont montré les bénéfices que l'on peut tirer d'informations dans la direction

axiale, souvent difficilement prévisibles. Dans leur modèle, ils ont décrit le comportement de l'intima, de la media, de l'adventicia et de la fibrose avec le modèle juste publié (Holzapfel et al., 2005b) dont les caractéristiques ont été déterminées à partir des données expérimentales du même groupe (Holzapfel, 2004).

À partir de données IRM d'artères fémorales humaines publiées par Yang et al. (2003), Ferrara et Pandolfi (2008) ont évalué les risques de rupture de plaque en introduisant des fissures dans l'intima. Le comportement du cœur nécrotique est décrit avec un modèle néo-hookéen et celui des parois ou des autres composants des plaques avec le modèle anisotrope non-linéaire de Holzapfel et al. (2000). Tous les paramètres rhéologiques ont été déterminés à partir des données expérimentales de Holzapfel (2004).

Plus récemment, Kioussis et al. (2009) ont reconstruit en 3D à partir de données IRM une bifurcation carotidienne humaine. Pour leurs simulations, ils ont utilisé le même modèle de Holzapfel et al. (2005b) avec les mêmes paramètres rhéologiques pour décrire le comportement de la paroi et de la fibrose. Ils ont aussi considéré un cœur nécrotique et un corps calcique massif qu'ils ont décrit avec un modèle isotrope linéaire de type néo-hookéen. De façon attendue, ils ont montré que les sites de plus fortes contraintes ne se situaient ni au niveau des épaules de la plaque, ni au voisinage de nodules calciques mais simplement au niveau des zones de plus forte courbure. Ils ont aussi montré une nette augmentation du niveau de contraintes au niveau de la chape fibreuse lorsqu'ils augmentaient la taille du cœur nécrotique. Ces résultats sont en accord avec ce qui avait été trouvé par Ohayon et al. (2008) sur un modèle 2D d'artère coronaire athérosclérotique.

1.3.2.4 Les modèles 3D d'interaction sang plaque

À partir de données IRM d'une artère coronaire humaine, Tang et al. (2005) ont conçu une étude 3D d'interaction fluide-structure pour évaluer l'influence de la sévérité d'une plaque (sténose) au cours du cycle cardiaque, c'est à dire en considérant le caractère pulsatile du sang. Dans leur modèle, le sang est décrit comme un fluide newtonien incompressible. Les composants de l'artère athérosclérotique sont un tissu fibreux (paroi et fibrose), un cœur nécrotique et des nodules calciques, tous décrits avec un modèle de comportement isotrope non-linéaire défini comme la composition du modèle néo-hookéen et de Demiray (1972) et dont les paramètres rhéologiques sont déterminés à partir des données de Loree et al. (1994) et de Beattie et al. (1998) pour la paroi. Mis à part le fait que les contraintes maximales se situent aux abords des nodules calciques et que la structure et les propriétés mécaniques des composants influent énormément sur les niveaux de contraintes obtenus, cette étude a surtout montré l'influence du caractère pulsatile du sang sur le niveau de contraintes dans la chape fibreuse. En reprenant cette base de modélisation, Bluestein et al. (2008) ont évalué l'influence d'un nodule calcique localisé dans la chape fibreuse. Ils ont en particulier montré qu'un nodule augmente considérablement le niveau de contraintes et peut en faire un site privilégié de rupture de plaque. Quelques années plus tard, Tang et al. (2008), après avoir modéliser le comportement de 21 bifurcations carotidiennes humaines dans la cadre de simulations fluide-structure similaires à celles conduites précédemment (Tang et al., 2005), infirment l'hypothèse hémodynamique de l'athérosclérose. Pour leurs simulations, ils ont utilisé les mêmes modèles isotropes non-linéaires pour tous les composants des artères athérosclérotiques que précédemment

(Tang et al., 2005), mais ont déterminé les constantes rhéologiques à partir des données publiées dans le livre de Humphrey (2002). Poursuivant leurs efforts, ce même groupe (Tang et al., 2009) évalue, à partir de données IRM, les effets de flexion des artères coronaires humaines au cours du cycle cardiaque avec les données de comportement publiée précédemment (Tang et al., 2008). Malgré l'intérêt de cette étude quand à la modélisation des conditions aux limites réelles des artères coronaires et notamment l'action du péricarde (tissu enveloppant le cœur et les coronaires) sur ces dernières, leurs résultats ne révèlent qu'une modification hémodynamique, sans influence sur le pic de contraintes observé au niveau de la chape fibreuse. Plus récemment, Leach et al. (2010) ont évalué le comportement d'une bifurcation carotidienne humaine obtenue par angiographie par tomographie à densité (CT angiography) pour mettre au point une méthode adaptée à tout patient donné. Les composants de l'artère athérosclérotique sont la paroi, la fibrose et un cœur nécrotique, tous décrits avec le modèle de comportement isotrope non-linéaire de Demiray (1972). Les sources de données expérimentales permettant la détermination des paramètres rhéologiques ne sont pas données. Quoi qu'il en soit, ces études ont montré un pic de contraintes au niveau des épaules de la plaque dans toutes les sections considérées. Ces résultats sont en accord avec l'état de connaissance actuel et n'apportent aucun élément de compréhension sur le comportement des artères athérosclérotiques.

Enfin notons que Kock et al. (2008), lors d'une simulation similaire à celles de Leach et al. (2010), ont montré un pic important de contraintes au niveau de la chape fibreuse. Ce n'est pas leur modèle fluide qui peut faire la différence puisque ces auteurs ont aussi décrit le comportement du sang par un fluide newtonien incompressible, mais le comportement des matériaux considérés. En effet, lors de leurs simulations, Kock et al. (2008) ont utilisé des modèles de comportement linéaires avec un rapport de rigidité de 100/1 entre la paroi et le cœur nécrotique.

Remarque 1.4. (Modèles de comportement dans les codes commerciaux) Il est surprenant de remarquer que, malgré les avancées spectaculaires de ces dernières années dans la modélisation des comportements des artères avec des lois anisotropes non-linéaires, aucune des études que nous venons de mentionner n'a utilisé de telles lois. Nous pensons que c'est probablement parce que ces modèles de comportement ne sont pas encore implémentés dans les codes de calcul commerciaux. Pour étayer notre propos, précisons que les études menées par Bluestein et al. (2008), Tang et al. (2009, 2008, 2005) ou Leach et al. (2010), ainsi que l'étude de Younis et al. (2004) sur des bifurcations carotidiennes humaines saines, ont toutes été réalisées avec le code de calcul commercial ADINA. Or il s'avère qu'ils ont tous utilisé le même modèle de comportement isotrope non-linéaire, probablement car les fonctions anisotropes non-linéaires ne sont pas implémentées dans ce code. Par souci d'amélioration des connaissances à partir de ces simulations fluide-structure, nous donnons en annexe A une méthode générique d'implémentation des lois de comportement anisotropes non-linéaires comme celle de Holzapfel et al. (2000) ou Holzapfel et al. (2005b).

1.3.3 Modèles d'athérogenèse

Historiquement, les études de l'athérogenèse étaient essentiellement des études d'hémodynamique tendant à expliquer la localisation des plaques. Nous qualifions ces études de modèles hémodynamiques pré-athérosclérotiques car aucune plaque n'est considérée. Dans la suite chronologique et suite à l'hypothèse inflammatoire de l'athérogenèse défendue par Ross (1999), des modèles du processus inflammatoire ont fait leur apparition. C'est aussi à la même période que les premiers modèles de croissance de plaque font leur apparition. Nous présentons successivement ces trois types de modèles mécaniques ayant contribué à la compréhension de l'athérogenèse.

1.3.3.1 Modèles hémodynamiques pré-athérosclérotiques

Pendant de nombreuses années, les investigations de l'écoulement sanguin dans les artères étaient limitées à des géométries simples (Womersley, 1955). Toutefois, cela n'a pas empêché l'émergence de l'hypothèse hémodynamique de l'athérosclérose (Texon, 1960). En effet, les changements de vitesse d'écoulement ou de pression sanguine sont directement perçus par les cellules endothéliales et initient une cascade d'évènements biochimiques dont les conséquences sont identifiables aux échelles moléculaires, cellulaires et tissulaires. Des études expérimentales d'écoulement conduisent à l'hypothèse de co-localisation entre les lieux de faibles contraintes de cisaillement de la paroi artérielle et ceux de développement des plaques d'athérosclérose (Asakura et Karino, 1990; Caro et al., 1971; Ku et al., 1985; Zarins et al., 1983). Ces études ont montré que l'athérosclérose tend à se développer dans les sites où l'écoulement est perturbé, c'est à dire là où l'écoulement est caractérisé par des zones de recirculation et un faible cisaillement de la paroi artérielle.

Au cours des années 1970, des méthodes numériques de résolution des équations de Navier-Stokes font leur apparition. Elles sont rapidement appliquées à l'étude de l'hémodynamique du cœur (Peskin, 1977) puis artérielle (Perktold et al., 1987; Perktold et Hilbert, 1986). En particulier, les travaux de Taylor et al. (1998a,b) ont permis de nombreuses avancées sur la compréhension de l'écoulement tri-dimensionnel associé à des géométries réelles. Par le développement de ces techniques (Taylor et al., 1999), le groupe de Taylor est devenu leader en « médecine préventive » (Sahni et al., 2009; Steinman et al., 2003). D'autre part, les études actuelles considèrent de plus en plus la déformation de la paroi artérielle (Quarteroni et al., 2000). Si initialement les géométries étaient idéalisées (Gerbeau et Vidrascu, 2003; Perktold et Rappitsch, 1995; Van de Vosse et al., 2003), les études les plus récentes se font bien sur des géométries spécifiques (Bazilevs et al., 2006; Figueroa et al., 2006; Kock et al., 2008; Leach et al., 2010; Tang et al., 2009, 2008; Younis et al., 2004). Concernant la rhéologie sanguine, même si il a été montré depuis plus de dix ans que le comportement du sang est de type non-Newtonien (Gijzen et al., 1999), la majeure partie des études d'écoulement impliquant des artères de diamètre important font l'hypothèse d'un fluide newtonien (Taylor et Humphrey, 2009). Rappelons tout de même au lecteur les études numériques de plaques sténosées de Ishikawa et al. (1998) ayant montré l'importance du comportement non-newtonien du sang dans les zones de recirculation où le taux de cisaillement est faible. Malgré tout,

les études numériques d'écoulement sanguin ont grandement contribué à l'augmentation des connaissances à la fois en conditions saines et pathologiques (Taylor et Humphrey, 2009). Les problèmes encore ouverts à l'heure actuelle concernent la caractérisation *in vivo* des propriétés rhéologiques sanguines et des conditions aux limites réelles, avec des modèles spécifiques pour chaque patient, mais aussi la participation au challenge du couplage multi-physique pour comprendre le caractère physiologique et pathologique du développement des parois artérielles (Taylor et Humphrey, 2009).

1.3.3.2 Modèles du processus inflammatoire

Les modèles du processus inflammatoire sont tous basés sur le même formalisme d'équations de réaction-diffusion.

Modèle d'oxydation des LDL de Cobbold et al. (2002) À notre connaissance, le premier modèle est celui de d'oxydation des particules de LDL de Cobbold et al. (2002). Dans leur modèle, ils ont considéré des particules de LDL, de HDL et des radicaux libres. En accord avec le fait que les particules de LDL contiennent six molécules de vitamine E, Cobbold et al. (2002) ont décomposé le groupe de LDL en huit classes suivant leur niveau d'oxydation et autant d'équations de réaction-diffusion. De même, le groupe de HDL a été décomposé en trois classes. Enfin, ils ont considéré une espèce de réactif permettant les oxydations des particules de LDL et de HDL. De façon intéressante, ils ont montré que les molécules de HDL pourraient assurer une protection des molécules de LDL contre l'attaque des radicaux libres par une alternative au mécanisme de transport inverse déjà connu. En effet, la présence des molécules de HDL réoriente une quantité substantielle d'attaques d'oxydants à partir de molécules plus vulnérables de LDL, ce qui prolonge le temps de survie et augmente la tolérance des molécules de LDL aux radicaux libres.

Modèle de Ibragimov et al. (2005) Le modèle complexe d'oxydation développé par Cobbold et al. (2002) a été intégré sous une forme plus simple dans le modèle d'athérogenèse proposé par Ibragimov et al. (2005). En suivant l'hypothèse inflammatoire de l'athérogenèse de Ross (1999), ils ont considéré trois types cellulaires : les cellules immunitaires (macrophages et lymphocytes T), les cellules musculaires lisses et les débris (cellules spumeuses, apoptotiques et nécrotiques) et trois espèces chimiques : des particules de LDL, des particules de LDL oxydées et des chimio-attractants (MCSF, interleukines, etc.) sans autres distinctions. Ensuite, utilisant le modèle chimiotaxique de Keller et Segel (1971), ils ont décrit l'évolution des types trois cellulaires, et avec des équations classiques de réaction-diffusion l'évolution des trois espèces chimiques. Ils ont donc construit un système couplé de huit équations non-linéaires. De façon intéressante, en appliquant leur modèle à une géométrie annulaire, ils ont retrouvé des résultats histologiques classiques, à savoir la localisation des cellules immunisées, l'accumulation des lipides et des débris et enfin l'isolement du cœur lipidique par les cellules musculaires lisses.

Étude de stabilité de Ibragimov et al. (2007) Poursuivant leur étude, Ibragimov et al. (2007) réutilisent leur premier modèle (Ibragimov et al., 2005) en considérant cette fois

ci que la lésion résulte d'une instabilité. Il est en effet bien connu que l'introduction de déséquilibres au seins de modèles chimiotaxiques peut faire émerger des comportements (Keller et Segel, 1971). En limitant leur étude analytique de stabilité à deux composants cellulaires (cellules immunitaires et débris) et une espèce (chimio-attractants), Ibragimov et al. (2007) ont démontré que les agrégations cellulaires résultent de réponses à des instabilités.

Modèle de Ibragimov et al. (2008) Suivant la voie de l'instabilité introduite l'année précédente, Ibragimov et al. (2008) modifient leur système d'équations pour se concentrer sur la réaction inflammatoire initiale. À ce titre, ils considèrent un modèle simplifié à trois types cellulaires : cellules immunitaires saines, pathologiques et des débris et un chimioattractant. Après une (longue) étude analytique de stabilité du système d'équations non linéaires, Ibragimov et al. (2008) démontrent l'existence de quatre critères de stabilité, c'est à dire pour que la maladie ne se développe pas.

Étude de stabilité de Ritter et al. (2009) Une étude de stabilité sur le modèle complet (Ibragimov et al., 2005) a été effectuée par le même groupe (Ritter et al., 2009). De façon analogue à leurs deux études de stabilité précédente (Ibragimov et al., 2007, 2008), ils font émerger les critères de stabilité de ce systèmes d'équations non linéaires de réaction-diffusion décrivant le processus inflammatoire de l'athérosclérose. Tous les paramètres sont discutés et cohérents avec ce qui est observé lors des histologies. Ce résultat très intéressant n'a pas encore été appliqué dans une étude numérique pour illustrer le processus d'inflammation.

Modèle de Ougrinovskaia et al. (2010) Enfin, le dernier modèle de cette famille que nous connaissons est celui de Ougrinovskaia et al. (2010). Ce modèle décrit l'absorption des LDL par les macrophages et leur hydrolyse jusqu'à la formation de lipides extracellulaires. Pour ce faire, ils ont considéré un système de trois équations de réaction associées au LDL, à la capacité d'absorption des LDL par les macrophages et à la quantité de lipides extracellulaires. Pour situer leur contributions, Ougrinovskaia et al. (2010) ont comparé leur modèle à tous les autres modèles existants, c'est à dire celui de Ibragimov et al. (2005). Ils ont finalement conclu que leur modèle permettait de représenter plus finement le processus d'absorption des LDL que celui de Ibragimov et al. (2005). Mais le résultat le plus intéressant concerne leur résultat selon lequel le développement du cœur lipidique serait plus dû à la prolifération de cellules immunitaires que à l'augmentation du flux d'entrée de LDL. C'est le premier modèle à avancer de tels résultats. Loin de prendre position sur l'hypothèse initiale de l'athérogenèse (hypercholéstérolémie et inflammation), ce modèle montre que le niveau de maturité est probablement atteint pour discuter les différentes hypothèses.

1.3.3.3 Modèles de croissance de plaque

Dans cette dernière partie, nous présentons les modèles de croissance de plaque que nous associons à une modification de géométrie de la paroi artérielle. Il existe à l'heure

actuelle peu de modèles de croissance de plaque. Nous faisons dans cette partie une brève revue des modèles existants avant d'en discuter les limitations et perspectives.

Modèle de Zohdi et al. (2004) À notre connaissance, le premier modèle de croissance de plaque a été établi par Zohdi et al. (2004). Dans ce modèle unidimensionnel de croissance d'une plaque, l'initiation et le développement du processus inflammatoire sont associés à l'infiltration de monocytes, initialement en suspension dans le sang, dans l'intima. Seule la partie sténosée de la plaque est considérée. De façon simplifiée, la plaque de Zohdi et al. (2004) se résume à un arc de longueur fixe dans la direction de l'écoulement et de hauteur relative à la croissance sténosante. De façon originale, Zohdi et al. (2004) ont considéré la croissance de plaque jusqu'à sa rupture définie par le niveau de contraintes hydrostatiques atteint dans la plaque. Dans leur modèle, la rupture de plaque intervient quand la pression hydrostatique dépasse 10^4 kPa. En deçà de cette valeur de rupture, la croissance de plaque est décrite par une loi dépendant d'une constante de croissance, de la vitesse d'écoulement sanguin au niveau de la plaque associée à celle des monocytes et de la vitesse critique en deçà de laquelle les monocytes peuvent pénétrer dans la plaque. Ces vitesses sont déterminées à partir de la solution d'un modèle d'écoulement unidimensionnel incompressible à débit constant dans un tube dont seul le rayon intérieur dépend de la sténose. De façon intéressante, la vitesse des monocytes à la surface de l'artère ne dépend que du flux et de leur diamètre alors que leur vitesse critique dépend de leur diamètre, de leur densité, de la viscosité du sang, et d'un modèle de contact des monocytes sur la surface intimale caractérisé par une constante de temps, l'aire et la contrainte de contact. De façon attendue le caractère linéaire de leur modèle s'est retrouvé au niveau de leurs résultats avec une croissance et un niveau de pression hydrostatique proportionnels au temps. En conclusion c'est une première tentative de modèle de croissance de plaque, mais nous ne sommes pas certains que ce soit la voie à suivre. En effet, le caractère déterministe du modèle de Zohdi et al. (2004) ne permet pas de faire émerger des éléments de compréhension de la croissance de plaque. Retenons par contre l'approche astucieuse adoptée pour modéliser l'infiltration de particules.

Modèle de Zohdi (2005) Poursuivant ces efforts de recherche, Zohdi (2005) propose ensuite un modèle d'évolution concentrique du rayon de la lumière en fonction de la nature du flux sanguin. Son modèle de croissance dépend d'une valeur critique de cisaillement au niveau de la paroi en dessous de laquelle la croissance est possible et d'un prédicateur de la nature du flux sanguin, s'avérant être aussi un prédicateur de sténose. De façon intéressante, Zohdi (2005) a testé différents types de flux et a montré la réduction progressive de la lumière avec le temps jusqu'à se stabiliser. Ce modèle simple a donc permis de montrer que plus le flux au contact de la paroi artérielle est turbulent, plus la croissance est sténosante.

Remarque 1.5. (Modèles de Zohdi) Il semblerait que les modèles de Zohdi (Zohdi, 2005; Zohdi et al., 2004) ne soient pas adaptés pour décrire la croissance de plaque. D'ailleurs, il est amusant de remarquer qu'il a poursuivi ses recherches avec le même formalisme mais cette fois appliqué à la croissance des canaux ioniques (Zohdi, 2010). Or il s'avère que c'est peut être le modèle de croissance concentrique le plus adapté parmi les siens.

En effet, le modèle de Zohdi (2010) est clairement construit comme un modèle homéostatique, la valeur d'homéostasie étant associée à une valeur maximale de cisaillement sanguin au niveau de la paroi pour laquelle la croissance s'effectue. Notez que cela rejoint l'hypothèse hémodynamique de l'athérosclérose défendue par Texon (1960) avant bien d'autres (Asakura et Karino, 1990; Caro et al., 1971; Ku et al., 1985; Zarins et al., 1983).

Modèle de Kuhl et al. (2007) Lors des illustrations numériques de leur modèle présenté page 44, Kuhl et al. (2007) ont considéré la croissance d'une plaque déjà installée. Le comportement de la plaque est considéré identique à celui de la paroi et est décrit par un modèle de type néo-hookéen. De façon intéressante, le modèle Kuhl et al. (2007) a montré une croissance de près de 25% dans les zones de la plaque les plus épaisses. Toutefois et comme mentionné par les auteurs, ce modèle ne permet pas de décrire la croissance de plaque car il ne considère ni le flux entrant de LDL ou de monocytes, ni les variations de compositions en son sein. Notons simplement que c'est à l'heure actuelle le seul modèle de croissance de plaque vue du côté de la paroi et non du sang.

Modèle de Yang et al. (2010) Ce modèle est le premier modèle construit à partir de données expérimentales. Leur méthode consiste à extrapoler la croissance de plaque à partir de deux séries de mesures IRM espacées de 18 mois. Une troisième série de mesures 18 mois après leur permet de valider les résultats de leur modèle. De façon pratique, les géométries correspondent à une succession de coupes transversales et leur modèle de croissance spécifie l'évolution de la longueur de segments radiaux. Ils ont évalué quatre lois de croissance dépendant de l'épaisseur locale, du gradient axial d'épaisseur et/ou des contraintes circonférentielles. En comparant leurs résultats avec les mesures de contrôle, ils ont constaté que le modèle tenant compte de ces trois facteurs conduisait à l'erreur géométrique la plus faible. Quoi qu'il en soit, ce que ces auteurs ont montré c'est qu'il est possible de décrire la croissance des plaques au temps court sans décrire les processus responsables de cette évolution. Cette approche pragmatique peut fournir des éléments de décision clinique sur la vulnérabilité des plaques à venir. Par contre, cette approche ne permet pas d'améliorer la compréhension des processus de développement et de complication des plaques.

Limitations Comme nous venons de le voir, si aucun de ces modèles ne permet d'expliquer la croissance des plaques et notons que le modèle de Yang et al. (2010) permet au moins de reproduire sa croissance. Le modèle de Zohdi et al. (2004) tient compte de l'infiltration des monocytes en considérant l'écoulement sanguin, mais ne prend pas en compte le caractère déformable de l'artère athérosclérotique. Le modèle de Kuhl et al. (2007) considère bien le caractère déformable et évolutif des artères athérosclérotiques, par contre ce modèle ne distingue pas les comportements mécaniques des composants de la plaque et de la paroi. Enfin, le modèle de Yang et al. (2010) est limité à une approche isotrope sous l'hypothèse de petites déformations et les modèles d'évolution spécifiés ne respectent pas les principes fondamentaux de thermodynamique. Enfin, notons que les modèles de Kuhl et al. (2007) et Yang et al. (2010) omettent complètement toute réalité biologique.

1.3.3.4 Limitations & perspectives

Après avoir passé en revue probablement la majeure partie des modèles d'athérogenèse existants, nous sommes obligés de constater plusieurs points d'importance :

- i. Les modèles hémodynamiques pré-athérosclérotiques sont suffisamment avancés pour prendre en compte l'écoulement sanguin et même son caractère pulsatile.
- ii. Les modèles du processus inflammatoire commencent à apporter des éléments de discussion des hypothèses de l'athérogenèse et sont donc probablement quasiment aboutis.
- iii. Les modèles de croissance de plaque n'en sont qu'au stade d'idée et il reste encore beaucoup à faire pour espérer décrire les évolutions de comportement mécanique et biologique et en particulier la formation des plaques.

Étude expérimentale des contraintes résiduelles au sein des plaques de souris

Naturellement, dès qu'on passe de l'observation à l'expérimentation, le caractère polémique de la connaissance devient plus net encore. Alors il faut que le phénomène soit trié, filtré, épuré, coulé dans le moule des instruments, produit sur le plan des instruments. Or les instruments ne sont que des théories matérialisées. Il en sort des phénomènes qui portent de toutes parts la marque théorique.

Gaston Bachelard
(*Le nouvel esprit scientifique*, 1934)

2.1 Introduction

Les études expérimentales réalisées afin de préciser les mécanismes du développement biologique des plaques vulnérables utilisent principalement le modèle de souris hypercholestérolémiques apoE^{-/-} (Desai et al., 2008), malgré l'absence de rupture de plaque dans ce modèle (Falk et al., 2007; Schwartz et al., 2007; Tennent et al., 2008). Ces études ont permis de démontrer que l'athérosclérose est une pathologie inflammatoire de la paroi des vaisseaux conduisant à la formation d'une plaque d'athérome constituée d'un cœur lipidique et nécrotique recouvert d'une capsule fibreuse dont les caractéristiques (taille du cœur lipidique, épaisseur de la capsule) peuvent conduire à la rupture et à l'accident coronaire. La détection des plaques d'athérome vulnérables représente donc un enjeu clinique majeur (Virmani et al., 2005). Cependant, la prédiction de la rupture d'une plaque vulnérable est difficile sur un plan individuel. En plus des caractéristiques géométriques et morphologiques connues que sont l'épaisseur de la chape fibreuse et la taille du cœur lipidique, d'autres paramètres doivent être considérés. Les études biomécaniques concernant la distribution des contraintes et des déformations dans les plaques d'athérome vulnérables sont particulièrement intéressantes dans cette optique. En effet, les contraintes mécaniques s'exerçant dans la paroi du vaisseau (contraintes pariétales)

influent sur des processus biologiques tels que la migration des macrophages (un type cellulaire déterminant dans la rupture de plaque), le remodelage de la lésion athérosclérotique par la production de métalloprotéases, ou la modulation de la néo-angiogénèse. Ces phénomènes sont centraux dans la vulnérabilité de la plaque (Chen et al., 2005; Gambillara et al., 2005; Khurana et al., 2005; Virmani et al., 2005).

De plus, il est bien établi que la paroi des vaisseaux n'est pas libre de contraintes, même lorsque les charges externes sont absentes (Fung, 1991; Greenwald et al., 1997; Holzapfel et al., 2007; Takamizawa et Hayashi, 1987; Vaishnav et Vossoughi, 1987). Les contraintes et déformations qui persistent dans un vaisseau en l'absence de stress extérieurs tels que la pression sanguine sont appelées contraintes et déformations résiduelles. Elles permettent l'homogénéisation de la distribution des contraintes sur l'épaisseur de la paroi des vaisseaux normaux (Chuong et Fung, 1986; Guo et al., 2005; Takamizawa et Hayashi, 1987). Cependant, la distribution des contraintes résiduelles dans les plaques d'athérome et leur influence sur les contraintes physiologiques n'ont pas été étudiées en détail à ce jour. Ainsi, les contraintes résiduelles restent majoritairement négligées dans les études visant à déterminer les sites potentiels de rupture des plaques d'athérome. Cependant, Ohayon et al. (2007) ont récemment suggéré l'importance potentielle des contraintes résiduelles dans la vulnérabilité des plaques d'athérome coronaires humaines. Or il s'avère que le rôle des contraintes pariétales sur le développement des plaques d'athérome chez la souris reste inconnu malgré l'utilisation intensive du modèle apoE^{-/-}. De plus, il n'existe encore que très peu de données concernant la distribution spatiale des contraintes et déformations résiduelles chez la souris apoE^{-/-} (Gregersen et al., 2007).

L'objectif de cette étude, menée dans le cadre de l'ANR ATHEBIOMECH (2006–2009), était donc de caractériser la distribution spatiale et l'amplitude des contraintes et déformations résiduelles dans les plaques d'athérome aortiques de souris apoE^{-/-} afin de déterminer s'il existe des corrélations entre les contraintes et déformations résiduelles et les processus biologiques caractéristiques de la plaque d'athérome vulnérable dans ce modèle expérimental largement utilisé. De façon plus spécifique, il s'agissait de corrélérer les contraintes pariétales chez la souris apoE^{-/-} avec les données biologiques caractérisant la progression de la plaque d'athérome.

2.2 Expérience et résultats expérimentaux

Dans cette partie nous décrivons le cadre expérimental mis en place pour déterminer la répartition des contraintes pariétales dans les plaques de souris en tenant compte des contraintes résiduelles. Après la description des méthodologies utilisées, nous présentons les principaux résultats expérimentaux issus des caractérisations morphologiques avec les mesures d'angle d'ouverture ou de tortuosité des lames élastiques et biologiques ayant permis d'analyser la composition des plaques et en particulier la répartition des cellules musculaires lisses ou des macrophages. Enfin, nous terminons cette partie par les résultats des caractérisations des propriétés mécaniques des constituants de la plaque à partir d'indentations par microscopie à force atomique (AFM).

2.2.1 Matériels et méthodes

Le protocole expérimental de cette étude a été mis au point et réalisé en collaboration avec l'équipe de L. Riou de l'unité INSERM U877.

2.2.1.1 Modèle animal

Des souris femelles âgées de 7 à 30 semaines ont été utilisées pour cette étude (Charles-River). Le groupe contrôle est constitué de souris C57BL/6 nourries avec un régime standard. Le groupe pathologique est constitué de souris déficientes en apolipoprotéine E (noté apoE^{-/-}). Ce modèle, introduit par Plump et al. (1992), est l'un des deux modèles les plus utilisés dans des études génétiques et physiologiques (Hansson, 2009; Pendse et al., 2009). Ce modèle permet d'augmenter le taux de LDL circulantes et le développement de plaques d'athérosclérose (figure 2.1). Les animaux apoE^{-/-} sont nourris avec un régime hypercholestérolémique (SAFE) à partir de l'âge de 5 semaines, afin d'accélérer le processus athéromateux. Dans le cadre de cette étude, il a été choisi d'étudier le développement des plaques d'athérome au niveau de la petite courbure de la crosse aortique (figure 2.2).

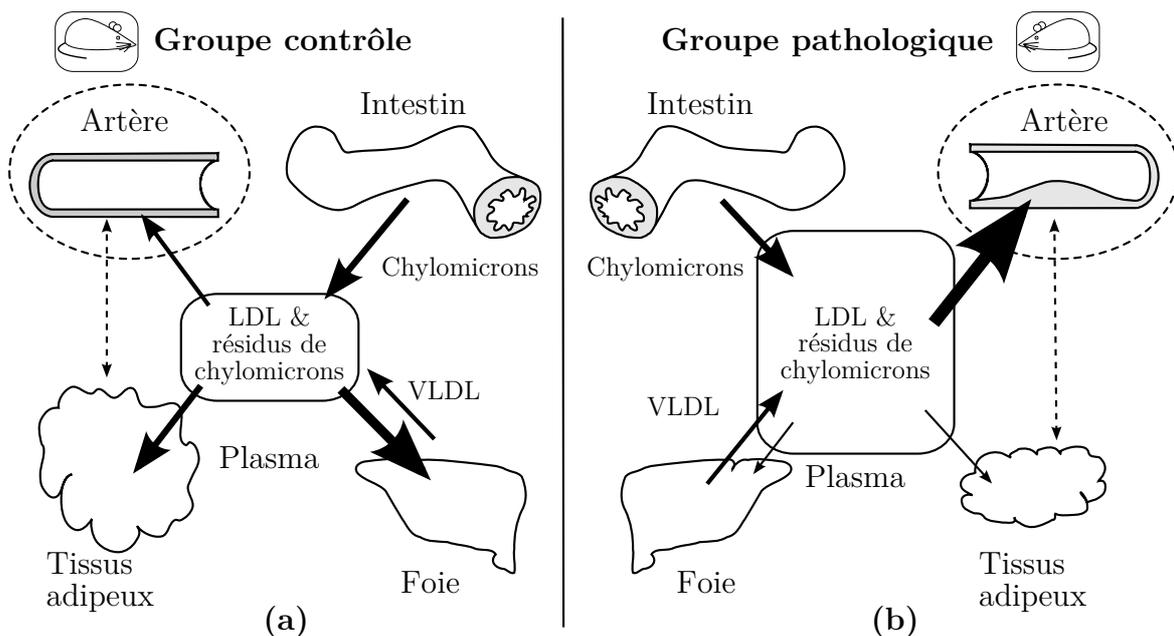


Figure 2.1. Schématisation du métabolisme lipidique et des échanges entre les différents tissus. (*Légende*) L'épaisseur du trait des flèches représente le niveau des échanges lipidiques. **(a)** Chez les souris non déficientes en apolipoprotéines E (groupe contrôle), l'absorption des triglycérides par le foie et les tissus adipeux permet de maintenir une cholestérolémie normale dans le sang. **(b)** Chez les souris déficientes en apolipoprotéines E (groupe pathologique), le défaut d'absorption des triglycérides par le foie et les tissus adipeux conduit à l'accumulation de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de résidus de chylomicrons dans le plasma. Cette hypercholestérolémie sanguine, associée aux modifications du métabolisme périphérique induit par la déficience en apoE conduit au développement de plaques d'athérosclérose dans les vaisseaux sanguins et en particulier dans les artères. [Adapté de Pendse et al. (2009)]

2.2.1.2 Protocole expérimental

Les animaux sont euthanasiés à l'âge de 7, 15, 20, 25 ou 30 semaines ($n=3-5$ par groupe et par temps), par injection intra-péritonéale d'une dose létale de pentobarbital sodique. L'aorte est alors prélevée et immédiatement placée dans du liquide physiologique de Krebs-Henseleit (KH) à 4°C contenant de l'EDTA (0,026 mM). Le calcium est ainsi chélaté afin de s'affranchir des contraintes induites par une contraction des cellules musculaires lisses lors de la modélisation. La crosse aortique est délicatement nettoyée sous binoculaire. Elle est ensuite placée dans un moule plastique contenant une solution de gélatine (25% dans du KH à 37°C). La crosse aortique est rapidement orientée à l'aide de pinces fines, puis le moule est refroidi à 4°C. À cette température la gélatine se solidifie. Le bloc contenant la crosse aortique est alors collé sur un support métallique puis immergé dans une solution de KH à 4°C. Un anneau de 200 μm d'épaisseur est obtenu à l'aide d'un vibratome (HM650V, Microm) au niveau de la crosse aortique, préférentiellement entre le tronc commun brachio-céphalique et l'artère carotide commune gauche. L'anneau est lavé de la gélatine par trois bains consécutifs de KH à 37°C (3×5 min). L'anneau est alors replacé dans une boîte de Petri contenant du KH et positionné sous binoculaire. Il est photographié une première fois avant d'être coupé à l'aide d'un microscalpel à l'opposé de la zone où se développent les plaques d'athérome. En effet, comme on ne peut accéder aux contraintes résiduelles qu'en les libérant, nous avons coupé une section aortique de faible épaisseur, non fixée, en face de la plaque pour déterminer la configuration géométrique la plus voisine possible de la configuration à contraintes nulles. Après coupure, l'anneau se libère progressivement de ses contraintes résiduelles en s'ouvrant. Des études préliminaires ont permis de déterminer que l'angle d'ouverture atteint un plateau à partir de 30 minutes environ. Pour cette raison un temps de 45 minutes a été choisi pour étudier la géométrie d'ouverture. Une seconde photographie prise à ce temps servira à la modélisation. Enfin une coloration des lipides au Sudan IV est effectuée pour confirmer la présence ou l'absence de la plaque d'athérome et l'anneau est photographié une dernière fois. La portion de la crosse aortique située directement en aval de l'anneau est fixée à l'AFA (Alcool Formaldéhyde Acide acétique) pendant une nuit avant d'être déshydratée et incluse en paraffine. Des coupes transversales de 3 à 4 μm d'épaisseur sont ensuite réalisées au microtome, elles serviront aux marquages histochimiques et immunohistochimiques.

2.2.1.3 Caractérisation biologique

La caractérisation biologique des plaques d'athérome aortiques a été réalisée par histologie et immunohistologie sur des sections aortiques adjacentes à partir de coupes en paraffine de 3–4 μm d'épaisseur.

Colorations histologiques Les colorations histologiques suivantes ont été réalisées au sein du service d'anatomo-pathologie du CHU de Grenoble : (1) des colorations trichromes hématoxyline, érythrosine, safran (HES) pour le marquage des noyaux, du cytoplasme et de la fibrose, (2) des colorations de Von Gieson pour le marquage des lames

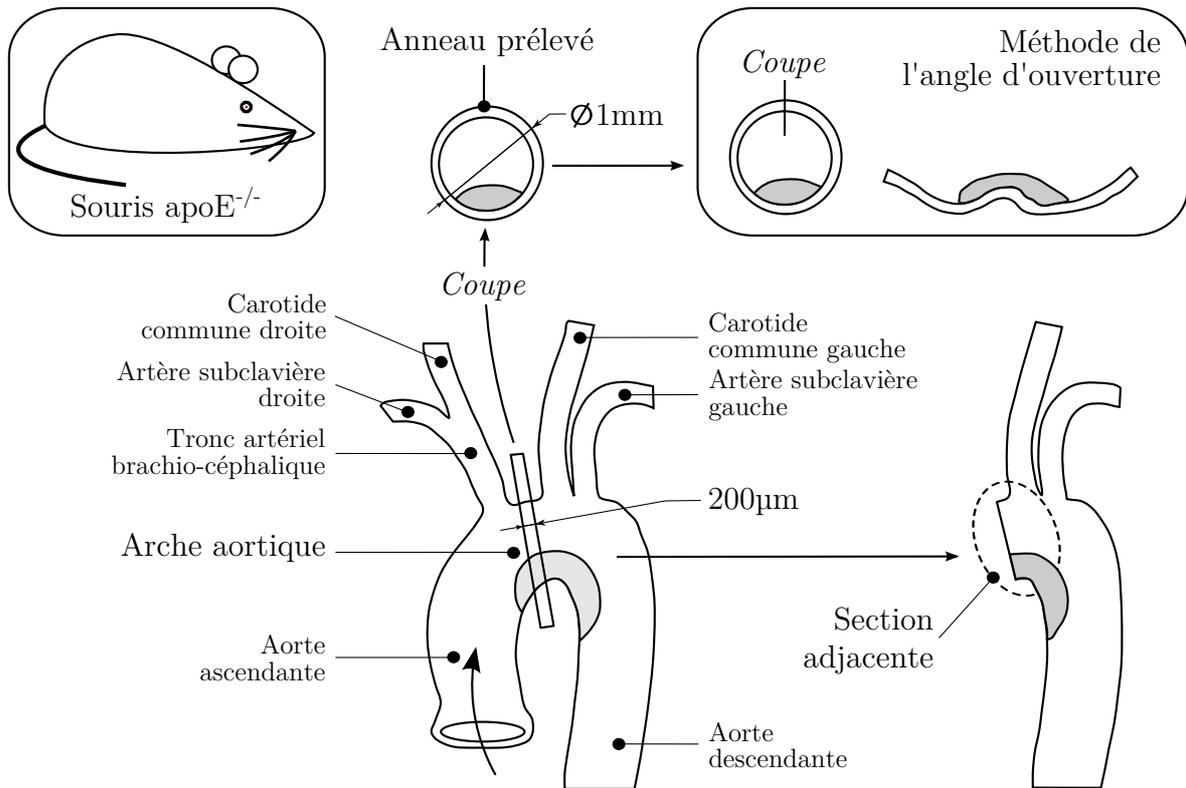


Figure 2.2. Schéma du protocole expérimental. La crosse de l'aorte issue d'animaux apoE^{-/-} ou contrôle est extraite à 7, 15, 20, 15 ou 30 semaines. Un anneau de 200µm d'épaisseur, obtenu par coupe au vibratome à partir de tissus frais, est utilisé pour appliquer la méthode de l'angle d'ouverture. La section adjacente est utilisée pour les marquages histologiques et immuno-histochimiques.

élastiques et (3) des colorations de von Kossa pour le marquage des carbonates de calcium (précipités calciques).

Immunohistochimie La présence et la répartition des cellules musculaires lisses, des macrophages et des cellules endothéliales ont également été étudiées par immunohistochimie. Le marquage des cellules musculaires lisses est réalisé au moyen d'un anticorps spécifique de l'isoforme α -actine (A5691, Sigma). Les lames sont déparaffinées et réhydratées puis les antigènes démasqués 15 minutes à 100°C (Unmasking Solution, Vector Laboratories). Après 1 heure de blocage à température ambiante avec du sérum de souris 10% et de la gélatine de poisson 0.5% (FSG), l'anticorps dilué au 1 :800 dans cette même solution de blocage est incubé 1 heure à température ambiante. Après lavage, la réaction colorée est réalisée – l'anticorps étant directement couplé à la phosphatase alcaline – sur 20 minutes à température ambiante avec pour chromogène du « permanent red » (K0640, Dako). Enfin, une contre-coloration à l'hématoxyline est réalisée avant le montage des lames en phase aqueuse. Le marquage des macrophages, par la galectine-3, également appelée Mac-2, ainsi que celui des cellules endothéliales, par PECAM-1, ou encore CD31, sont réalisés en parallèle. Les coupes sont déparaffinées et réhydratées puis les peroxydases endogènes sont bloquées par une solution de peroxyde d'hydrogène à

0.45%. L'étape de démasquage est uniquement nécessaire pour les lames dédiées au marquage de CD31. Par la suite, une étape de blocage est réalisée une heure à température ambiante, avec des solutions contenant 0.5% de FSG, 10% de sérum issu du producteur de l'anticorps secondaire, et une solution de blocage de l'avidine (Vector Laboratories). Les mêmes solutions, mais contenant cette fois-ci une solution de blocage de la biotine, sont utilisées pour l'incubation des anticorps primaires anti-CD31 (SC-1506, Santa Cruz), (1 : 3000), et anti-MAC-2 (CL8942AP, Cedarlane), (1 : 10000) pendant une nuit à 4°C. Le lendemain, après plusieurs lavages, les solutions d'anticorps secondaires polyclonaux biotinylés, contenant également du FSG et du sérum, sont appliquées pendant 1 heure à température ambiante. Après lavages, le complexe avidine-biotine (ABC) couplé à une peroxydase, est appliqué pendant 30 min. Ces deux étapes permettent une forte amplification du signal. Après lavages, le chromogène 3,3'-diaminobenzidine (DAB) est appliqué dans son tampon, avec du peroxyde d'hydrogène, pendant 5 min pour CD31 et 2 min pour MAC-2; le clivage de ce substrat par les peroxydases produit un réactif coloré. Enfin, une contre-coloration à l'hématoxyline est réalisée, puis les lames sont déshydratées avant d'être montées en phase organique.

2.2.1.4 Mesures morphologiques

Les mesures morphologiques ont été réalisées à partir des différents marquages histologiques et immunohistochimiques. Les coupes tissulaires colorées ou marquées ont été observées sur un microscope droit (Olympus BX41) pourvu d'un système d'acquisition d'images. Le traitement des images a été réalisé avec ImageJ.

Mesures d'aires et de longueur - Des mesures de l'épaisseur de l'intima, de la media et de l'adventice de chacun des vaisseaux ont été faites. Le périmètre des vaisseaux a été mesuré au niveau de la limitante élastique interne, c'est à dire au niveau de la jonction entre l'intima et la media. Des mesures d'aire de la lumière vasculaire et d'aire de la plaque ont aussi été effectuées pour chaque coupe.

Tortuosité des lames élastiques - La mesure de la tortuosité des lames élastiques a été réalisée sur les images issues de la coloration von Gieson, qui marque l'élastine. L'indice

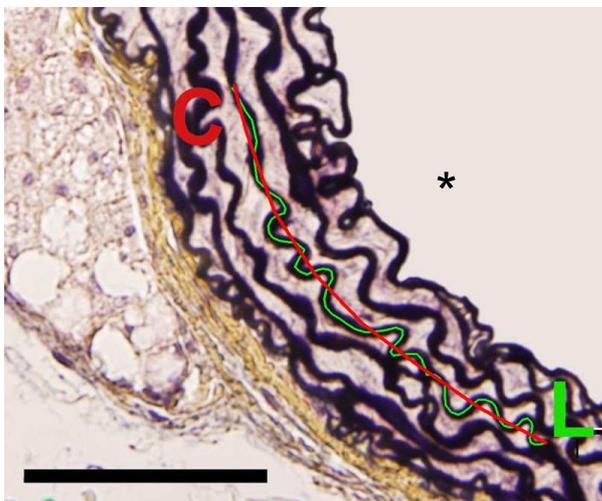


Figure 2.3. Définition de la mesure d'une lame élastique pour un anneau d'une souris contrôle de 30 semaines. L'indice de tortuosité est défini comme la longueur de la lame élastique (en vert) par rapport à la courbe moyenne (en rouge). Le symbole * indique la lumière du vaisseau.

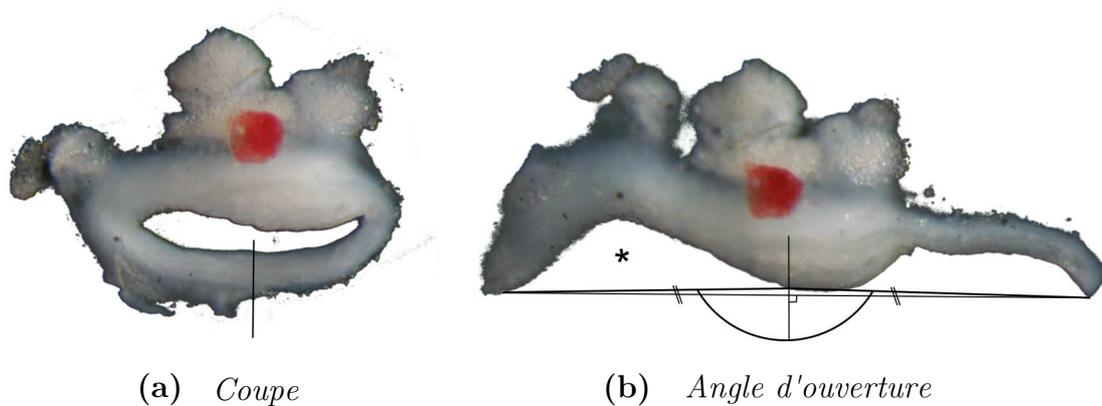


Figure 2.4. Définition de la mesure d'angle d'ouverture. (a) Exemple d'un anneau de 200µm d'épaisseur d'une souris apoE^{-/-} de 25 semaines, juste avant incision. Cette dernière est faite en face de la plaque. (b) Le même anneau ouvert, 45 minutes après l'incision et sur lequel on mesure l'angle d'ouverture. L'angle d'ouverture considéré est celui formé entre les deux extrémités de l'anneau ouvert et l'intima au point coupé par la médiatrice du segment reliant les deux extrémités. Le symbole * indique la lumière du vaisseau.

de tortuosité utilisé est défini comme le rapport de la courbe mesurée suivant le contour de la lame élastique et la distance de l'arc reliant les extrémités de cette courbe ; comme indiqué sur la figure 2.3. L'indice global est ensuite obtenu en moyennant les indices obtenus pour toutes les lames élastiques.

Angle d'ouverture - L'angle d'ouverture a été déterminé à partir de l'image de l'anneau ouvert, photographié 45 min après incision en face de la plaque. L'angle d'ouverture considéré est celui formé entre les deux extrémités de l'anneau ouvert et l'intima au point coupé par la médiatrice du segment reliant les deux extrémités (Chuong et Fung, 1986). Cette définition est illustrée figure 2.4b.

Analyse statistique - Les résultats sont présentés sous la forme moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SEM). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Systat. Des tests de Student pour valeurs non appariées sont réalisés. Une corrélation est considérée comme significative en deçà de $P = 0.05$.

2.2.1.5 Caractérisation mécanique

La caractérisation des propriétés mécaniques des constituants de la plaque d'athérome et en particulier de ces 3 zones a été réalisée en microscopie de force atomique (Nanowizard II, JPK instruments, Berlin, Allemagne). Les échantillons ont été indentés avec des pointes sphériques en borosilicate (de diamètres 5µm et 12µm, Novascan, États Unis) montées sur un cantilever de rigidité comprise entre 0.1N/m et 0.3N/m. Pour s'affranchir des effets visco-élastiques, les mesures d'indentation ont été effectuées à faible vitesse ($\sim 0.6\mu/s$). Après avoir repéré les zones d'intérêt (lames élastiques, espace interlamellaire, cœur nécrotique, chape fibreuse), chaque site a été caractérisé par 5 courbes force-indentation afin de limiter les risques de contamination de la pointe. Le modèle de Hertz (1881) a été utilisé pour déterminer les modules des zones indentées.

2.2.2 Résultats expérimentaux

Des lésions athérosclérotiques étaient visibles dans la petite courbure de l'arche aortique chez tous les animaux apoE^{-/-} entre 20, 25 et 30 semaines.

Résultats morphologiques La morphologie des plaques d'athérome aortiques de souris est différente de celle des plaques humaines, avec un développement empiétant directement dans la lumière du vaisseau (Fig. 2.7). L'aire moyenne des lésions n'évolue pas de façon significative entre 20, 25 et 30 semaines (Tab. 2.1). Malgré la présence de ces plaques, l'aire de la lumière de la crosse aortique des animaux apoE^{-/-} ne diminue significativement qu'à 30 semaines. Cette aire ne diffère pas non plus significativement de l'aire mesurée pour les animaux du groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée entre l'aire moyenne de la lésion et l'épaisseur néo-intimale entre 20, 25 et 30 semaines (Tab. 2.1 et Fig. 2.5a). Les aires des régions riches en lipides, en fibrose cellulaire ou hypocellulaire ne changent pas de façon significative dans le temps. L'aire des régions riches en lipide était sensiblement plus importante que celle des régions fibrotiques (cellulaires et hypo-cellulaires) à 20 semaines et que celle des régions de fibrose cellulaire à 25 semaines. Aucune différence significative entre les régions n'a été observée à 30 semaines (Tab. 2.1). L'épaisseur de la media ne change pas en fonction de l'âge des animaux du groupe contrôle alors qu'un épaissement significatif a été observé pour les animaux

Tableau 2.1. Paramètres morphologiques des sections d'arche aortiques des souris contrôle et apoE^{-/-}.

		Âge [semaines]				
		7	15	20	25	30
Composition lésion [% aire plaque]	RiLp	-	-	53.0 ± 5.5	57.4 ± 6.7	39.2 ± 12.8
	FbHy	-	-	22.6 ± 6.8	26.7 ± 8.6	46.2 ± 16.6
	FbCe	-	-	24.4 ± 5.5	15.9 ± 5.0	14.6 ± 7.5
Aire lumière [mm ²]	contrôle	0.45 ± 0.09	0.57 ± 0.03	0.54 ± 0.16	0.55 ± 0.07	0.51 ± 0.06
	apoE ^{-/-}	0.49 ± 0.06	0.53 ± 0.03	0.58 ± 0.09	0.49 ± 0.08	0.36 ± 0.12
Aire lésion [mm ²]	contrôle	-	-	-	-	-
	apoE ^{-/-}	-	-	0.084 ± 0.013	0.115 ± 0.024	0.112 ± 0.061
Ép. Intima [µm]	contrôle	-	-	-	-	-
	apoE ^{-/-}	-	-	163.1 ± 30.6	180.7 ± 52.1	158.0 ± 95.4
Ép. Media [µm]	contrôle	60.0 ± 2.1	64.4 ± 3.0	65.1 ± 4.9	67.4 ± 2.4	68.3 ± 2.0
	apoE ^{-/-}	61.6 ± 2.3	67.0 ± 2.5	87.3 ± 12.4*	85.8 ± 5.0*†	78.1 ± 2.2*†
Ép. Adventice [µm]	contrôle	16.5 ± 1.0	18.2 ± 0.3	21.4 ± 0.4*	22.5 ± 1.0*	22.2 ± 0.3*
	apoE ^{-/-}	16.4 ± 1.0	25.3 ± 3.9*	31.7 ± 2.7*	33.9 ± 3.6*†	31.3 ± 2.7*†
Tortuosité des lames élastiques [-]	contrôle	1.32 ± 0.03	1.36 ± 0.04	1.28 ± 0.03	1.29 ± 0.03	1.31 ± 0.02
	apoE ^{-/-}	1.26 ± 0.03	1.23 ± 0.03	1.16 ± 0.06*	1.10 ± 0.02*†	1.05 ± 0.02*†

* : P<0.05 vs. 7 semaines ; † : P<0.05 vs. Contrôle. Composition de la lésion exprimée en pourcentage de l'aire totale de plaque ; RiLp, riche en lipide ; FbHy, fibrose hypocellulaire ; FbCe, fibrose cellulaire ; Ép. : Épaisseur ; Tortuosité des lames élastiques exprimées en rapport de longueur.

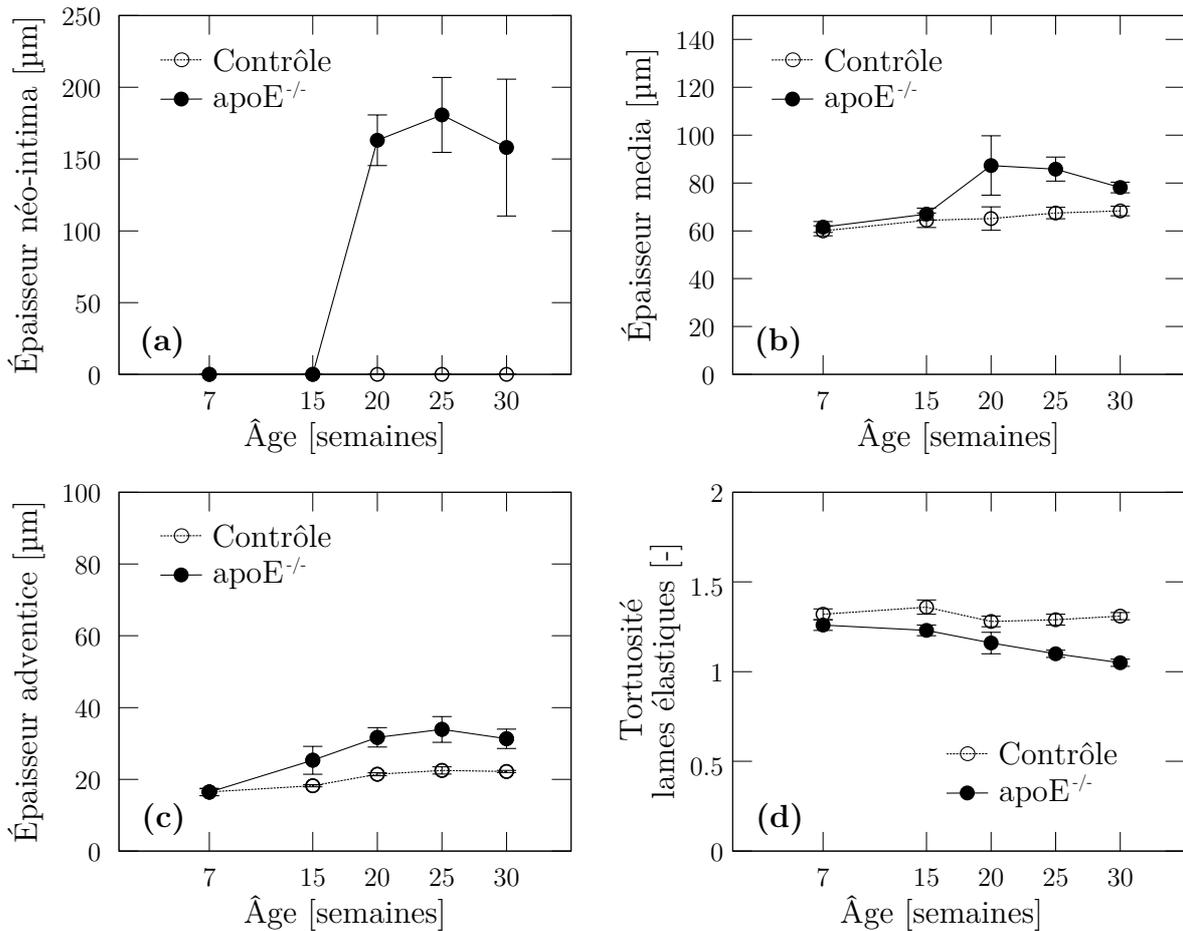


Figure 2.5. Résultats morphologiques obtenus pour des segments d'arche aortique de souris contrôle et apoE^{-/-} âgées de 7 à 30 semaines. (a) Épaisseur néo-intimale, (b) épaisseur de la media, (c) épaisseur de l'adventice, (d) tortuosité des lames élastiques.

apoE^{-/-} entre 20, 25 et 30 semaines (Tab. 2.1 et Fig. 2.5b). L'épaisseur de l'adventice a aussi été observée comme significativement plus importante pour les animaux apoE^{-/-} que pour les animaux contrôle entre 20, 25 et 30 semaines (Tab. 2.1 et Fig. 2.5c). Ceci correspond à l'apparition des plaques au sein du groupe pathologique. L'épaississement moyen de l'adventice observé pour les animaux apoE^{-/-} entre 7 et 30 semaines est de l'ordre de 130% alors qu'il n'est que de 42% pour les animaux du groupe contrôle. Il est important de remarquer que la tortuosité des lames élastiques décroît significativement pour les animaux apoE^{-/-} entre 20, 25 et 30 semaines alors qu'elle ne varie pas de façon significative pour les animaux du groupe contrôle (Tab. 2.1 et Fig. 2.5d).

Résultats des mesures d'angle d'ouverture La mesure des contraintes globales contenues dans la paroi de l'aorte a été réalisée grâce à la mesure de l'angle d'ouverture d'une section aortique non fixée de faible épaisseur. Un exemple représentatif obtenu avec la méthode de l'angle d'ouverture est donné figure 2.4. L'ensemble des résultats obtenus est présenté figure 2.6. L'angle d'ouverture observé après incision des anneaux augmente

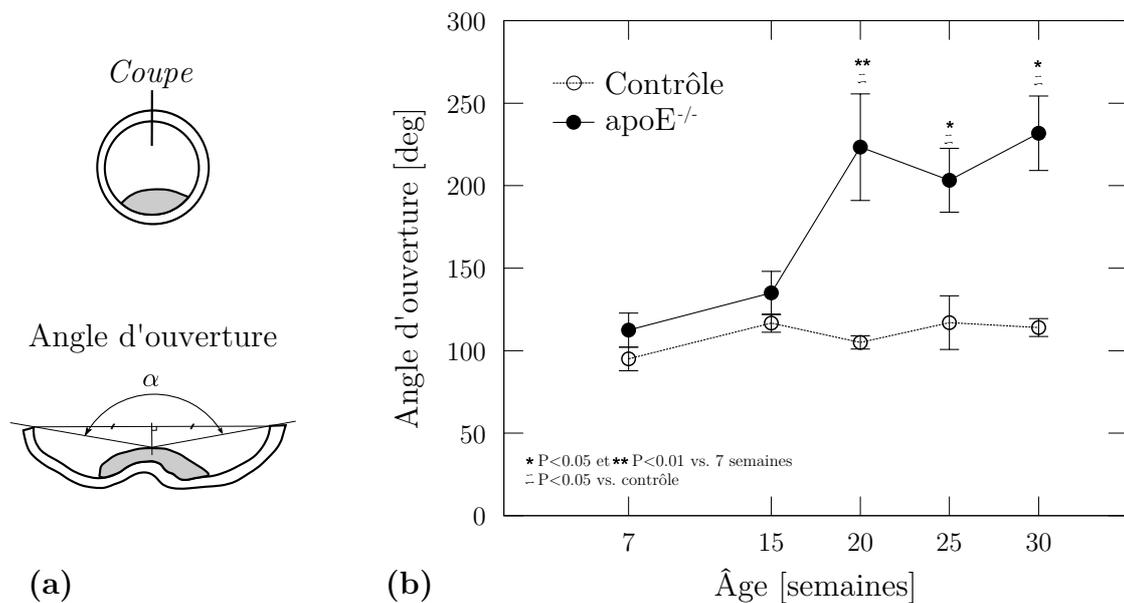


Figure 2.6. Angles d'ouverture obtenus pour des segments d'arche aortique de souris contrôle et apoE^{-/-} âgées de 7 à 30 semaines. (a) Illustration schématique de la méthode de l'angle d'ouverture. L'angle d'ouverture considéré est celui formé entre les deux extrémités de l'anneau ouvert et l'intima au point coupé par la médiatrice du segment reliant les deux extrémités. (b) Résultats des mesures d'angle d'ouverture pour les animaux contrôle et apoE^{-/-}.

de façon significative pour les animaux apoE^{-/-} à 20, 25 et 30 semaines ($P < 0.05$ vs. 7 semaines et $P < 0.05$ vs. contrôle à 25 et 30 semaines; figure 2.6). Cette augmentation correspond à l'apparition des plaques. La valeur de l'angle d'ouverture a été corrélée de façon significative avec l'épaisseur de la media et de l'adventice ainsi qu'avec l'index de tortuosité, mais pas avec l'épaisseur néointimale des lésions athérosclérotiques (voir les données du Tab. 2.1). Il est important de noter que les valeurs d'angle d'ouverture, les épaisseurs néointimales, mediales et adventiciales ainsi que l'aire des lésions ou leur composition n'étaient pas significativement différentes pour les animaux apoE^{-/-} âgés de 20, 25 et 30 semaines.

Résultats biologiques La caractérisation biologique des plaques d'athérome aortiques a été réalisée sur des sections aortiques adjacentes par une coloration histologique trichrome hématoxyline, erythrosine, safran pour la coloration des noyaux, du cytoplasme, et de la fibrose, respectivement, ainsi que par des colorations de Von Gieson (lames élastiques) et de von Kossa (précipités calciques). La présence et la répartition des cellules musculaires lisses, des macrophages, et des cellules endothéliales ont également été étudiées par immunohistochimie. Des exemples représentatifs des données histologiques et immunohistochimiques d'une souris hypercholestérolémique sont donnés figure 2.7. Une plaque développée recouvrant la totalité de la surface de la petite courbure de la crosse aortique est observée à partir de l'âge de 20 semaines chez l'ensemble des animaux étudiés. Ces plaques contiennent des cellules musculaires lisses issues de la média qui colonisent une zone en avant de la plaque que l'on assimile à la chape fibreuse. On observe une importante densité de macrophages au niveau des épaules de la plaque (Fig.

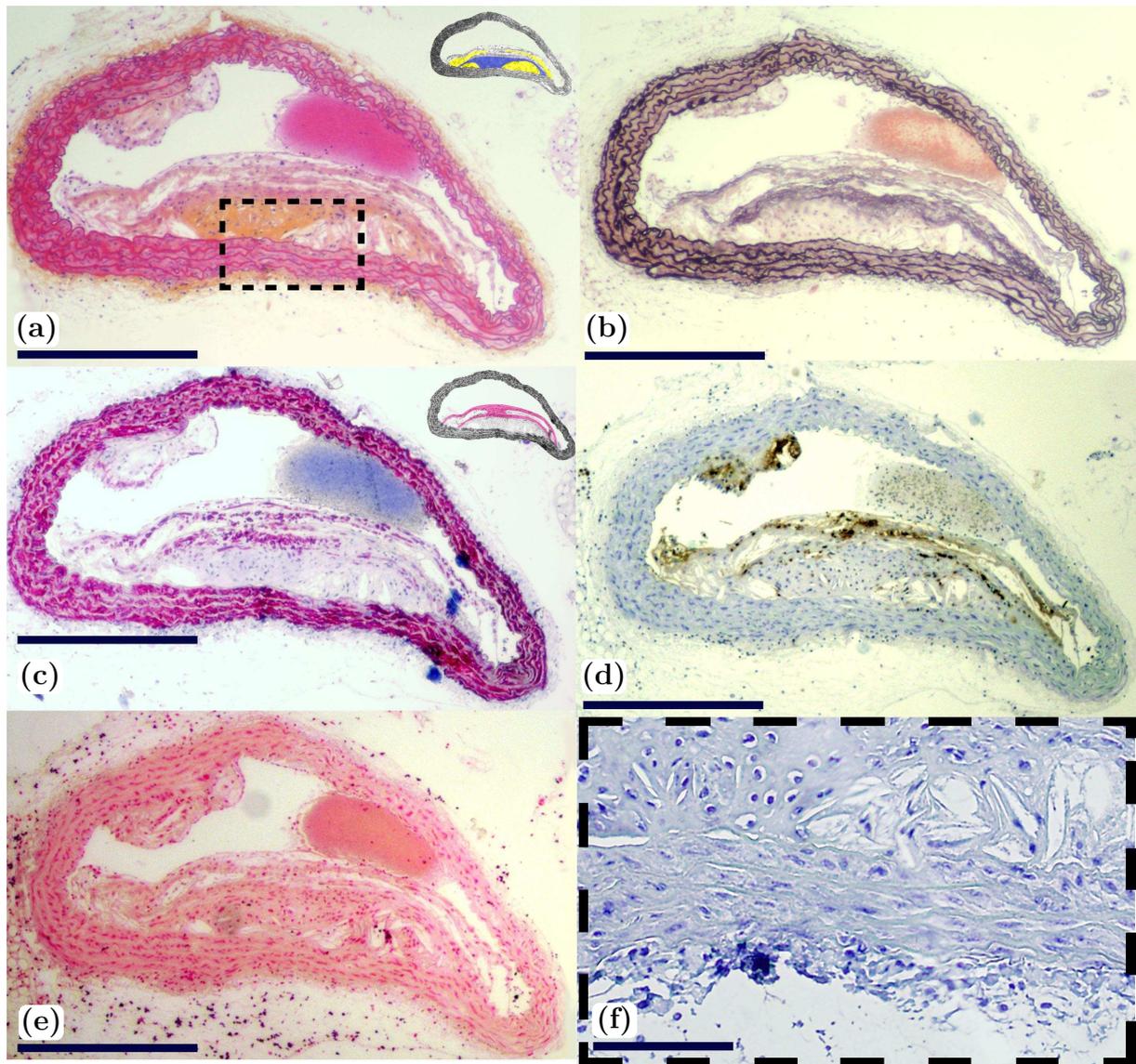


Figure 2.7. Exemples représentatifs des analyses histologiques et immunohistochimiques. (a) Coloration histologique trichromatique Hematoxyline, Erythrosine, Safran (HES) permettant de voir les noyaux (bleu) le cytoplasme (rose) et les fibres de collagène (orange); (b) Coloration histologique de Von Gieson permettant de voir les lames élastiques (noir); (c) Marquage immunohistochimique de l'isoforme α -actine des cellules musculaires lisses (violet); (d) Marquage immunohistochimique Mac-2 permettant de voir les macrophages infiltrés (brun); (e) Coloration histologique de Von Kossa des carbonates de calcium, indiquant ici l'absence de calcification des lésions observées; (f) Marquage immunohistochimique CD31 des cellules endothéliales, indiquant ici l'absence de néoangiogenèse des lésions observées.

2.7d). Aucun macrophage n'a jamais été observé chez les animaux contrôle et ce quelque soit leur âge. Quelques agrégats de macrophages ont été observés à 15 semaines dans les premières lésions des animaux apoE^{-/-} et n'ont pas été associés à des accumulations de lipides extra-cellulaires ou à la migration des cellules musculaires lisses. Il n'a pas été observé de différence significative pour les animaux apoE^{-/-} entre 20, 25 et 30 semaines concernant la distribution des macrophages entre les épaules, l'avant, le centre et l'ar-

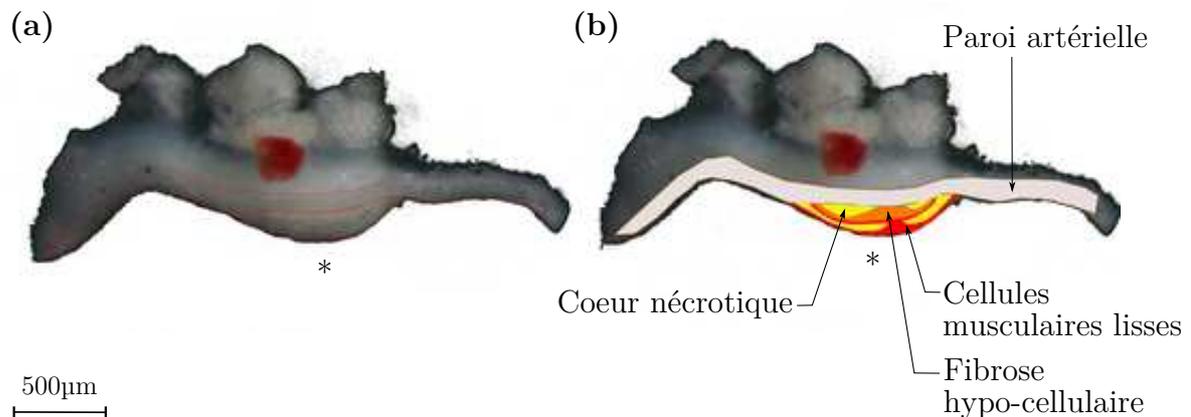


Figure 2.8. Exemple de segmentation d'une section d'arche aortique d'une souris $apoE^{-/-}$. (a) Image « brute » prise après une coupe radiale pour la détermination de l'angle d'ouverture. (b) La même image segmentée à partir de superposition de données histologiques afin de délimiter la paroi artérielle, le cœur nécrotique, la fibrose hypo-cellulaire et les zones riches en cellules musculaires lisses. Le symbole * indique la lumière du vaisseau.

rière de la plaque lorsque cette dernière est exprimée en pourcentage de l'aire totale des macrophages présents dans la plaque. Toutefois, il a bien été observé la localisation préférentielle des macrophages dans les épaules de la plaque. Nous n'avons pas distingué de vrai et unique cœur nécrotique et/ou lipidique mais un ensemble de zones correspondant à des amas de cellules spumeuses ou à des lipides extra-cellulaires. Enfin, nous n'avons pas observé de calcification (Fig. 2.7e) ou de néo-vaisseaux témoins du processus d'angiogénèse dans les plaques : seules les cellules endothéliales de l'intima ou des vaisseaux présents dans le tissu adipeux de soutien de l'artère étaient visibles (Fig. 2.7f).

Segmentation des plaques Les colorations histologiques et immunohistochimiques nous ont notamment permis de caractériser chaque plaque d'athérome en fonction de sa composition. Nous avons considéré dans notre étude quatre classes de constituants : la paroi artérielle, les régions riches en lipides, les régions riches en cellules musculaires lisses et les régions de fibrose hypo-cellulaire (cf. figure 2.8). Cette délimitation a été utilisée pour le maillage des modèles numériques de plaques d'athérome, nécessaire à l'analyse de reconstruction des contraintes résiduelles en utilisant la méthode des éléments finis.

Caractérisation mécanique des constituants de la plaque La caractérisation des propriétés mécaniques des constituants de la plaque d'athérome a été réalisée en microscopie de force atomique (AFM). Une représentation d'une indentation est donnée par la figure 2.9. Les mesures effectuées sur la paroi artérielle ont permis de déterminer l'épaisseur des lames élastiques $2.4 \pm 0.4 \mu\text{m}$ et l'espace inter-lamellaire $9.2 \pm 2.0 \mu\text{m}$. Les courbes de force-indentation ont permis de déterminer le module de Young des lames élastiques $58.3 \pm 6.3 \text{ kPa}$ et de l'espace inter-lamellaire $4.2 \pm 0.7 \text{ kPa}$. Les mesures effectuées sur les plaques ont permis de déterminer le module de Young des zones riches en cellules musculaires lisses comme $E = 10.4 \pm 5.7 \text{ kPa}$ et celui des zones riches en lipide comme $E = 5.5 \pm 3.5 \text{ kPa}$. Concernant les zones de fibrose hypo-cellulaire, la dispersion des mesures révèle une distribution bimodale avec une valeur moyenne de 59.4 ± 47.4

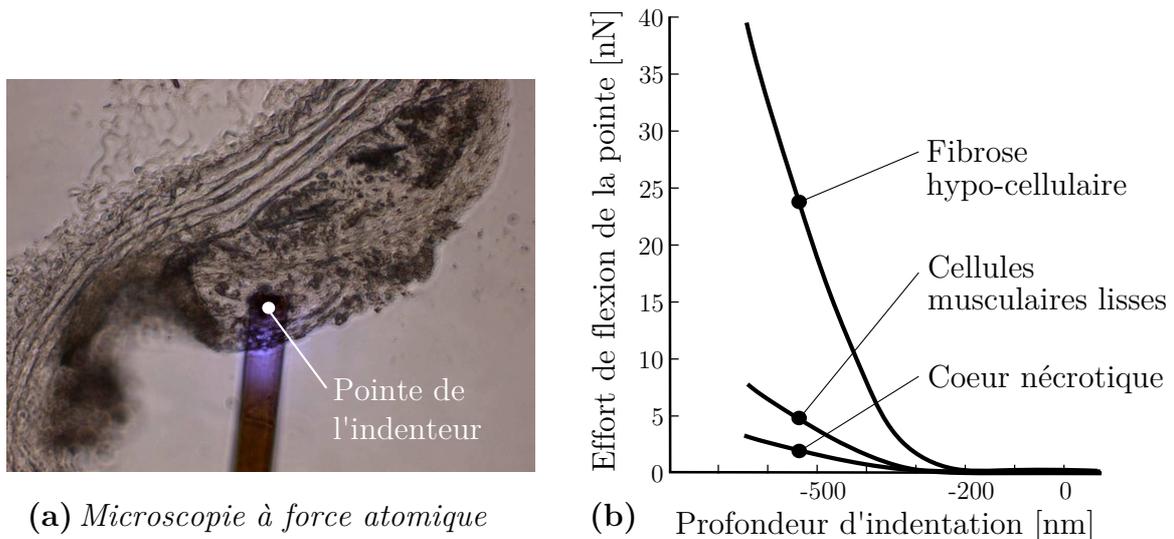


Figure 2.9. Caractérisation mécanique des constituants de la plaque par microscopie à force atomique (AFM). (a) Indentation de la plaque d'un échantillon de tissus frais de 200 μ m d'épaisseur issu d'un animal apoE^{-/-}. (b) Courbes caractéristiques d'effort de flexion en fonction de la profondeur d'indentation obtenues lors de l'indentation du cœur nécrotique, des cellules musculaires lisses et de la fibrose hypo-cellulaire.

kPa. Les propriétés mécaniques des constituants des plaques de souris mesurées en AFM sont beaucoup plus faibles que celles observées chez l'homme (Lee et al., 1991; Loree et al., 1994, 1992). Notons, avant de poursuivre, que l'adaptation de cette technique initialement utilisée sur des échantillons cellulaires ou moléculaires à des mesures tissulaires constituait également un verrou technologique important qui a été dépassé avec succès. Ces données ont récemment été publiées (Tracqui et al., 2011).

2.3 Modélisation des contraintes résiduelles

Depuis les observations de Bergel (1960) et les études de Chuong et Fung (1986) ou de Vaishnav et Vossoughi (1987) ou plus récemment de Holzapfel et al. (2007), les contraintes résiduelles ont été considérées comme une caractéristique importante des artères (Fung, 1991; Humphrey, 2003) et ont été associées à leur développement (Rodriguez et al., 1994; Skalak et al., 1982). De façon générale, les études réalisées sur des artères saines ont montré que les contraintes résiduelles existent dans toutes les directions, mais sont plus prononcées dans la direction circonférentielle, ce qui tend à uniformiser la distribution des contraintes sur l'ensemble de l'épaisseur de la paroi (Chuong et Fung, 1986; Guo et al., 2005; Takamizawa et Hayashi, 1987; Vaishnav et Vossoughi, 1987). De plus, comme Han et Fung (1991) ont montré que la majeure partie des contraintes résiduelles étaient libérées par une simple coupe radiale et que les coupes suivantes ne conduisaient qu'à de très faibles contributions, la méthode de l'angle d'ouverture s'est imposée comme mesure de l'état de contraintes résiduelles dans les vaisseaux sanguins (Cardamone et al., 2009; Chuong et Fung, 1986; Fung, 1991; Holzapfel et al., 2007; Ohayon et al., 2007). C'est ce qui explique pourquoi dans la littérature scientifique relative aux contraintes résiduelles

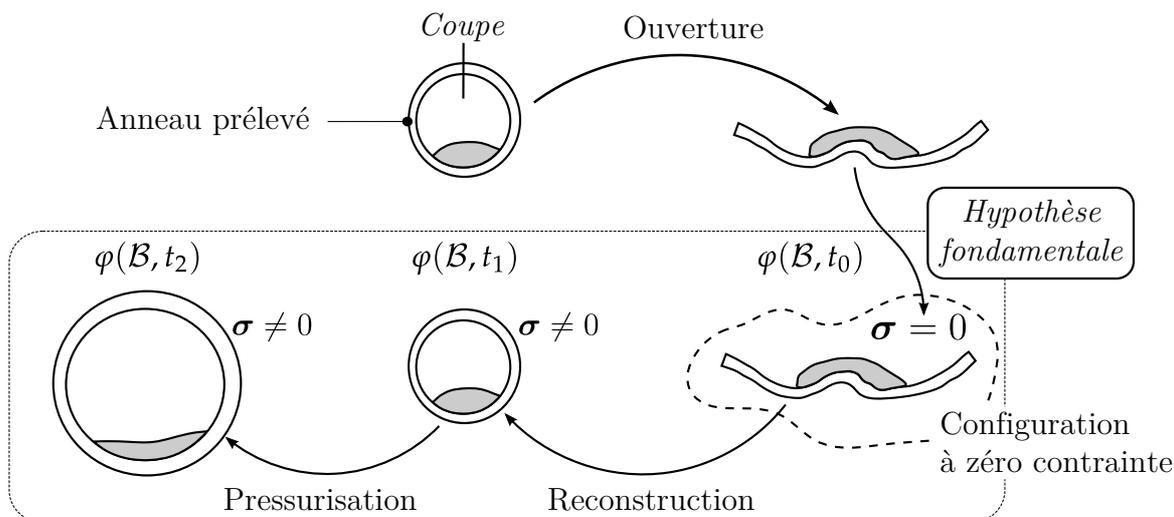


Figure 2.10. Schématisation de la méthode de l'angle d'ouverture au sein des anneaux artériels. Une coupe d'un anneau artériel révèle *ex-vivo* la présence de contraintes résiduelles au sein des artères et l'artère change de géométrie, le plus souvent en s'ouvrant. Pour reconstruire l'état de contraintes résiduelles présent avant la coupe, il est nécessaire de faire l'hypothèse fondamentale que la géométrie est libre de contraintes. Cette hypothèse permet de considérer que la configuration $\varphi(\mathcal{B}, t_0)$ est globalement homogène. Cette hypothèse permet de reconstruire l'état de contraintes et de déformations résiduelles, ici la configuration $\varphi(\mathcal{B}, t_1)$ et d'estimer leur influence physiologique comme illustré par la configuration $\varphi(\mathcal{B}, t_2)$.

au sein des artères, le point de départ est toujours une géométrie ouverte supposée libre de toutes contraintes (Fung, 1991; Klarbring et al., 2007; Taber et Eggert, 1996). En partant de cette hypothèse, il est admis qu'il est possible de reconstruire l'état résiduel par résolution d'un simple problème élastique et estimer ses effets dans l'environnement pressurisé *in-vivo* (Cardamone et al., 2009; Holzapfel et Ogden, 2010b; Klarbring et al., 2007; Olsson et al., 2006).

S'il est bien établi que les contraintes et déformations résiduelles ont un rôle important dans la détermination des contraintes dans la paroi artérielle en conditions de pressions physiologiques, peu d'auteurs ont publié des études de reconstruction par éléments finis de contraintes résiduelles (Alastrué et al., 2007; Balzani et al., 2007; Ohayon et al., 2007; Raghavan et al., 2004). C'est dans ce contexte que nous avons repris la méthode utilisée par Ohayon et al. (2007) sur des coronaires humaines et l'avons adaptée afin d'accéder aux distributions de contraintes et de déformations au sein des plaques de souris apoE^{-/-}.

2.3.1 Modélisation géométrique

Le point de départ de la méthode de reconstruction des contraintes résiduelles mise en place est une géométrie ouverte, préalablement segmentée en régions correspondant à la nature des tissus identifiés par histologie. Ces régions ont été tessellées pour pouvoir utiliser la méthode des éléments finis. À partir des images segmentées par les biologistes (voir, par exemple, la figure 2.8), nous avons fabriqué un fichier de points correspondant au contour avec le logiciel ImageJ (NIH, USA). Nous avons conçu un script Matlab

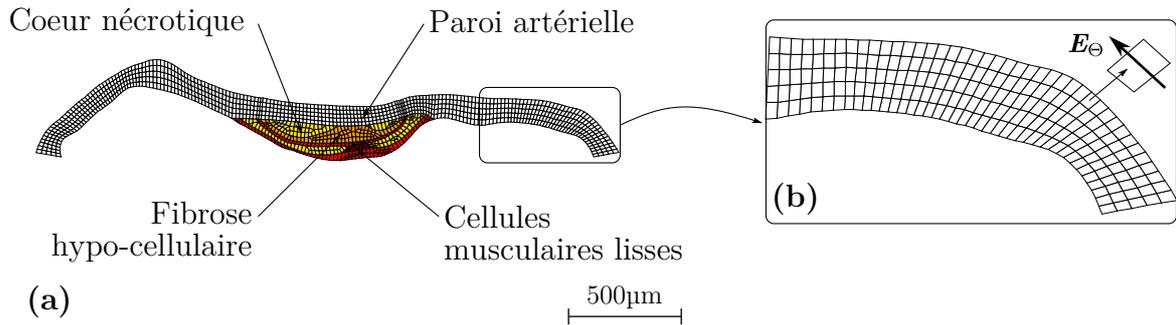


Figure 2.11. Exemple de discrétisation des géométries ouvertes. (a) L'artère est décomposée en quatre zones distinctes correspondant à la nature des tissus observés lors des études biologiques. (b) Zoom sur une portion du maillage de la paroi artérielle et définition de l'orientation circonférentielle.

(MathWorks, Inc., Natick, MA) permettant de paramétrer la géométrie définie à partir de la liste des points obtenus. Ce script nous a permis de lisser l'épaisseur de la paroi artérielle et de définir les angles des segments coupés de sorte à obtenir la meilleure continuité possible des niveaux de contraintes pour la géométrie fermée. À partir de ce fichier de points, nous avons généré automatiquement un fichier permettant la définition du maillage des différentes zones par le code de calcul ANSYS (Ansys, Inc., Canonsburg, PA). Un exemple de géométrie maillée selon ce principe est donnée figure 2.11. Une attention particulière a été portée à la définition du maillage. Pour la plaque, les enjeux étaient d'éviter d'éventuelles singularités géométriques. Les contours ont donc systématiquement été adoucis afin d'éviter les arrêtes saillantes, souvent la cause de grande distorsion des éléments. Concernant les parois artérielles, elles ont toutes été maillées suivant le même principe. Nous avons défini un nombre équivalent de segments sur le contour intérieur et sur le contour extérieur. Pour chaque couple de segments intérieur/extérieur, nous avons lié les nœuds de ces segments par des segments radiaux et défini une discrétisation constante sur l'épaisseur. Des calculs préliminaires ont permis de déterminer que 5 éléments sur l'épaisseur étaient un bon compromis pour définir la géométrie des parois artérielles. Toutes les géométries des parois artérielles présentées dans ce qui suit ont été maillées avec cinq couches d'éléments quadrangles sur l'épaisseur. Cet effort dans la définition d'un maillage régulier a été effectué afin de définir pour chaque élément de la paroi artérielle la direction circonférentielle \mathbf{E}_θ , comme indiqué sur la figure 2.11b. Cette définition est directement utilisée pour calculer les contributions anisotropes du modèle de comportement présenté ci-après.

2.3.2 Modèles de comportement

En suivant les principes classiques de modélisation, nous avons associé à chaque élément un modèle de comportement mécanique. Ainsi, dans les études menées, nous avons deux niveaux de modélisation : (1) les modèles linéaires de comportement mécanique des constituants de la plaque, dont les propriétés rhéologiques ont été caractérisées par AFM et déjà implémentés sur le code de calcul ANSYS, et (2) le modèle de comportement ani-

sotrope non-linéaire de la paroi aortique de souris pour lequel nous avons dû déterminer un set de constantes rhéologiques et que nous avons dû implémenter sur ANSYS.

2.3.2.1 Modèle de comportement des constituants de la plaque

En accord avec les mesures effectuées par indentation AFM au cours de cette étude, le modèle de comportement des cellules musculaires lisses ayant migré dans l'intima, comme celui du cœur nécrotique ou de la fibrose hypocellulaire est de type linéaire isotrope. Par conséquent, le comportement de ces trois types de composants a été modélisé par une loi de comportement isotrope linéaire incompressible de type Néo-Hookéen (Mooney, 1940; Rivlin, 1948a). La densité de cette fonction d'énergie de déformation s'écrit

$$\psi = \frac{\mu}{2} (I_1 - 3) - p (J - 1) \quad (2.1)$$

avec $\mu = E/6$ le module de cisaillement, en Pascal, directement proportionnel au module de Young E pour le cas incompressible et p le multiplicateur de Lagrange permettant d'assurer la condition d'incompressibilité. Nous avons utilisé pour nos simulations les modules de Young donnés dans la tableau 2.2 et qui sont directement issus des caractérisations AFM réalisées lors de cette étude (Tracqui et al., 2011).

Tableau 2.2. Modules de Young des constituants de la plaque.

	<i>Module de Young</i>
Cellules musculaires lisses	10.4 kPa
Cœur nécrotique	5.5 kPa
Fibrose hypocellulaire	59.4 kPa

2.3.2.2 Modèle de comportement de la paroi artérielle

En accord avec les données histologiques issues de cette étude, nous avons considéré une paroi artérielle idéalisée constituée de six lames élastiques entre lesquelles se trouvent les cellules musculaires lisses, ici appelé l'espace intra-lamina. Comme résultat direct des observations histologiques, nous avons trouvé que le rayon externe moyen des artères de souris saine est approximativement $R_e = 445\mu\text{m}$, que l'épaisseur moyenne de la paroi artérielle est approximativement $e_a = 100\mu\text{m}$ et que l'épaisseur moyenne des lames élastiques est approximativement $e_{el} = 3.18\mu\text{m}$. Par conséquent, l'espace intra-lamina moyen, noté e_{il} sur la figure 2.12, est approximativement de $12.8\mu\text{m}$. D'autre part, les essais d'indentation réalisés lors de cette étude ont conduit à la détermination des modules de Young des lames élastiques et de l'espace intra-lamina, à savoir respectivement $E_{el} = 58.3\text{ kPa}$ and $E_{il} = 4.2\text{ kPa}$. Il apparaît alors immédiatement que le module de Young radial est environ dix fois inférieur au module de Young circonférenciel ou longitudinal. Ceci met évidemment en exergue le caractère fortement anisotrope de la paroi artérielle. Mais si les essais d'indentation AFM permettent de caractériser la structure

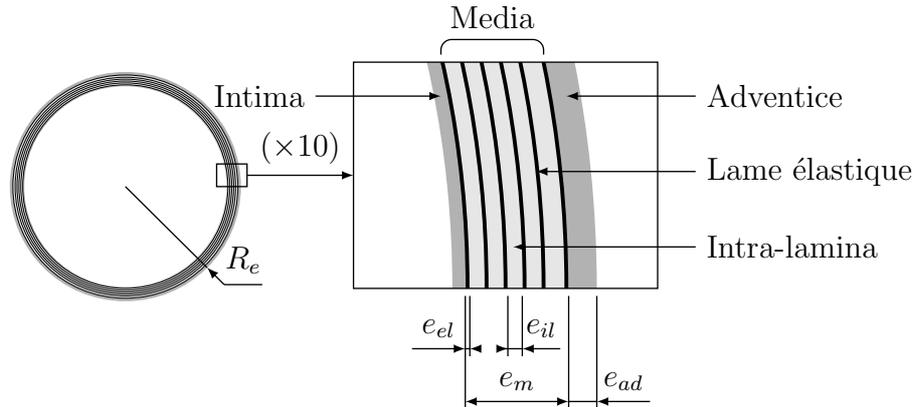


Figure 2.12. Structure idéalisée de la paroi artérielle.

anisotrope des tissus (Cox et al., 2008, 2006), cette caractérisation reste toutefois limitée à de faibles niveaux de déformations (Butt et al., 2005; Lin et al., 2006; Menčík, 2007). C'est ce qui a une fois de plus été confirmé par Giannakopoulos et Triantafyllou (2007) qui ont montré que la prise en compte des non-linéarités géométriques ne permet pas d'accéder aux non-linéarités matérielles, mais qu'elles conduisent seulement à une estimation plus importante du module de Young (par rapport à une théorie linéarisée). Notez que cela rejoint les conclusions de Na et al. (2004) sur la caractérisation du comportement des cellules et la nécessité d'effectuer des essais complémentaires pour caractériser les contributions non-linéaires. Or, depuis les travaux de Roy (1881), il est bien accepté que la paroi artérielle a un comportement certes anisotrope mais aussi non-linéaire (Fung, 1981; Holzapfel et al., 2000; Humphrey, 2002; Kalita et Schaefer, 2008).

Pré-sélection d'un modèle de comportement Si de nombreux modèles permettent de décrire le comportement élastique anisotrope non-linéaire des parois artérielles, les modèles les plus avancés sont probablement ceux de Holzapfel et al. (2000, 2005b). Ce dernier modèle, à deux familles de fibres incluant une non-linéarité isotrope, s'est révélé instable lors du processus d'identification à partir d'essais d'inflation-extension et nous n'avons pu obtenir un set raisonnable de paramètres rhéologiques. Par conséquent, pour décrire le comportement des artères de souris, nous avons fait un choix entre le modèle à deux familles de fibres de Holzapfel et al. (2000) et son extension à quatre familles de fibres par Baek et al. (2007) qui a déjà été utilisée pour décrire le comportement des parois artérielles de carotides de souris saines (Gleason et al., 2008). La densité de la fonction d'énergie de déformation proposée par Baek et al. (2007) s'écrit

$$\psi = \frac{\mu}{2} (\bar{I}_1 - 3) + \sum_{\alpha=1}^4 \frac{k_{1\alpha}}{2k_{2\alpha}} \left(\exp \left[k_{2\alpha} (\bar{I}_{4\alpha} - 1)^2 \right] - 1 \right) + \frac{\kappa}{2} (J - 1)^2 \quad (2.2)$$

et est définie par unité de volume de la configuration à énergie nulle que nous noterons \mathcal{B}_0 . Dans cette fonction d'énergie, $J = \det \mathbf{F}$ est le Jacobien de la transformation, $\bar{I}_1 = \text{tr} \bar{\mathbf{b}}$ le premier invariant du tenseur unimodulaire de Cauchy-Green gauche $\bar{\mathbf{b}} = J^{-\frac{2}{3}} \mathbf{F} \mathbf{F}^T$

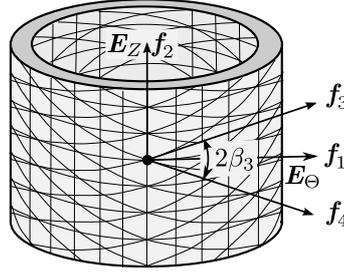


Figure 2.13. Illustration de l'orientation des quatre familles de fibres du modèle de comportement de paroi artérielle de Baek et al. (2007). Le modèle de Holzapfel et al. (2000) se limite aux deux familles de fibres croisées (\mathbf{f}_3 et \mathbf{f}_4).

et les quatre invariants $\bar{I}_{4\alpha} = \text{tr } \bar{\mathbf{a}}_\alpha$ sont définis à partir de quatre tenseurs structuraux unimodulaires $\bar{\mathbf{a}}_\alpha = J^{-2/3} \mathbf{F}(\mathbf{f}_\alpha) \otimes \mathbf{F}(\mathbf{f}_\alpha)$ ($\alpha = 1, 2, 3, 4$) dans chacun desquels le vecteur matériel unitaire \mathbf{f}_α ($\alpha = 1, 2, 3, 4$) décrit la direction de la fibre α . Dans le modèle de Baek et al. (2007), les directions des quatre familles de fibres sont respectivement circonférentielles, longitudinales et croisées ; formellement :

$$\mathbf{f}_1 = \mathbf{E}_\Theta \quad (2.3a)$$

$$\mathbf{f}_2 = \mathbf{E}_Z \quad (2.3b)$$

$$\mathbf{f}_3 = \cos \beta_3 \mathbf{E}_\Theta + \sin \beta_3 \mathbf{E}_Z \quad (2.3c)$$

$$\mathbf{f}_4 = \cos \beta_3 \mathbf{E}_\Theta - \sin \beta_3 \mathbf{E}_Z \quad (2.3d)$$

où \mathbf{E}_Θ et \mathbf{E}_Z sont des vecteurs matériels unitaires indiquant respectivement les directions circonférentielles et axiales. Ces directions sont indiquées sur la figure 2.13. Dans le modèle de Holzapfel et al. (2000), seules les deux familles de fibres croisées ($\alpha = 3, 4$) sont considérées. Pour ces deux modèles, nous avons défini le module de compressibilité à partir de la relation

$$\kappa = \frac{2\mu}{1 - 2\nu} \quad (2.4)$$

impliquant le coefficient de Poisson, pris dans notre cas égal à $\nu = 0.499$. Dès lors, l'utilisation du modèle de comportement de Baek et al. (2007) passe par la détermination de huit paramètres rhéologiques μ , k_{11} , k_{21} (fibres circonférentielles), k_{12} , k_{22} (fibres longitudinales), $k_{13} = k_{14}$, $k_{23} = k_{24}$ et β_3 (fibres croisées) où les $k_{1\alpha}$ et $k_{2\alpha}$ sont respectivement en Pascal et sans unité. L'identification du modèle de Holzapfel et al. (2000) ne requiert que la détermination de quatre paramètres rhéologiques μ , $k_{13} = k_{14}$, $k_{23} = k_{24}$ et β_3 .

Identification des paramètres rhéologiques Pour déterminer les paramètres rhéologiques des modèles de Holzapfel et al. (2000) et Baek et al. (2007), nous avons utilisé les données expérimentales de Wagenseil et al. (2005) obtenues à partir d'essais d'inflation-extension effectués sur des aortes thoraciques sur le même type de souris saines que celui utilisé pour notre étude. Nous avons de plus exploité leurs mesures d'angle d'ouverture effectuées après chaque essai ($\alpha = 130$ deg). Pour identifier un set de paramètres rhéologiques, nous avons intégré dans une procédure d'optimisation le problème standard de

fermeture, d'inflation et d'extension d'une artère idéalisée (Holzapfel et al., 2000; Holzapfel et Ogden, 2010b; Humphrey, 2002). La version purement incompressible du modèle de comportement (2.2) a été utilisée.

Problème direct élastique Considérons les coordonnées cylindriques initiales et déformées, respectivement notées (R, Θ, Z) et (r, θ, z) . La configuration initiale de l'artère, supposée libre de contraintes, est paramétrée par sa longueur L , ses rayons internes et externes R_i et R_e et son secteur angulaire $2(\pi - \alpha)$ où α est l'angle d'ouverture. La cinématique du problème de fermeture, d'inflation et d'extension d'un cylindre est décrite par la transformation irrotationnelle (Humphrey, 2002) :

$$r = \chi(R), \quad \theta = \left(\frac{\pi}{\pi - \alpha} \right) \Theta = k \Theta, \quad z = \lambda Z \quad (2.5)$$

où $\chi(R)$ est une fonction inconnue, k une constante explicitement liée à l'angle d'ouverture α et λ le facteur d'extension axiale, supposé constant. La région occupée par l'artère dans la configuration déformée est paramétrée par ses rayons internes et externes r_i et r_e et par sa longueur $l = \lambda L$. Le gradient de la transformation est défini comme la 1-forme linéaire tangente à la fonction de mouvement $\mathbf{F} = d\varphi$, de composantes naturelles $F_I^i = \text{diag}(\partial_R \chi(R); k; \lambda)$. En faisant l'hypothèse d'un mouvement parfaitement isochore, nous devons considérer la contrainte d'incompressibilité $J = \det \mathbf{F} = 1$ conduisant à une solution générale pour la fonction $\chi(R)$ de la forme

$$\chi(R) = \sqrt{\frac{R^2 - R_i^2}{k \lambda} + r_i^2} \quad (2.6)$$

avec r_i le rayon intérieur déformé inconnu. En négligeant à la fois les effets inertiels ou de potentielles forces volumiques dans le bilan de quantité de mouvement linéaire, la condition d'équilibre statique est simplement définie par $\int_{\mathcal{B}_0} \text{Div } \mathbf{P} \, dV_0 = 0$. En exploitant le caractère axi-symétrique de la cinématique et l'extension homogène, les composantes de la divergence du premier tenseur des contraintes de Piola-Kirshhoff sont données par

$$\frac{\partial p(R)}{\partial R} = \frac{R}{k \lambda r} \left(\frac{\partial \hat{P}_r^{\cdot R}}{\partial R} + \frac{1}{R} \hat{P}_r^{\cdot R} - \frac{k}{r} \hat{P}_\theta^{\cdot \Theta} \right) \quad (2.7)$$

où $\hat{\mathbf{P}} = \partial_{\mathbf{F}} \psi$ est la partie déviatrice et $p \equiv p(R)$ un multiplicateur de Lagrange permettant d'assurer la contrainte d'incompressibilité. En prenant en compte cette décomposition, un rapide jeu d'écriture conduit à exprimer la condition d'équilibre sous la forme d'une équation différentielle associée au multiplicateur de Lagrange

$$\frac{\partial p(R)}{\partial R} = \mu \left[\frac{2R}{(k \lambda r)^2} - \frac{1}{r} \left(\frac{R}{k \lambda r} \right)^3 \right] - \frac{k}{\lambda R} \left\{ \mu + 2k_{11}(I_{41} - 1) \exp [k_{21} (I_{41} - 1)^2] + 4k_{13} (I_{43} - 1) (\cos \beta_3)^2 \exp [k_{23} (I_{43} - 1)^2] \right\}. \quad (2.8)$$

avec les invariants définis par

$$I_{41} = \left(\frac{kr}{R}\right)^2, \quad I_{43} = \left(\frac{kr}{R} \cos \beta_3\right)^2 + (\lambda \sin \beta_3)^2. \quad (2.9)$$

Nous considérons dans notre problème que le cylindre fermé est soumis à une pression intérieure P_{int} et a une surface radiale extérieure libre. Ces deux conditions aux limites s'écrivent simplement

$$P_r^R(R_i) = -P_{\text{int}} F_r^{-R}(R_i), \quad (2.10a)$$

$$P_r^R(R_e) = 0. \quad (2.10b)$$

Notez que comme nous considérons un rapport d'extension axial constant, les conditions aux limites axiales reviennent à considérer l'intégration des contraintes axiales sur une section de normale ∂_Z . Mais cet effort ne correspond pas à celui réellement mesuré lors des essais *in vitro* d'inflation-extension. En effet, dans la plupart des dispositifs expérimentaux, la force mesurée intègre une contribution axiale de la pression du fluide à l'intérieure de l'échantillon d'artère testé. Cet effort axial est couramment appelé l'effort axial réduit (Holzapfel et al., 2000; Humphrey, 2002), défini par

$$\bar{F} = 2\pi \left(\int_{R_e}^{R_i} P_z^Z \xi \, d\xi \right) - \pi r_i^2 P_{\text{int}}. \quad (2.11)$$

avec les composantes axiales du tenseur des contraintes de Piola-Kirshhoff

$$P_z^Z = -\frac{p}{\lambda} + \lambda \left(\mu + 2k_{12} (\lambda^2 - 1) \exp \left[k_{22} (\lambda^2 - 1)^2 \right] \right. \\ \left. + 4k_{13} (I_{43} - 1) (\sin \beta_3)^2 \exp \left[k_{23} (I_{43} - 1)^2 \right] \right). \quad (2.12)$$

Le problème considéré est donc constitué d'une équation différentielle (2.8), de deux conditions aux limites (2.10a) et (2.10b) et de deux inconnues : le rayon intérieur déformé r_i et une constante d'intégration associée au multiplicateur de Lagrange. Cette constante peut être déterminée facilement à partir de la condition de surface libre extérieure du cylindre fermé, donnée par la condition (2.10b) ; explicitement

$$p_0 = \mu \left(\frac{R_e}{k\lambda r_e} \right)^2 - \int_{R_i}^{R_e} \frac{\partial p(\xi)}{\partial \xi} d\xi \quad (2.13)$$

avec $r_e^2 = (R_e^2 - R_i^2)/k\lambda + r_i^2$ le rayon extérieur déformé. La détermination du rayon intérieur déformé r_i passe par la résolution de la condition à la limite radiale intérieure donnée par l'équation (2.10a). Dû à la forme du multiplicateur de Lagrange, cette équation est fortement non-linéaire en r_i et il n'existe pas, à notre connaissance, de solution exacte à ce problème. Pour résoudre cette équation, nous avons considéré le résidu suivant

$$\mathcal{R}(r_i) = \int_{R_i}^{R_e} \frac{\partial p(\xi)}{\partial \xi} d\xi + P_{\text{int}} - \mu \left[\left(\frac{R_e}{k\lambda r_e} \right)^2 - \left(\frac{R_i}{k\lambda r_i} \right)^2 \right] \doteq 0. \quad (2.14)$$

et utilisé un schéma itératif de Newton

$$r_i^{n+1} = r_i^n + \Delta r_i, \quad \Delta r_i = -\frac{\mathcal{R}^n}{D\mathcal{R}^n} \quad (2.15)$$

avec $D\mathcal{R}^n = \partial\mathcal{R}^n(r_i)/\partial r_i$ la jacobienne de l'équation des conditions aux limites, explicitement dérivée du résidu et égale à

$$\begin{aligned} D\mathcal{R}^n = & \frac{\mu}{(k\lambda)^2} \left[\frac{2R_e^2 r_i}{r_e^4} - \frac{R_i^2}{r_i^3} + \frac{k\lambda r_i^3 - R_i^2 r_i}{r_e^4} - \frac{k\lambda}{r_i} \right] \\ & - \int_{R_i}^{R_e} \left\{ 4k_{11} (1 + 2k_{21}(I_{41} - 1)^2) \exp [k_{21} (I_{41} - 1)^2] \right. \\ & \left. + 8k_{13} (\cos \beta_3)^4 (1 + 2k_{23}(I_{43} - 1)^2) \exp [k_{23} (I_{43} - 1)^2] \right\} \frac{k^3 r_i}{\lambda \xi^3} d\xi. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Nous avons implémenté cet algorithme avec Matlab (MathWorks, Inc., Natick, MA). Les intégrations numériques ont été effectuées en utilisant la méthode des trapèzes via la fonction Matlab `trapz`. La valeur initiale du rayon intérieur déformé a été définie comme égale à celle du rayon intérieur non déformé et le critère de convergence a été fixé à 10^{-10} . Le rayon extérieur déformé et l'effort axial réduit ont été calculé en post-processing.

Procédure d'optimisation Pour déterminer les constantes rhéologiques des deux modèles de comportement choisis, nous avons formulé un problème de minimisation à partir des $m = 24$ mesures de Wagenseil et al. (2005) correspondant à 8 niveaux de pression de 0 à 175 mmHg, par pas de 25mmHg, et 3 niveaux d'extension $\lambda = [1; 1.1; 1.3]$. Pour chaque niveau de pression intérieure $P_{\text{int}}^{(i)}$, ces mesures sont données en terme de rayon extérieur déformé $r_e^{(i)}$ et d'effort axial réduit $\bar{F}^{(i)}$ ($i = 1 \dots m$). Contrairement aux procédures d'optimisation couramment utilisées en mécanique artérielle (Holzapfel et al., 2000; Stålhand et Klarbring, 2006) et basées sur le calcul explicite de la pression intérieure et de l'effort axial réduit à partir du rayon extérieur déformé, nous avons formulé une procédure complètement implicite et avons défini la fonction objectif comme

$$\mathcal{I}(\mathbf{q}) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{r_e(\mathbf{q}, P_{\text{int}}^{(i)}, \lambda^{(i)}) - r_e^{(i)}}{r_e^{(i)}} \right)^2 + \epsilon \sum_{i=1}^n \left(\frac{\bar{F}(\mathbf{q}, P_{\text{int}}^{(i)}, \lambda^{(i)}) - \bar{F}^{(i)}}{\max \bar{F}^{(i)}} \right)^2 \quad (2.17)$$

où $\mathbf{q} = [\mu, k_{11}, k_{21}, k_{12}, k_{22}, k_{13}, k_{23}, \beta_3]$ est le vecteur des paramètres rhéologiques du modèle de Baek et al. (2007), limité au vecteur $\mathbf{q} = [\mu, k_{13}, k_{23}, \beta_3]$ pour le modèle de Holzapfel et al. (2000) et où $\epsilon > 0$ est un facteur de pondération. Suivant les principes fondamentaux de formulation des fonctions d'énergie de déformation (Holzapfel, 2000), nous avons contraint la positivité des paramètres $\mu > 0$, $k_{1\alpha} > 0$, $k_{2\alpha} > 0$ et avons logiquement restreint le domaine de l'angle des fibres croisées à $0 < \beta_3 < 90$ deg. Ce problème a été résolu en utilisant un algorithme de programmation quadratique séquentielle par l'intermédiaire de la fonction Matlab `fmincon`. Le critère de convergence a été fixé à 10^{-10} . Pour apporter plus de robustesse au processus d'optimisation, nous avons mis

Tableau 2.3. Résultats de l'identification des paramètres rhéologiques des parois artérielles d'aortes de souris. (a) modèle de Baek et al. (2007); (b) modèle de Holzapfel et al. (2000); (c) modèle de Baek et al. (2007) sans prendre en compte l'effort axial ($\epsilon = 0$).

Cas	NbIter	\mathcal{I} [-]	μ [kPa]	k_{11} [kPa]	k_{21} [-]	k_{12} [kPa]	k_{22} [-]	k_{13} [kPa]	k_{23} [-]	β_3 [°]
a	914	0.1948	44.038	0.000	-	0.0004	15.000	32.213	0.857	48.33
b	143	0.1949	44.854	/	/	/	/	32.152	0.851	48.47
c	267	11.6038 [†]	75.530	6.250	0.137	12.515	0.029	0.038	1.439	58.60

NbIter : nombre d'itérations du processus d'optimisation. † Erreur calculée *a posteriori*.

en place une méthode séquentielle en 7 étapes correspondant chacune à une valeur du facteur de pondération. Le facteur de pondération à été multiplié par 10 entre 2 étapes et le set de paramètres rhéologiques solution de l'étape précédente a été utilisé comme point de départ. Nous avons commencé ce processus avec un facteur de pondération de $\epsilon_1 = 10^{-6}$ et l'avons terminé avec $\epsilon = 1$. Comme vecteur initial de la première étape pour le modèle de comportement de Baek et al. (2007), nous avons considéré le set de Gleason et al. (2008) obtenu sur des carotides de souris, restreint aux seules contributions des fibres croisées pour le modèle de Holzapfel et al. (2000). Nous avons ensuite généré des points de départs de façon aléatoire et ceux qui ne se sont pas révélés singuliers ont tous conduit au même set de paramètres rhéologiques. Ces derniers sont donnés dans le tableau 2.3.

Remarque 2.1. (Prise en compte des efforts axiaux) Lors des premiers développements de cette étude, nous avons utilisé la procédure d'optimisation proposée par Stålhand et Klarbring (2006) et utilisé leur valeur du facteur d'un facteur de pénalité revenant à négliger les efforts axiaux. Nous avons obtenus le set de données correspondant au cas c du tableau 2.3 et avons conduit toute notre étude avec ce résultat. Ce n'est que plus tard que nous avons développé la procédure d'optimisation que nous venons de présenter. C'est donc dans ce « nouveau » contexte que sont présentés les résultats suivants.

Choix d'un modèle de comportement Comme on peut le constater à la lecture des résultats donnés dans le tableau 2.3, l'erreur obtenue avec set de paramètres rhéologiques du modèle à quatre familles de fibres de Baek et al. (2007) est très légèrement inférieure à celle obtenue avec le set du modèle de Holzapfel et al. (2000). Notons de plus que, pour ce set, la contribution de la famille de fibres circonférentielles est nulle et que celle de la famille de fibre axiale est quasiment négligeable. Ce léger déséquilibre se ressent lorsque nous restreignons le modèle à deux familles de fibres. Malgré tout, lorsque nous abordons la question des apports en terme de description du modèle à quatre familles de fibres, la réponse n'est pas des plus évidente. Le premier argument pourrait être le fait qu'il faille près de six fois plus d'itérations que le modèle à deux familles pour caractériser le modèle à quatre familles de fibres. Ce coût machine ne se ressent pas considérablement au niveau de la fonction objectif puisque les erreurs obtenues sont du même ordre de grandeur avec les deux modèles. Par ailleurs, nous pensions qu'il existait une famille de solution équivalentes pour le modèle de Baek et al. (2007) mais le tirage aléatoire des points initiaux n'a révélé qu'un seul puits solution. En conclusion, malgré les bonnes aptitudes du modèle de Baek et al. (2007) pour décrire le comportement de carotides

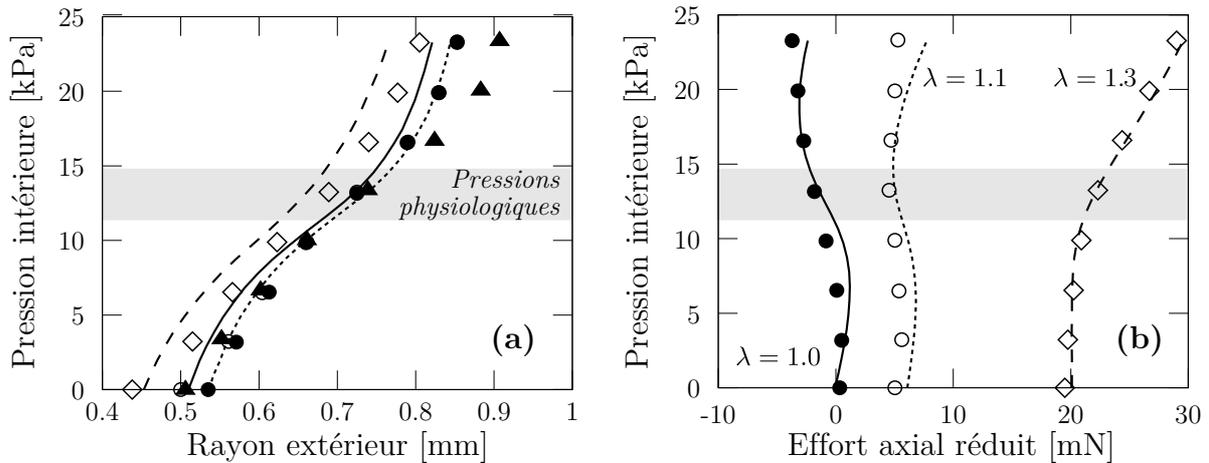


Figure 2.14. Comparaison des données expérimentales de Wagenseil et al. (2005) (\bullet : $\lambda = 1.0$; \circ : $\lambda = 1.1$; \diamond : $\lambda = 1.3$) et de Carta et al. (2009) (\blacktriangle : $\lambda = 1.0$) avec notre prédiction issue du problème d'identification du comportement de la paroi artérielle de souris saines. (a) Évolution du rayon extérieur en fonction de la pression intérieure appliquée et (b) Évolution de l'effort axial réduit.

de souris (Gleason et al., 2008; Zeinali-Davarani et al., 2009) ou d'artères basilaires de lapins (Zeinali-Davarani et al., 2009), son grand nombre de paramètres rhéologiques constitue une difficulté évidente de caractérisation par rapport au modèle à deux familles de fibres. Ainsi, avec une volonté certaine de simplification de la modélisation, nous avons choisi le modèle de Holzapfel et al. (2000) pour décrire le comportement des parois artérielles d'aortes de souris. Le set de données rhéologiques choisi correspond au cas grisé et noté **b** dans le tableau 2.3. Une comparaison de cette solution du problème d'identification du comportement de la paroi artérielle avec les données expérimentales de Wagenseil et al. (2005) et de Carta et al. (2009) pour le cas sans élongation ($\lambda = 1$) est proposée figure 2.14. Sur ces comparaisons, nous observons une bonne adéquation entre les données expérimentales pression-rayon de Wagenseil et al. (2005) ou de Carta et al. (2009) et les courbes simulées (Fig. 2.14a). Concernant l'effort axial réduit, le modèle de comportement montre une assez bonne adéquation avec les données de Wagenseil et al. (2005) particulièrement dans l'intervalle des pressions physiologiques observées chez la souris, comprises entre 11.1 et 14.5kPa (Custodis et al., 2008).

Implémentation & validation Comme la loi hyperélastique anisotrope proposée par Holzapfel et al. (2000) n'est pas implémentée dans le code de calcul ANSYS 11 (Ansys, Canonsburg, PA), nous avons procédé à son implémentation par l'intermédiaire de la routine écrite en fortran moderne `usermat3d()`. Lors de cette implémentation, nous avons porté une attention particulière à la définition d'un opérateur tangent consistant permettant d'assurer une convergence raisonnable de nos calculs. Le choix rationnel que nous avons fait a été d'utiliser l'expression de l'opérateur tangent de Jaumann, correspondant à la formulation co-rotationnelle de la dérivée de Lie du tenseur des contraintes de Kirshhoff (Simo et Hughes, 2000; Simo et Marsden, 1984). Cette formulation correspond à la dérivée de Lie du tenseur de Kirshhoff exprimé dans le repère spatial, augmentée de termes convectifs puis exprimée dans le co-repère avant rotation déterminé à partir de la

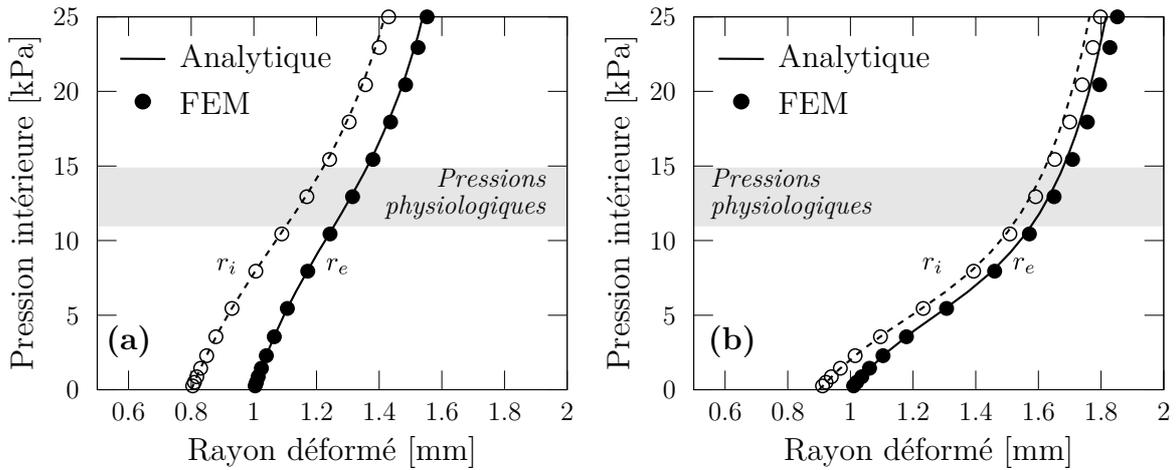


Figure 2.15. Comparaison des solutions analytiques et simulées à partir de l'implémentation de la loi de comportement de Holzapfel et al. (2000) pour un cylindre soumis à une pression interne et sous l'hypothèse de déformations planes. La géométrie initiale du cylindre est définie par son rayon extérieur $R_e = 1\text{mm}$ et son rayon intérieur (a) $R_i = 0.8\text{mm}$ et (b) $R_i = 0.9$. Chaque comparaison est présentée par le couple (r_i, r_2) , identifiable dans le cas analytique par un trait mixte et un trait plein et dans le cas numérique par (\circ, \bullet) .

décomposition polaire. Les expressions du tenseur des contraintes de Cauchy et de l'opérateur tangent dérivées des modèles de comportement de Holzapfel et al. (2000), Baek et al. (2007) et Holzapfel et al. (2005b), ainsi que les détails de cette implémentation sont donnés en annexe A.

Après avoir procédé à cette implémentation, nous l'avons validée en comparant des simulations d'un cylindre soumis à une pression intérieure et sous l'hypothèse de déformations planes avec la solution analytique du même problème. Nous présentons figure 2.15 un cas avec 500 éléments répartis sur cinq couches selon l'épaisseur du cylindre. Comme on peut le voir aisément sur la figure 2.15, l'adéquation entre la solution analytique et la solution obtenue par simulation en utilisant la méthode des éléments finis est de relativement bonne qualité. Il est aussi intéressant de remarquer que l'emploi d'une version quasi-incompressible de la loi de comportement de Holzapfel et al. (2000) permet d'obtenir des résultats équivalents à ceux obtenus avec la version purement incompressible utilisée pour le calcul de la solution analytique. Par ailleurs, lors de ces simulations numériques, nous avons considéré différents maillages et avons remarqué qu'à partir de cinq couches d'éléments linéaires à quatre nœuds avec une formulation dite \bar{B} (Simo et Hughes, 2000, ch.4), les résultats étaient tous superposés. Nous avons donc validé notre implémentation de la loi de comportement de Holzapfel et al. (2000) permettant de décrire le comportement anisotrope et non-linéaire des parois artérielles d'aortes de souris.

2.3.3 Stratégies numériques

Pour reconstituer les états de contraintes et de déformations résiduelles, nous avons utilisé la méthode proposée par Ohayon et al. (2007) sur des artères athérosclérotiques humaines. Cette méthode classique de reconstruction par éléments finis de contraintes

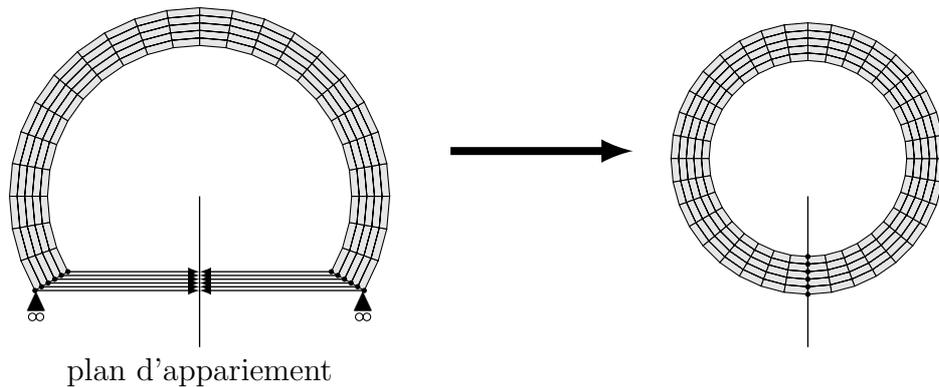


Figure 2.16. Illustration de la stratégie numérique d'appariement des nœuds utilisée pour reconstituer les états de contraintes et de déformations résiduels.

résiduelles consiste simplement à ré-associer les segments correspondant à la coupe effectuée sur l'anneau (Alastrué et al., 2007; Balzani et al., 2007; Raghavan et al., 2004). Pour pouvoir appairer les deux segments, nous avons considéré le même nombre de nœuds sur chacun d'eux. Dès lors, l'idée est d'appairer les nœuds, comme indiqué sur la figure 2.16. Pour ce faire, nous avons réalisé des simulations en imposant le déplacement des nœuds des segments coupés de telle sorte qu'ils se rejoignent sur un plan médian que nous appelons plan d'appariement. Nous avons imposé les déplacements horizontaux vers le plan d'appariement avec des conditions aux limites de type Dirichlet et couplé le déplacement vertical de nœuds en utilisant la méthode de contrainte en lagrangien perturbé (Zienkiewicz et al., 2005, §3.11) implémentée dans ANSYS. À la différence de Ohayon et al. (2007), nous avons dès le départ contraint le déplacement vertical des nœuds à appairer pour que les nœuds puissent ainsi se rejoindre. Cette contrainte a apporté beaucoup de robustesse à nos simulations de fermeture mais en contre partie nous avons eu plus de problèmes de discontinuité des champs de contraintes et de déformations. Aussi, pour respecter la nécessaire continuité des contraintes et déformations résiduelles, nous avons dû réaliser de légères modifications sur la géométrie ouverte. La méthode que nous avons mis au point et qui manifestement a conduit à des résultats cohérents consiste à modifier très légèrement l'orientation de ces segments, définie par les biologistes, de telle sorte que nous ayons la continuité voulue. Pour réaliser ce processus itératif, nous avons mis au point un maillage générique et paramétrable adapté à chacun des cas. La boucle de rétroaction étant effectuée manuellement, par dichotomie, en fonction des résultats obtenus. En moyenne, nous avons effectué une dizaine de modifications pour obtenir les résultats présentés. Enfin et sur un plan purement numérique, la méthode de fermeture mise en place ne pose pas problème particulier et la vitesse de convergence est raisonnable.

Validation du code de fermeture Nous avons implémenté sur ANSYS cette stratégie de fermeture. Pour la valider et surtout estimer l'erreur commise, nous avons comparé les résultats numériques avec la solution analytique du problème de fermeture d'un secteur cylindrique présenté dans la section précédente. Pour ce faire, nous avons considéré une géométrie d'artère idéalisée correspondant aux artères du groupe contrôle avec un

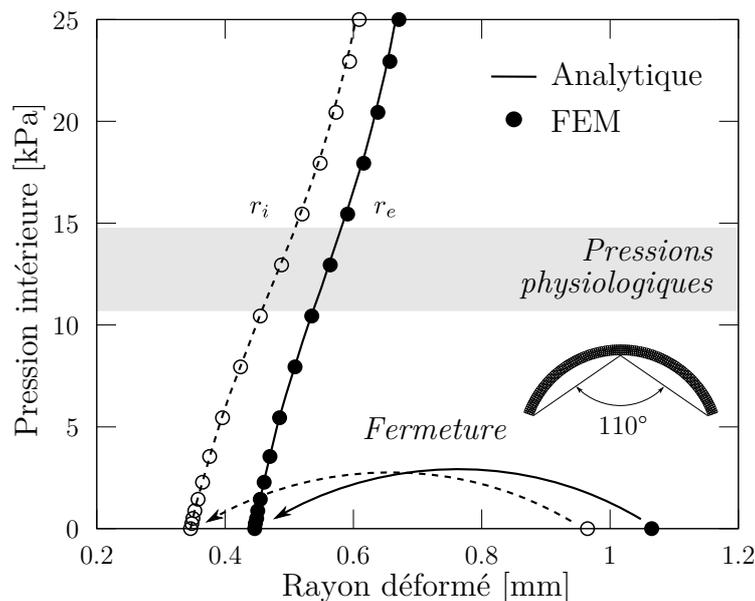


Figure 2.17. Comparaison des solutions analytiques et simulées de fermeture et de pressurisation d'un secteur cylindrique correspondant à une vision idéalisée des anneaux du groupe contrôle d'angle d'ouverture moyen mesuré expérimentalement de 110 deg. La géométrie fermée est un cylindre de rayon extérieur 445 μ m et d'épaisseur 100 μ m. Nous avons considéré pour ces comparaisons le comportement d'un secteur de paroi artérielle des souris étudiées avec la loi de comportement de Holzapfel et al. (2000) et appliqué une pression interne après fermeture, le tout sous l'hypothèse de déformations planes.

angle d'ouverture de 110 deg et une géométrie fermée de rayon extérieur 445 μ m et d'épaisseur 100 μ m. Pour le problème quasi-analytique comme pour le problème numérique, nous avons considéré un secteur de paroi artérielle modélisé avec la loi de comportement de Holzapfel et al. (2000) et les propriétés rhéologiques identifiées. Pour la solution analytique, nous avons utilisé la version purement incompressible de la loi de comportement alors que pour la solution numérique nous avons utilisé la quasi-incompressible. Là aussi, pour les simulations numériques sous l'hypothèse de déformations planes, nous avons considéré différents maillages et avons remarqué qu'à partir de cinq couches d'éléments linéaires à 4 nœuds et avec une formulation \bar{B} , les résultats étaient quasiment identiques. Nous présentons figure 2.17 un cas avec 600 éléments répartis sur cinq couches selon l'épaisseur du cylindre. Comme on peut le voir la figure 2.17, l'adéquation entre la solution analytique et la solution obtenue par simulation en utilisant la méthode des éléments finis est de très bonne qualité, à la fois en ce qui concerne la reconstruction de l'état résiduel (points à pression nulle) et lorsque le niveau de pression augmente. En particulier, pour des niveaux de pression élevés, la géométrie obtenue avec la solution numérique diffère de moins de 1.5% par rapport à celle obtenue avec la solution analytique. Cette superposition des solutions se retrouve évidemment au niveau des niveaux de contraintes estimés, tant après fermeture, c'est à dire à pression nulle et que nous avons appelé l'état résiduel sur la figure 2.18 qu'à un niveau de pression correspondant à la pression sanguine systolique observée chez la souris (Custodis et al., 2008). En effet, hormis un très faible artefact au niveau des contraintes radiales sur le rayon externe (Fig. 2.18a), les niveaux de contraintes tangentielles ou axiales sont quasiment identiques (Fig.

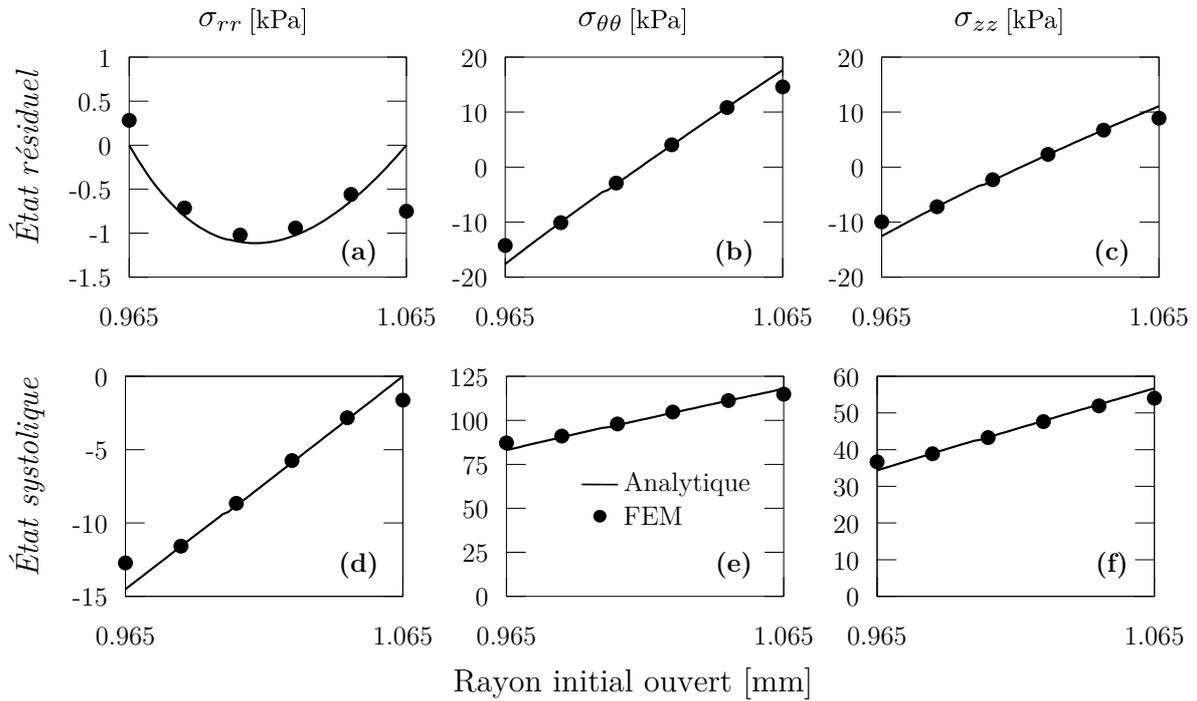


Figure 2.18. Comparaison des états résiduels et systoliques estimés avec une pression interne de 14.5kPa analogue à la pression systolique (Custodis et al., 2008), à partir de la solution analytique (trait plein) et simulée par éléments finis (●) à la suite de la fermeture d’un secteur cylindrique ayant un angle d’ouverture initial de $2\alpha = 90$ deg et de rayons internes et externes de $R_i = 0.9$ mm et $R_e = 1$ mm. État résiduel à pression intérieure nulle (a) de contraintes radiales, (b) de contraintes tangentielles, (c) de contraintes axiales. État systolique (d) de contraintes radiales, (e) de contraintes tangentielles, (f) de contraintes axiales. Nous avons considéré pour ces comparaisons le comportement d’un secteur de paroi artérielle des souris étudiées avec la loi de comportement de Baek et al. (2007).

2.18b et c). Par conséquent, il est normal d’obtenir avec ces simulations une très bonne estimation des contraintes équivalentes de Von Mises à l’état résiduel. De même, l’analyse des résultats à l’état systolique, avec une pression sanguine de 14.5kPa (Custodis et al., 2008), révèle là encore une très bonne adéquation entre les niveaux de contraintes radiales (Fig. 2.18d), tangentielles (Fig. 2.18e) ou axiales (Fig. 2.18f). Cette superposition des solutions se répercute immédiatement au niveau de l’estimation des contraintes équivalentes de Von Mises en conditions physiologiques avec une erreur commise inférieure à 2%. Par conséquent, le modèle numérique de fermeture peut être un très bon estimateur de l’impact des contraintes résiduelles, que ce soit en terme de localisation ou en terme d’amplitude. Notons enfin que ce constat montre clairement que l’utilisation d’une version quasi-incompressible de la loi de comportement de Holzapfel et al. (2000) permet raisonnablement d’accéder aux états de contraintes et de déformations résiduels et physiologiques. Nous avons donc validé notre méthode numérique de fermeture.

Stratégies de fermeture du groupe pathologique La stratégie juste présentée fonctionne très bien pour refermer des géométries que nous qualifierons de « non-inversées ». Les étapes de fermeture de cette stratégie, notée *A* sont illustrées sur la figure 2.19. Le principe de rapprocher les nœuds des segments coupés est mis en place

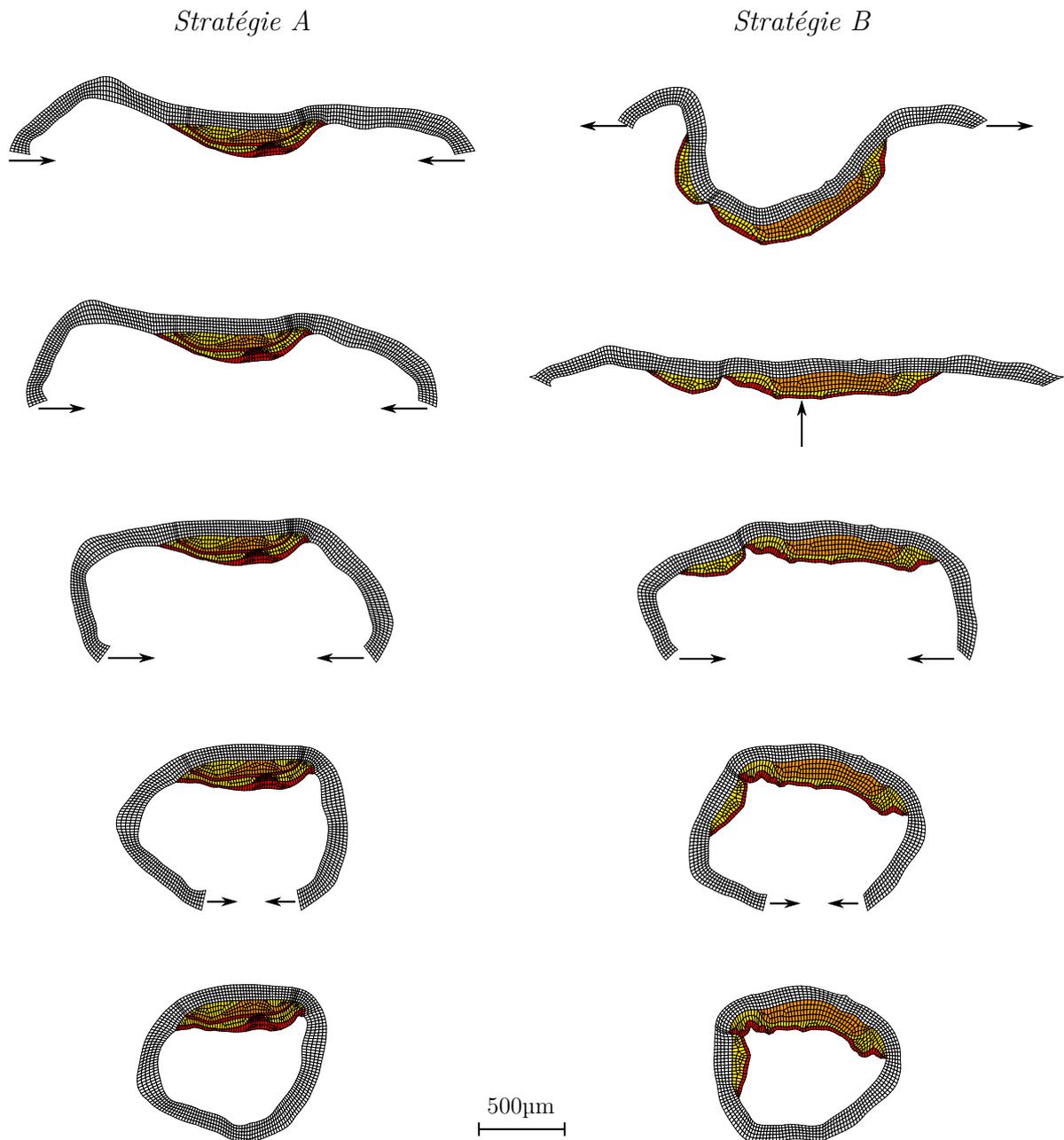


Figure 2.19. Stratégies de fermeture utilisées pour le groupe de souris pathologiques. Ces stratégies ont comme point de départ la géométrie ouverte, maillée de façon régulière et ont pour objectif d'obtenir la géométrie fermée correspondant à celle observée avant la coupe radiale effectuée pour libérer les contraintes résiduelles. *Stratégie A* Les nœuds des segments coupés sont rapprochés, pilotés par un déplacement horizontal imposé vers le plan d'appariement (non représenté ici). Le déplacement vertical des nœuds des deux segments correspondants est couplé en utilisant une méthode de contrainte en lagrangien perturbé. Cette stratégie est illustrée par le cas *p-wk25-s1*. *Stratégie B* La première étape consiste à étirer l'anneau puis à imposer une pression sur la surface interne pour passer le point de flambement, suite à quoi cette pression est retirée. La suite de la fermeture est équivalente à la stratégie A. Cette stratégie est illustrée par le cas *p-wk25-s2*. Dans les deux cas, la couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■).

simplement et on obtient (assez) facilement la géométrie fermée. Par contre, pour refermer les anneaux inversés, nous avons dû développer une seconde stratégie, notée *B*. En effet, pour contrer leur caractère inversé, il faut dans un premier temps passer le point de flambement. Pour ce faire, on a étiré l'anneau avant de lui imposer à sa surface intérieure une petite pression (de l'ordre du kPa) afin de dépasser ce point d'instabilité, comme illustré sur la figure 2.19. À la suite de quoi, nous retirons progressivement cette contrainte afin de retrouver une géométrie « naturelle », cette fois non-inversée. Enfin, la suite de la stratégie de fermeture est identique à la stratégie *A*. Notez que c'est la stratégie la plus robuste de toutes celles essayées. En effet, les stratégies à déplacement vertical imposé se sont révélées très instables en convergence et beaucoup trop difficiles à mettre en œuvre, notamment au niveau de l'amplitude des déplacements prescrits. Un peu mieux, mais tout de même moins flexible que la stratégie dite « pression », sont les stratégies à effort vertical progressif. Le principe est identique, mais le caractère local de l'effort imposé permettait d'agir seulement au niveau du point de flambement. Le problème majeur de ces stratégies était de redéfinir l'orientation de cet effort afin de suivre la rotation globale de l'anneau lorsqu'on rapproche les nœuds des segments coupés. Finalement, toutes ces constatations allaient dans le sens de l'utilisation d'une petite pression fictive afin de s'affranchir de ce problème de flambement. Notez que cette stratégie *B* a été utilisée pour quatre des neuf cas pathologiques modélisés.

2.4 Résultats

Les résultats de ce travail sont scindés en trois parties. Dans un premier temps nous présentons les résultats du groupe contrôle. De façon succincte, nous présentons et commentons les cartographies de contraintes et déformations résiduelles ainsi que les cartographies de contraintes et de déformations à l'état systolique simulé par l'application d'une pression interne. Enfin nous discutons l'influence des contraintes résiduelles sur l'état physiologique estimé en comparant notamment nos simulations avec leurs pendants sans prise en compte de ces états résiduels. À des fins pédagogiques, ces distributions sont comparées à un cas de géométrie idéalisée ayant un angle d'ouverture correspondant à la moyenne expérimentale. Après quoi, nous procédons de la même façon pour les cas du groupe pathologique. Une attention particulière est donnée aux distributions de contraintes et de déformations dans les plaques. Enfin, nous présentons les résultats des corrélations entre les indices biologiques et mécaniques dans les plaques des anneaux des animaux du groupe pathologique.

Remarque 2.2. (Dénomination des cas) La dénomination de tous les cas du groupe contrôle ou du groupe pathologique suit le même principe. La première lettre *c* ou *p* indique leur groupe d'appartenance, ensuite l'abréviation *wk* pour week suit d'un nombre indique l'âge de l'animal en semaines enfin, la lettre *s* précède la numérotation arbitraire du spécimen considéré. Ainsi, le cas *c-wk25-s1* est un animal du groupe contrôle, âgé de 25 semaines et arbitrairement numéroté 1 dans le sous-groupe des animaux *c-wk25*. De même, le cas *p-wk30-s3* est un animal du groupe pathologique, âgé de 30 semaines et arbitrairement numéroté 3 dans le sous-groupe des animaux *p-wk30*.

2.4.1 Groupe contrôle

Pour reconstruire les états résiduels des cinq anneaux de souris contrôle traités, nous avons utilisé la stratégie *A*. Ces cas étant exempts de plaque, leur géométrie se limite à la paroi artérielle. Les parois artérielles ont été maillées de façon régulière avec en moyenne 650 éléments. La fermeture et la pressurisation des anneaux a demandé en moyenne 240 itérations. À titre indicatif, ce nombre d'itérations est 2.5 fois plus important que pour la simple pressurisation des mêmes anneaux. Les géométries fermées reconstruites des anneaux sont globalement en accord avec les géométries fermées observées avant coupure (Fig. 2.20). On notera toutefois que les images fermées reconstruites se limitent à une vision en deux dimensions de la paroi artérielle seule alors que les images réelles intègrent une vision dans l'épaisseur du tissu et que sur ces images, la paroi artérielle n'a pas été complètement isolée du tissu conjonctif. Malgré tout, on observe clairement de légères différences de formes, particulièrement visibles pour le cas *c-wk25-s2* et il semble difficile de réellement superposer les images réelles et simulées. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus en terme de géométrie sont loin d'être incohérents et valident la stratégie de fermeture employée.

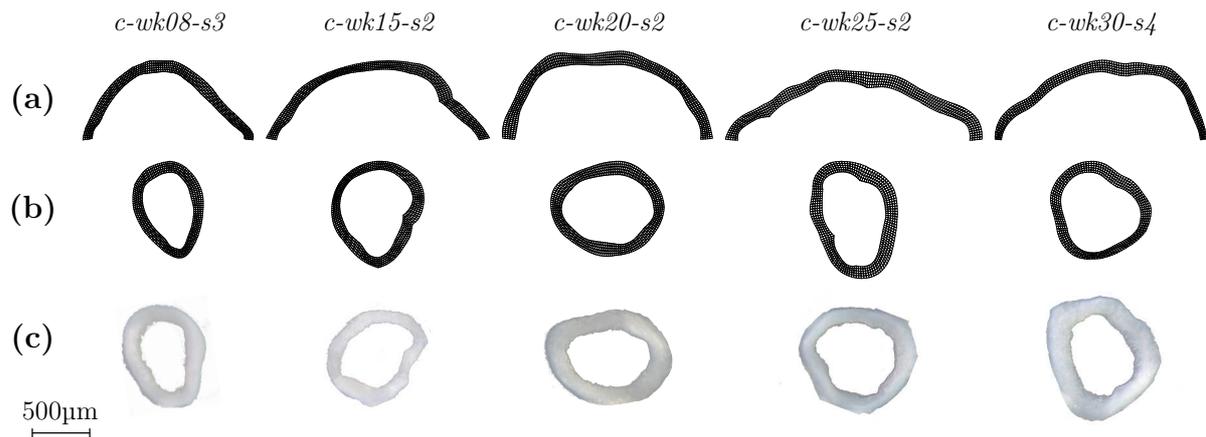


Figure 2.20. Comparaison des géométries fermées reconstruites et réelles pour le groupe de souris contrôle. (a) Géométries ouvertes et (b) fermées des modèles des parois artérielles; (c) Images des anneaux correspondant avant coupure.

2.4.1.1 Contraintes et déformations résiduelles

Comme indiqué par les distributions de contraintes circonférentielles (Fig. 2.21b), de contraintes équivalentes de Von Mises (Fig. 2.21c) ou de déformations efficaces (Fig. 2.21d), le niveau de continuité obtenu est d'assez bonne qualité. Comme attendu avec le modèle analytique, les niveaux de contraintes obtenus dans les parois du groupe contrôle sont relativement faibles. Un état de contraintes circonférentielles de compression intérieure et d'extension extérieure est obtenu pour tous les anneaux (Fig. 2.21b). La norme maximale des contraintes circonférentielles est observée sur le pourtour extérieur des anneaux avec une valeur inférieure à 25kPa (Fig. 2.21b). La norme des valeurs

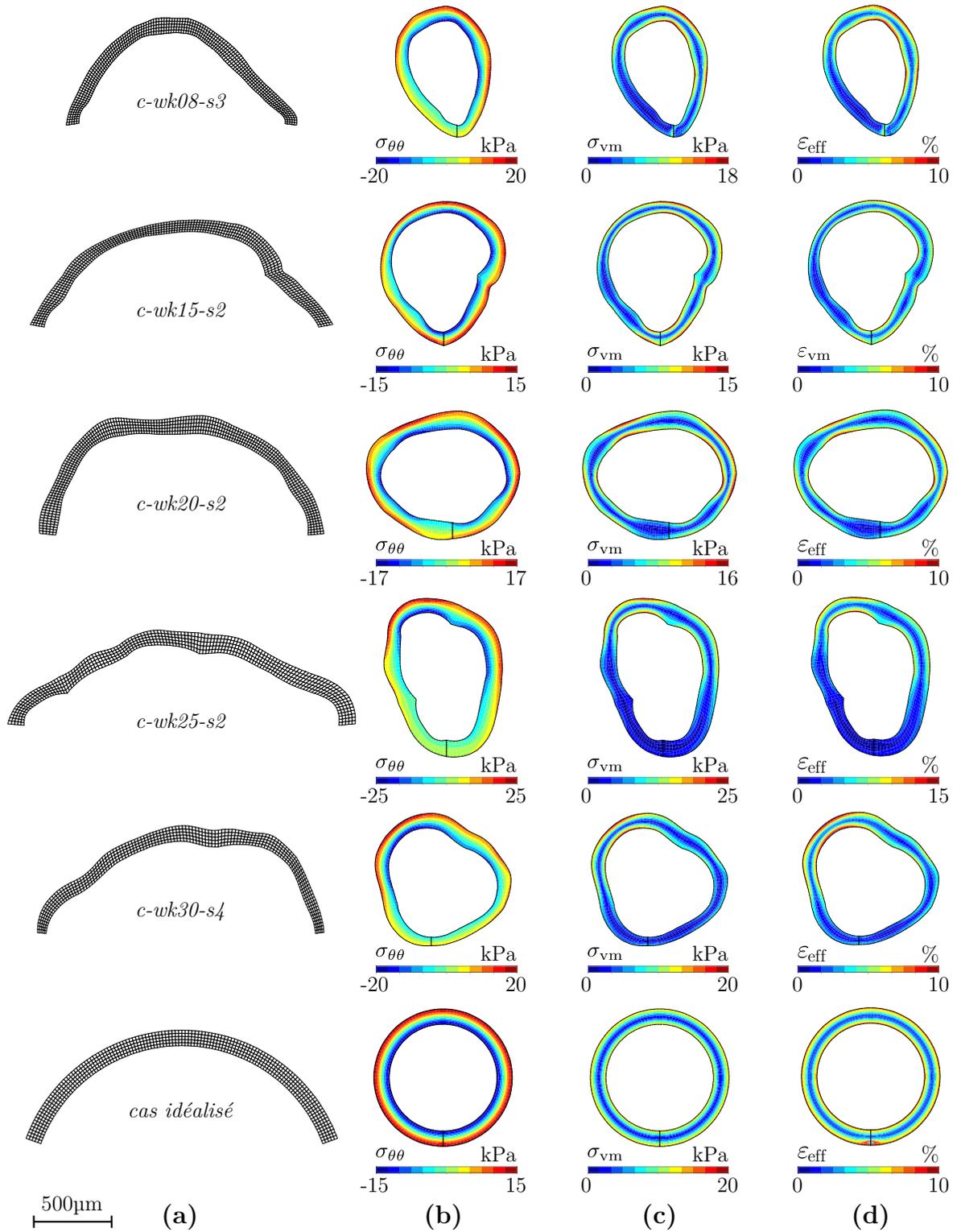


Figure 2.21. Exemples de reconstruction de l'état de contraintes et de déformations résiduelles pour le groupe de souris contrôle et un cas idéalisé. (a) Géométries ouvertes des parois artérielles (□) maillées de façon régulière. (b) Distribution des contraintes circonférentielles basée sur la définition locale de l'orientation \mathbf{E}_θ . (c) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises. (d) Distribution des déformations efficaces.

des contraintes de compression est pour tous les cas inférieure à celle des valeurs des contraintes d'extension. Une valeur de contrainte circonférentielle nulle est obtenue pour tous les anneaux au centre de la paroi artérielle. Ce résultat est en parfait accord avec les prédictions d'un modèle idéalisé (comparez avec la figure 2.18b). De façon analogue, la valeur maximale des contraintes équivalentes de Von Mises est inférieure à 25kPa (Fig. 2.21c). Ces niveaux de contraintes sont associés à des niveaux de déformations équivalentes n'excédant pas 15% (Fig. 2.21d). La distribution des déformations suit celle des contraintes avec un minimum de déformation équivalente au centre de la paroi. Il est intéressant de comparer ces résultats avec une géométrie d'artère idéalisée. C'est ce que nous avons fait en considérant l'angle d'ouverture moyen de 110 deg mesuré expérimentalement et un cylindre fermé de rayon extérieur 445 μ m et d'épaisseur 100 μ m. Les résultats de ces fermetures sont associés au *cas idéalisé* sur la figure 2.21. À la lecture de ces résultats, il est très clair que les amplitudes de contraintes ou de déformations sont similaires pour les cas réels et pour le cas idéalisé. Par contre, les distributions sont beaucoup plus complexes pour ces premiers et les similitudes les plus fortes apparaissent dans les zones de plus forte courbure. Quoi qu'il en soit, cette comparaison avec le cas idéalisé témoigne de la validité de nos résultats. Cette comparaison permet aussi d'illustrer l'importance de la mesure de l'angle d'ouverture. En effet, le niveau de précision que cette mesure permet d'obtenir sur les niveaux de contraintes et déformations résiduelles est très voisin avec les deux approches. Malgré tout, les différences observées au niveau des distributions motivent à elles seules l'emploi d'un modèle numérique de fermeture.

2.4.1.2 Contraintes et déformations physiologiques

Les résultats obtenus avec le groupe contrôle ne reflètent pas exactement ce qui peut être estimé à partir de géométries idéalisées. Dès le premier regard sur la figure 2.22, il apparaît très clairement que les distributions obtenues pour un état systolique sont pour le moins inhomogènes. Les contraintes circonférentielles illustrent parfaitement cette disparité manifestement associée aux irrégularités des géométries. En effet, les portions les plus fines sont les plus sollicitées, avec des valeurs maximales de contraintes circonférentielles allant jusqu'à 260kPa pour le cas *c-wk15-s2* ou même 270 kPa pour le cas *c-wk30-s4* (cf. flèches sur les Fig. 2.22a et b). À l'opposé, les portions les plus épaisses ont des niveaux de contraintes compris entre 80 et 120kPa. Il est aussi surprenant de voir directement au niveau de l'état de contraintes physiologiques les effets de courbure de la géométrie ouverte. Les flèches indiquées au niveau de trois courbures de la géométrie ouverte du cas *c-wk20-s2* permettent d'illustrer nos propos. En repérant ces courbures sur la géométrie fermée et sur la géométrie pressurisée, on voit clairement qu'elles sont à l'origine des pics de contraintes circonférentielles. D'un point de vue histologique, il serait intéressant d'avoir une image des lames élastiques figées en conditions physiologiques pour voir si ces dernières sont effectivement très étirées, ou de façon équivalente moins tortueuses, en ces lieux de courbure opposée à la courbure principale.

Quoi qu'il en soit, ces résultats montrent clairement les effets des irrégularités géométriques sur les distributions de contraintes ou de déformations. En effet, comme on peut le voir sur la figure 2.22c, les distributions des contraintes équivalentes de Von Mises sont aussi assez inhomogènes, avec des niveaux maximums voisins de 250kPa. Dans les

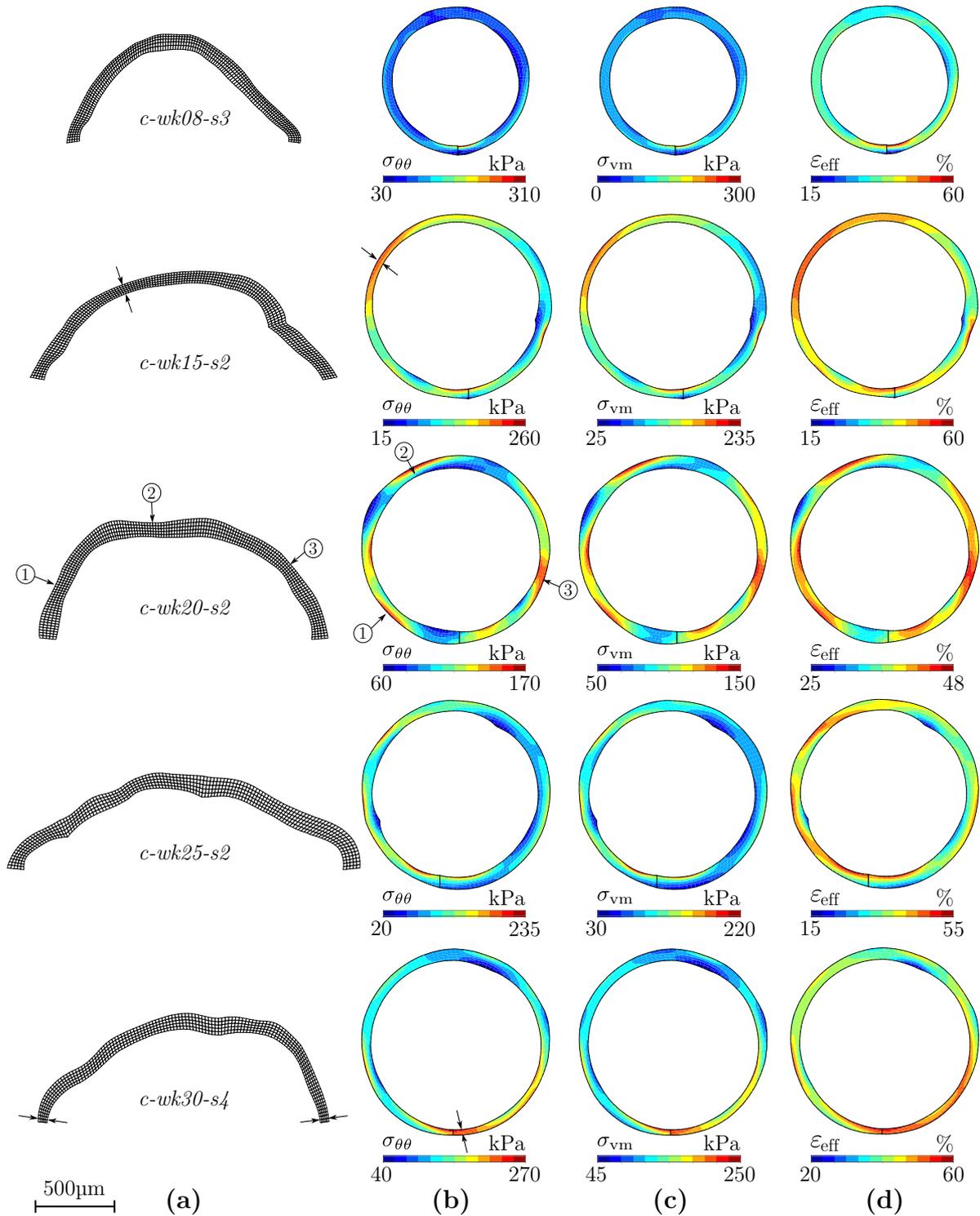


Figure 2.22. Exemples de simulations des conditions physiologiques systoliques en tenant compte de la reconstruction des contraintes et déformations résiduelles pour le groupe de souris contrôlé. En partant de la géométrie ouverte et après fermeture, une pression interne de 14.5kPa, correspondant à la pression systolique, est imposée. On obtient ainsi une estimation de la distribution des contraintes et des déformations physiologiques. (a) Géométries ouvertes des parois artérielles (\square). (b) Distribution des contraintes circonférentielles basée sur la définition locale de l'orientation \mathbf{E}_θ . (c) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises. (d) Distribution des déformations efficaces.

portions des anneaux où l'épaisseur est plus importante, le niveau de contraintes équivalentes de Von Mises est de l'ordre de 100kPa. Sans autre surprise, les distributions des déformations efficaces reflètent celles des contraintes de Von Mises (Fig. 2.22d). Elles reprennent en particulier leur caractère fortement inhomogène. On notera aussi que l'amplitude de ces dernières, allant au delà de 50%, justifie largement l'emploi d'un modèle en grandes déformations.

Si les niveaux de contraintes et de déformations résiduelles des artères saines étaient bien anticipés avec un cas idéalisé, il n'en va pas de même pour l'état systolique estimé. Pour étayer nos propos, nous avons considéré la même artère de souris idéalisée que précédemment avec un angle d'ouverture de 110 deg, un rayon extérieur fermé de 445 μ m et une épaisseur de 100 μ m. L'état systolique estimé pour ce cas est illustré sur la deuxième ligne de la figure 2.23. Les résultats obtenus sont assez différents de ceux obtenus avec les géométries réelles. En particulier, le niveau minimal de contraintes circonférentielles est obtenu sur la paroi intérieure, avec une valeur de 85kPa alors qu'il était voisin de 20 pour les géométries réelles. La contrainte circonférentielle sur la surface extérieure n'excède pas 115kPa alors qu'elle pouvait atteindre près de 270kPa pour les zones les plus fines des parois réelles. De façon analogue, les distributions de contraintes et de déformations équivalentes pour le cas idéalisé arborent une valeur minimale à l'intérieur, augmentant pour atteindre une valeur maximale en périphérie. Comme nous l'avons vu précédemment, les distributions réelles sont loin d'être aussi claires. Ce constat nous amène donc naturellement à évaluer l'influence de la reconstruction de l'état résiduel sur le niveau de contraintes physiologiques estimé.

2.4.1.3 Influence physiologique des contraintes résiduelles

Avant de présenter nos résultats pour les géométries réelles, rappelons que la présence de contraintes résiduelles au sein des parois saines est connue pour minimiser l'amplitude des contraintes physiologiques. Cette corrélation a été très bien expliquée par Ohayon et al. (2007). L'idée principale est que l'état résiduel de compression à l'intérieur de l'anneau a pour objectif physiologique de minimiser les contraintes et déformations perçues par le vaisseau lors de son fonctionnement normal. Cette condition physiologique est clairement associée à la durée de vie des artères où un cyclage trop important du niveau de contraintes ou de déformations serait inévitablement associé à une fatigue anticipée des tissus. C'est donc afin de maximiser leur fonction physiologique et leur durée de vie que les tissus sains, même excisés, ne sont pas libres de contraintes. L'influence des contraintes résiduelles sur l'état systolique estimé est illustrée sur la figure 2.23. La comparaison des deux lignes avec et sans reconstruction de l'état résiduel est très claire. Dans le premier cas, la paroi intérieure est le lieu des contraintes ou déformations les plus faibles alors que sans prise en compte de l'état résiduel, c'est à dire en supposant un anneau fermé libre de contraintes, c'est le lieu des plus fortes contraintes et déformations. Cette opposition se retrouve aussi au niveau de la paroi extérieure qui, dans le cas reconstruit, est le lieu des plus fortes contraintes et déformations. Concernant les variations d'amplitude au sein de la paroi, elles sont du même ordre de grandeur pour les contraintes circonférentielles ou les déformations équivalentes mais plus faibles de 35kPa pour les contraintes équivalentes

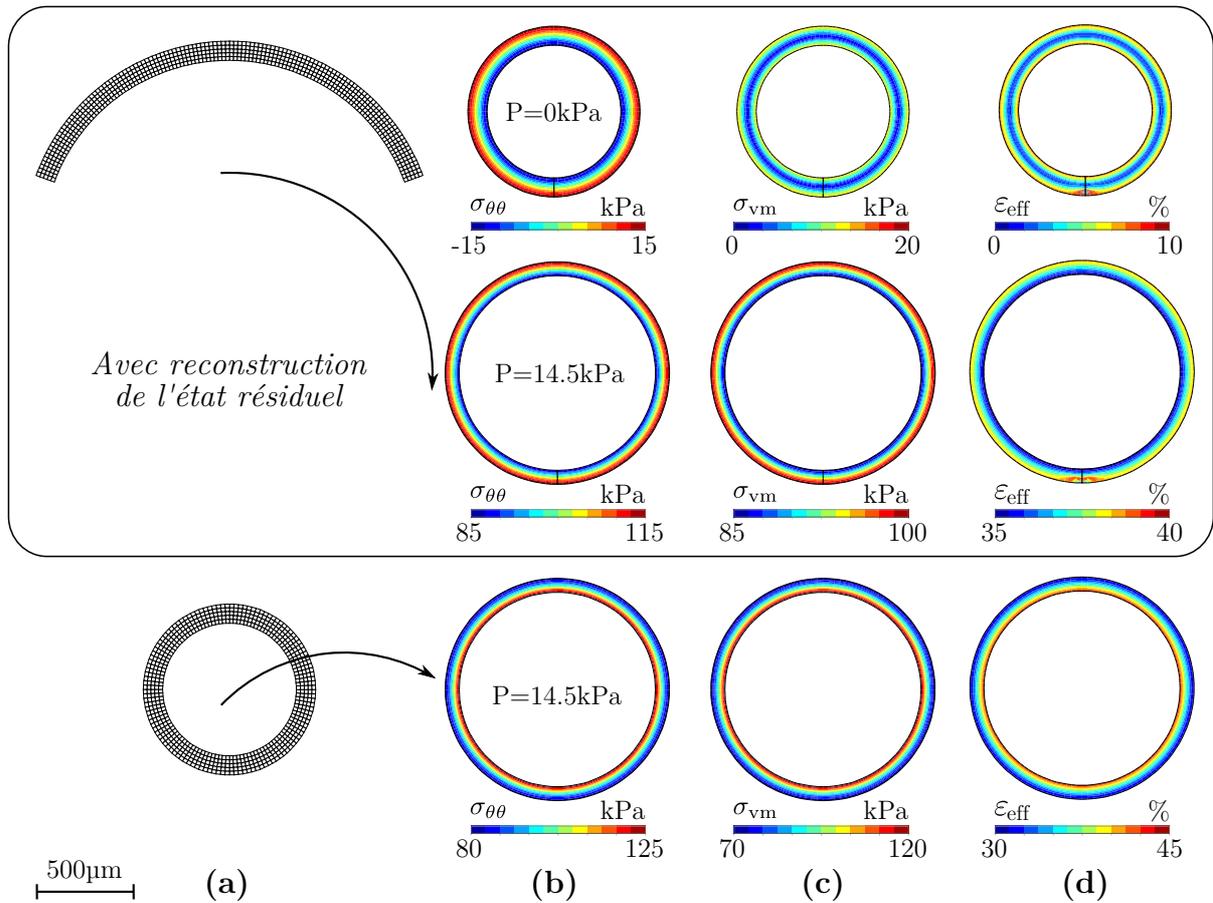


Figure 2.23. Illustration de l'influence de la reconstruction de l'état résiduel sur l'état de contraintes et de déformations physiologiques estimé pour une artère de souris idéalisée. (a) Géométrie de la paroi artérielle supposée à contrainte nulle. (b) Distribution des contraintes circonférentielles. (c) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises. (d) Distribution des déformations efficaces. (Haut) Après fermeture, une pression interne de 14.5kPa, correspondant à la pression systolique des souris, est imposée. (Bas) Partant de la géométrie fermée, supposée libre de contraintes, une pression interne est imposée.

de Von Mises du cas reconstruit. Ce dernier point illustre les effets d'homogénéisation attendus par la présence des contraintes résiduelles.

Revenons maintenant à l'analyse de nos résultats. Pour étudier l'influence physiologique de la prise en compte de l'état résiduel, nous avons simulé l'état physiologique systolique des anneaux des souris du groupe contrôle en partant de la géométrie fermée, supposée libre de contraintes. Une comparaison des deux scénarios est proposée figure 2.24. Tout d'abord, constatons que les géométries pressurisées sont très semblables pour ne pas dire identiques dans les deux cas. Sur ce point, les résultats sont analogues aux prévisions du modèle idéalisé. Par contre, et de façon assez surprenante, les distributions de contraintes équivalentes de Von Mises avec et sans reconstruction de l'état résiduel pour les parois saines de souris sont similaires. L'amplitude des contraintes est toutefois toujours inférieure d'une dizaine de kPa pour le cas reconstruit (comparez avec la figure 2.22). Les amplitudes des contraintes obtenues sont systématiquement supérieures à celles calculées analytiquement. Concernant la localisation des minima et maxima, il n'est pas

aussi évident de conclure que sur le cas idéalisé. Ces dernières apportent notamment une information concernant les zones les moins déformées, c'est à dire les lieux où l'état de contraintes et de déformations résiduelles à un effet physiologique. Notons simplement que dès que la paroi est suffisamment épaisse, la répartition des contraintes équivalentes de Von Mises suit les prédictions du modèle idéalisé. Ceci est très bien illustré par les zones dans les cadres notés 1 des cas *c-wk20-s2*, *c-wk25-s2* et *c-wk30-s4* où l'on voit bien un minimum de contrainte sur la surface intérieure et un maximum sur la surface extérieure dans l'état reconstruit alors que c'est l'inverse pour le cas ignorant la présence de contraintes résiduelles. Par contre, dès que l'épaisseur de la paroi est plus faible, ce constat n'est plus vrai (cf., e.g., cadre 2 du cas *c-wk25-s2*, Fig. 2.24). Ceci nous amène donc à constater que les distributions physiologiques estimées de contraintes et de déformations sont difficilement prévisibles avec un modèle idéalisé. Quoi qu'il en soit, la prise en compte ou non des contraintes résiduelles ne semble pas changer fondamentalement la distribution des contraintes au sein des artères du groupe contrôle à l'état physiologique, mais seulement leur amplitude.

2.4.2 Groupe pathologique

2.4.2.1 Contraintes et déformations résiduelles

Pour reconstruire les états résiduels des neuf anneaux de souris pathologiques traités, nous avons utilisé les stratégies *A* et *B*. Des données caractéristiques des modèles numériques mis en place sont données dans le tableau 2.4. Tous les cas traités, sauf le *p-wk25-s3*, ont des plaques constituées des 3 types de composants déterminés avec les analyses histologiques (Fig. 2.25a et Fig. 2.26a). Comme indiqué par les distributions de contraintes équivalentes de Von Mises (Fig. 2.25b et Fig. 2.26b) ou de déformations efficaces (Fig. 2.25c et Fig. 2.26c), le niveau de continuité obtenu au niveau des segments coupés est tout à fait satisfaisant. Les géométries obtenues sont cohérentes avec les analyses histologiques effectuées sur les coupes adjacentes. Les amplitudes de contraintes obtenues sont en moyenne deux fois plus importantes que celles obtenues pour les parois

Tableau 2.4. Données caractéristiques des modèles éléments finis de reconstruction des états résiduels et stratégie de fermeture utilisée.

cas	Nombre d'éléments					Stratégie de fermeture
	Paroi artérielle	Fibrose hypocellulaire	Cellules musculaires lisses	Cœur nécrotique	Total	
<i>p-wk20-s3</i>	505	280	0	226	1011	<i>A</i>
<i>p-wk20-s4</i>	820	126	70	224	1240	<i>A</i>
<i>p-wk25-s1</i>	890	93	172	155	1310	<i>A</i>
<i>p-wk25-s2</i>	750	133	105	178	1166	<i>B</i>
<i>p-wk25-s3</i>	825	346	225	787	2183	<i>A</i>
<i>p-wk25-s4</i>	500	148	59	284	991	<i>B</i>
<i>p-wk30-s1</i>	815	381	157	444	1797	<i>B</i>
<i>p-wk30-s2</i>	635	78	142	151	1006	<i>B</i>
<i>p-wk30-s3</i>	695	239	43	27	1004	<i>A</i>

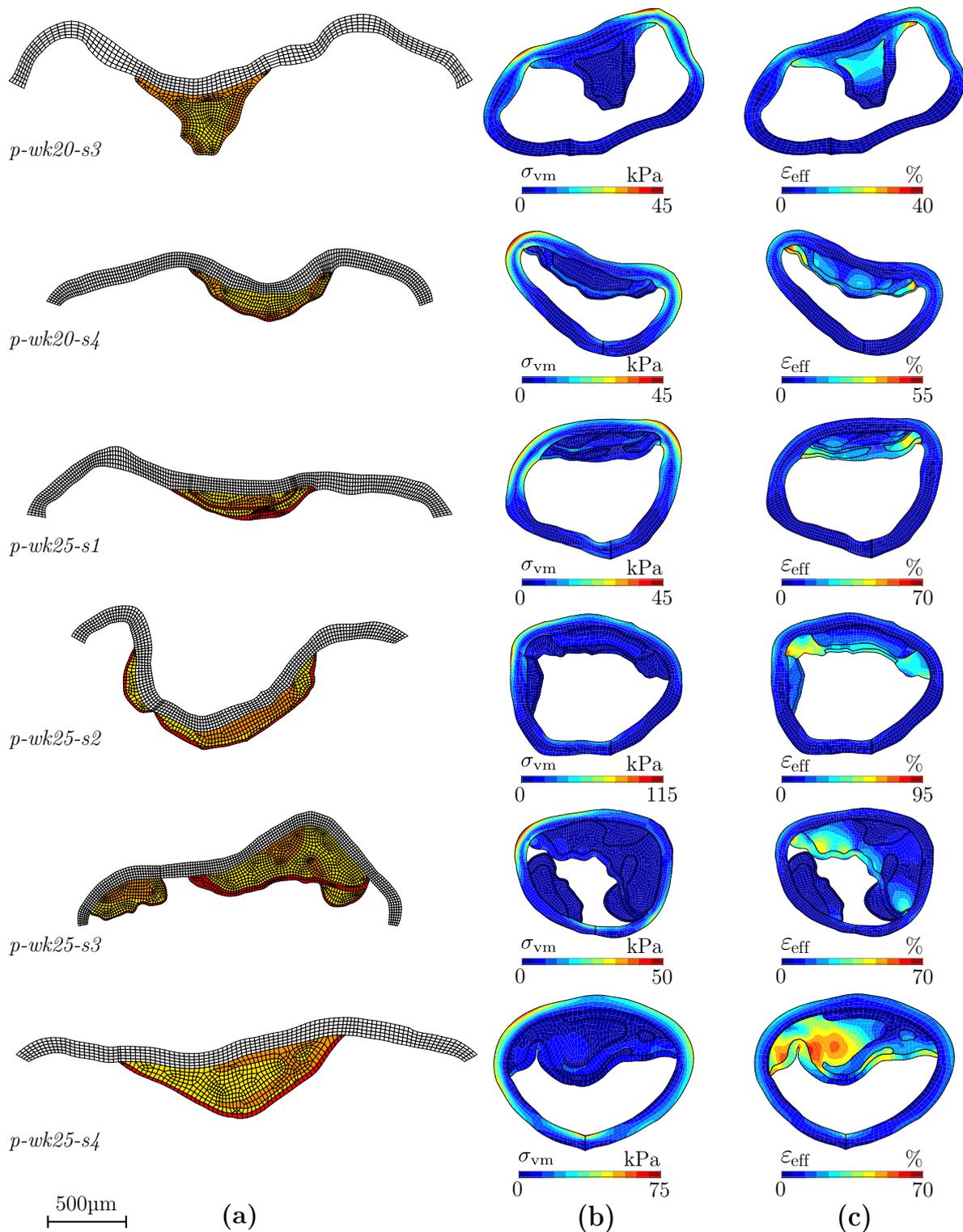


Figure 2.25. Exemples de reconstruction des contraintes et déformations résiduelles au seins d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 20 et 25 semaines. En partant de la géométrie ouverte, maillée de façon régulière, nous obtenons la géométrie fermée avec ses distributions de contraintes et de déformations résiduelles. (a) Géométries ouvertes. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (\square), le cœur nécrotique (\blacksquare), la fibrose hypocellulaire (\blacksquare) et les cellules musculaires lisses (\blacksquare). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises. (c) Distribution des déformations efficaces.

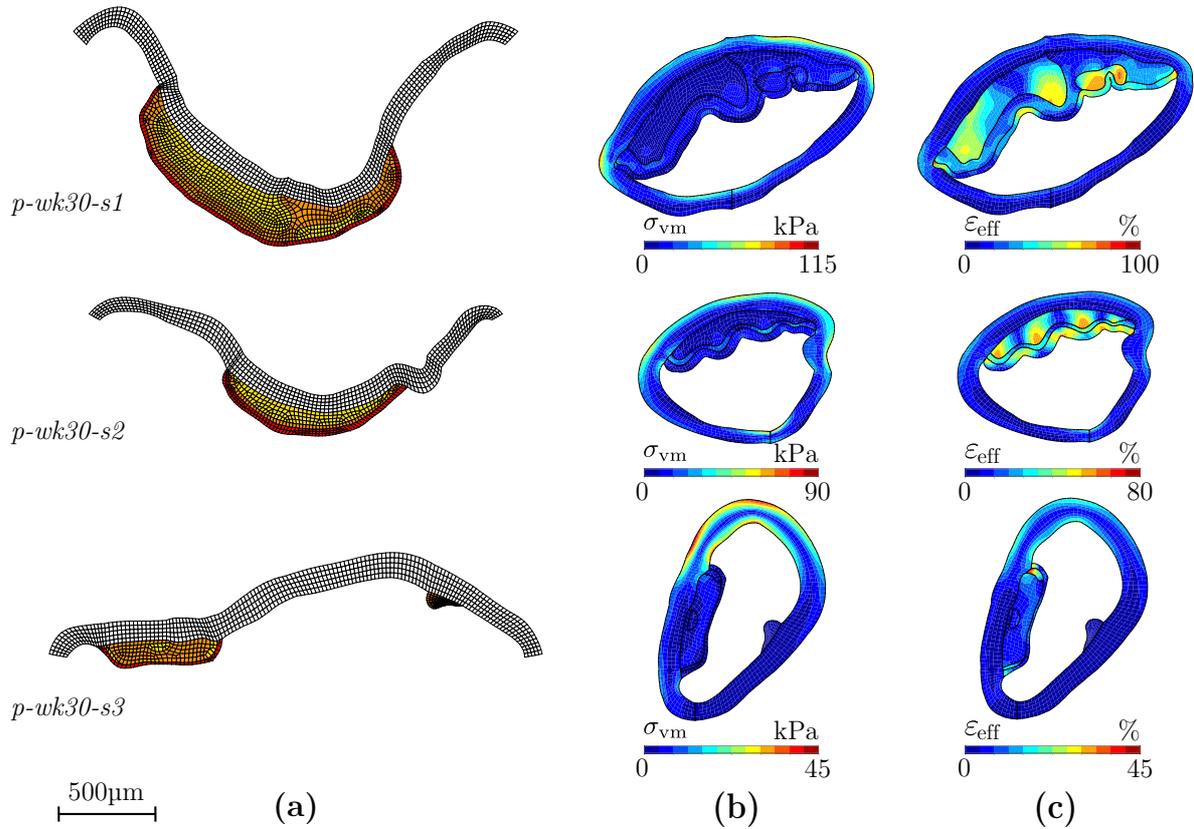


Figure 2.26. Exemples de reconstruction des contraintes et déformations résiduelles au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 30 semaines. En partant de la géométrie ouverte, maillée de façon régulière, nous obtenons la géométrie fermée avec ses distributions de contraintes et de déformations résiduelles. (a) Géométries ouvertes. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises. (c) Distribution des déformations efficaces.

saines du groupe contrôle. Les valeurs maximales sont obtenues au niveau des zones les plus courbées. Ces pics de contraintes se situent toujours dans la paroi et non dans la plaque. Les portions de paroi sans plaque se comportent comme les parois saines du groupe contrôle et l'on observe la même distribution de contraintes que pour les cas de contrôles (voir, e.g., le cas *p-wk25-s1* sur la figure 2.25). Par contre et à la différence du groupe contrôle, les distributions de contraintes équivalentes de Von Mises dans les parois en arrière des plaques sont beaucoup moins uniformes et donc beaucoup plus difficiles à prédire. Ceci est en partie dû aux géométries beaucoup moins régulières que celles du groupe contrôle.

En effet, s'il est intuitif que les lieux de plus forte contrainte soient associés aux lieux de plus forte déformation, comme pour les pics de contraintes sur la partie extérieure de la paroi (cas *p-wk20-s4* ou *p-wk25-s1*, Fig. 2.25 ou le cas *p-wk30-s3*, Fig. 2.25), le comportement très compliant du cœur nécrotique (en jaune sur les géométries ouvertes) peut fausser les intuitions. C'est notamment ce que l'on peut observer au niveau des points de flambement des cas *p-wk25-s4*, *p-wk30-s1* et *p-wk30-s2* sur la figure 2.26 qui ne se corrént pas avec un fort niveau de contraintes alors que ce sont des lieux de très

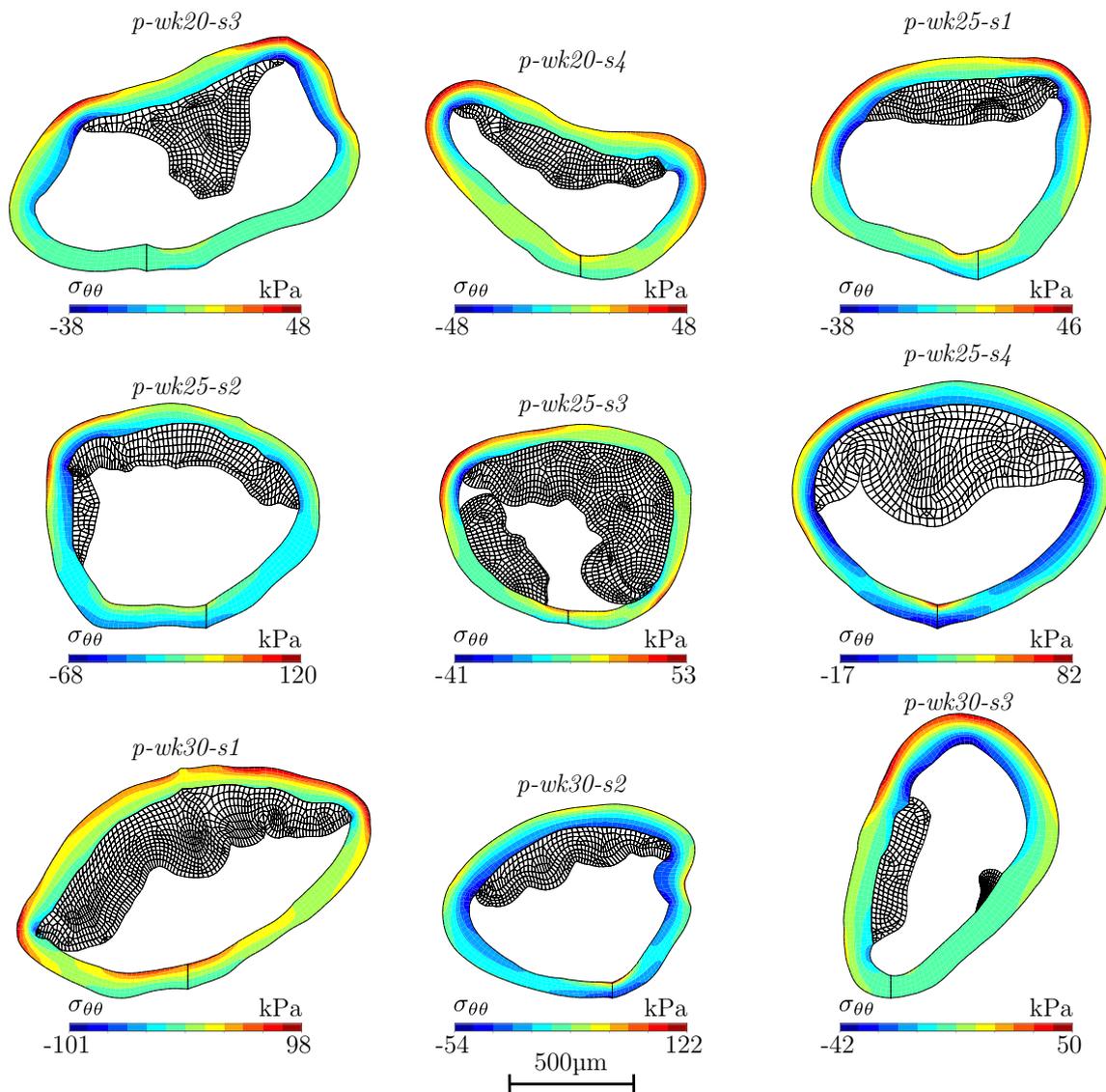


Figure 2.27. Distribution résiduelle des contraintes circonférentielles basée sur la définition locale de l'orientation E_{θ} au sein des plaques des souris du groupe pathologique âgées de 20, 25 et 30 semaines. Les distributions dans les plaques (\square) sont volontairement exclues.

fortes déformations (environ 80%). Il apparaît alors très clairement que tous les pics de déformation observés sont associés à la présence d'un cœur nécrotique.

Avant de nous focaliser sur l'étude des contraintes au niveau des plaques, examinons un instant la distribution des contraintes circonférentielles dans les parois artérielles. Ces dernières sont représentées figure 2.27. Commençons par préciser que les amplitudes des contraintes circonférentielles obtenues dans les parois artérielles du groupe pathologique sont bien supérieures à celles obtenues pour les parois des souris du groupe contrôle (comparez avec la Fig. 2.21). Comme on peut l'observer clairement pour les cas *p-wk20-s3*, *p-wk20-s4*, *p-wk25-s1* et *p-wk30-s1*, l'amplitude des contraintes est la plus prononcée au niveau des épaules de la plaque. Ces zones ne correspondent pas forcément aux zones

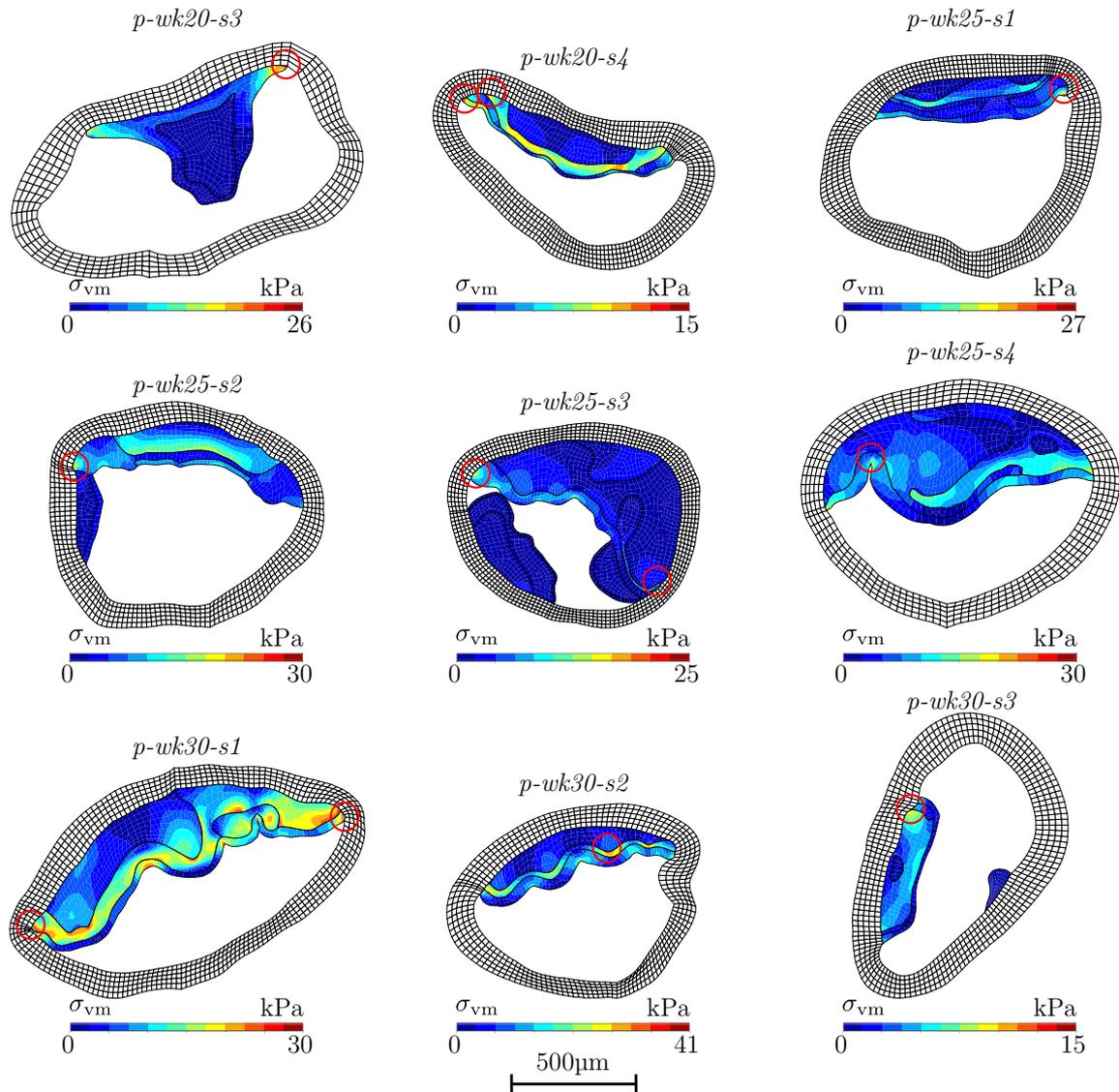


Figure 2.28. Distribution résiduelle des contraintes équivalentes de Von Mises au sein des plaques des souris du groupe pathologique âgées de 20, 25 et 30 semaines. Les distributions dans les parois artérielles (\square) sont volontairement exclues. Les pics de contraintes sont cerclés de rouge. Leurs valeurs sont celles du dernier niveau de l'échelle.

les plus courbées (voir, e.g., le cas *p-wk20-s3* ou *p-wk25-s1*, Fig. 2.27). Inversement, les zones les moins sollicitées semblent être derrière la plaque (cf. les cas de la première ligne de la figure 2.27). Les plaques ont donc nécessairement des effets sur l'état de contraintes des parois. Toutefois, les cas *p-wk25-s4* et *p-wk30-s2*, tous deux constitués d'une importante zone lipidique, semblent indiquer le contraire avec des distributions de contraintes circonférentielles très similaires à celles des anneaux sains. Ce résultat motive donc naturellement une étude plus détaillée des contraintes résiduelles obtenues dans les plaques. Les distributions de contraintes équivalentes de Von Mises dans les plaques, en excluant de la représentation les parois artérielles, sont données figure 2.28.

Commençons par remarquer que les valeurs maximales de contraintes résiduelles équivalentes de Von Mises au sein des plaques sont très faibles par rapport à ce qui peut être observé dans les parois. Pour l'ensemble des cas étudiés, les pics de contraintes sont compris entre 15 et 30kPa. Mis à part les cas *p-wk25-s4* et *p-wk30-s2* avec de larges cœurs nécrotiques, ces pics de contraintes sont localisés au niveau des épaules de la plaque (c.f. zones cerclées de rouge, Fig. 2.28). Hormis ces pics, les niveaux de contraintes observés dans toutes les plaques étudiées sont globalement inférieurs à 15kPa. Ce résultat pour le moins inattendu tend à montrer que, contrairement à la paroi artérielle, les plaques de souris n'ont pas ou très peu de contraintes résiduelles. Les plaques de souris se développeraient donc sans conséquences sur la paroi artérielle. C'est ce qui pourrait expliquer la très faible différence des niveaux de contraintes en arrière des plaques et sur le reste de la paroi. Quoi qu'il en soit, c'est le premier résultat fort et original de cette étude.

2.4.2.2 Contraintes et déformations physiologiques

Suite à la reconstruction des états résiduels, nous avons simulé l'application d'une pression intérieure correspondant aux pressions sanguines physiologiques observées chez notre modèle de souris (Custodis et al., 2008). Nous avons ainsi obtenu la géométrie des artères avec plaques en conditions physiologiques. Des exemples de géométries pour les états diastoliques et systoliques simulés sont donnés figure 2.29. À la lecture de ces résultats, le premier constat concerne le diamètre relativement important de l'artère du cas *p-wk30-s1* par rapport aux deux autres cas présentés. Le second point que nous remarquons est la surface relativement faible des plaques par rapport à celle des lumières, confirmées par des mesures morphologiques sur le modèle numérique (Tab. 2.5). Le cas *p-wk25-s3*, avec une plaque massive occultant la quasie-totalité de la lumière du vaisseau

Tableau 2.5. Données géométriques et index morphologique de sténose des artères avec plaque des animaux apoE^{-/-} en conditions physiologiques. Les états diastoliques et systoliques ont été respectivement obtenus avec une pression sanguine de 11.1 et de 14.5kPa.

	Géométrie		Diastole		Systole		Écart	
	S_{plaque}	S_{paroi}	S_{lum}	Sten%	S_{lum}	Sten%	ΔS_{lum}	ΔSten
<i>p-wk20-s3</i>	0.168	0.338	1.282	11.57	1.696	9.01	32.36	-22.14
<i>p-wk20-s4</i>	0.113	0.266	0.612	15.60	0.767	12.83	25.45	-17.73
<i>p-wk25-s1</i>	0.110	0.296	0.763	12.58	0.964	10.23	26.35	-18.73
<i>p-wk25-s2</i>	0.168	0.273	0.712	19.12	0.906	15.65	27.40	-18.16
<i>p-wk25-s3</i>	0.365	0.210	0.419	46.53	0.597	37.90	42.56	-18.54
<i>p-wk25-s4</i>	0.325	0.303	0.632	33.97	0.841	27.89	32.94	-17.90
<i>p-wk30-s1</i>	0.324	0.308	0.944	25.54	1.241	20.69	31.44	-19.01
<i>p-wk30-s2</i>	0.112	0.234	0.519	17.81	0.648	14.78	24.89	-17.00
<i>p-wk30-s3</i>	0.079	0.326	0.611	11.51	0.731	9.80	19.68	-14.81
Moyenne	0.196	0.284	0.722	21.58	0.933	17.64	29.23	-18.23
StDev	0.1108	0.0423	0.2573	11.89	0.3445	9.69	6.54	1.93

Surfaces de la plaque (S_{plaque}), de la paroi artérielle (S_{paroi}) et de la lumière (S_{lum}) exprimées en mm². Index morphologique : Pourcentage de Sténose du vaisseau $\text{Sten}\% = 100 S_{\text{plaque}} / (S_{\text{plaque}} + S_{\text{paroi}} + S_{\text{lum}})$. Écarts en pourcentages évalués par rapport à la diastole. StDev : déviation standard.



Figure 2.29. Comparaison des géométries diastoliques et systoliques simulées pour trois artères de souris apoE^{-/-}, âgées respectivement de 20, 25 et 30 semaines. L'état diastolique est simulé avec une pression intérieure de 11.1kPa et l'état systolique avec une pression de 14.5kPa. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■).

à l'état non pressurisé, en atteste (comparez avec la figure 2.28). Assez logiquement, ce résultat se retrouve au niveau de l'index morphologique associé à la sténose, évalué à 45% à l'état diastolique et 37% à l'état systolique (Tab. 2.5). Ce constat nous amène naturellement à remarquer la faible différence que l'on peut observer entre les géométries pressurisées aux deux états extrêmes du cycle cardiaque pour tous les anneaux. Malgré tout, la variation d'aire de la lumière entre la diastole et la systole est d'environ 30% (Tab. 2.5). Toutefois, la lumière des anneaux pressurisés reste relativement importante avec une valeur moyenne pour les neuf cas traités de l'ordre de $0.8 \pm 0.3 \text{mm}^2$ (Tab. 2.5). Par conséquent, le pourcentage de sténose calculé est relativement faible : environ 20%.

Ce constat nous amène donc à analyser les cartographies de répartition des contraintes et déformations en conditions physiologiques, données par les figures 2.30 et 2.31. Commençons par noter le changement d'échelle des valeurs de contraintes et de déformations entre l'état résiduel et l'état systolique. L'amplitude des contraintes équivalentes de Von Mises est comprise entre 300 et 400kPa alors qu'elle était de l'ordre de la centaine, voire moins, pour l'état résiduel (comparez les figures 2.25 et 2.25 avec les figures 2.30 et 2.31). Cette amplitude est bien supérieure à celle observée pour les animaux du groupe contrôle (environ 250kPa, Fig. 2.22). Les zones qui avaient le plus de contraintes résiduelles n'apparaissent pas comme les plus contraintes. À l'état résiduel et comparativement aux épaules des plaques, l'arrière de la plaque était une zone plutôt faiblement contrainte. Pour les cas *p-wk20-s4*, *p-wk25-s1*, *p-wk25-s2*, *p-wk25-s3* et *p-wk30-s1*, les valeurs maximales ont été observées derrière les plaques (Fig. 2.30 et 2.30). La principale contribution de ces niveaux de contraintes équivalentes est circonférentielle. Ce constat se vérifie bien avec l'analyse de la distribution de contraintes circonférentielles, représentées figure 2.32 ; mais nous y reviendrons peu après. Comme indiqué par les zooms effectués au niveau des plaques, l'amplitude des contraintes au niveau de ces dernières est très faible. Pour la représentation de ces zooms nous avons choisi une échelle entre 0 et 25kPa et volontairement focalisé notre attention au niveau de la chape fibreuse, i.e la zone de fibrose

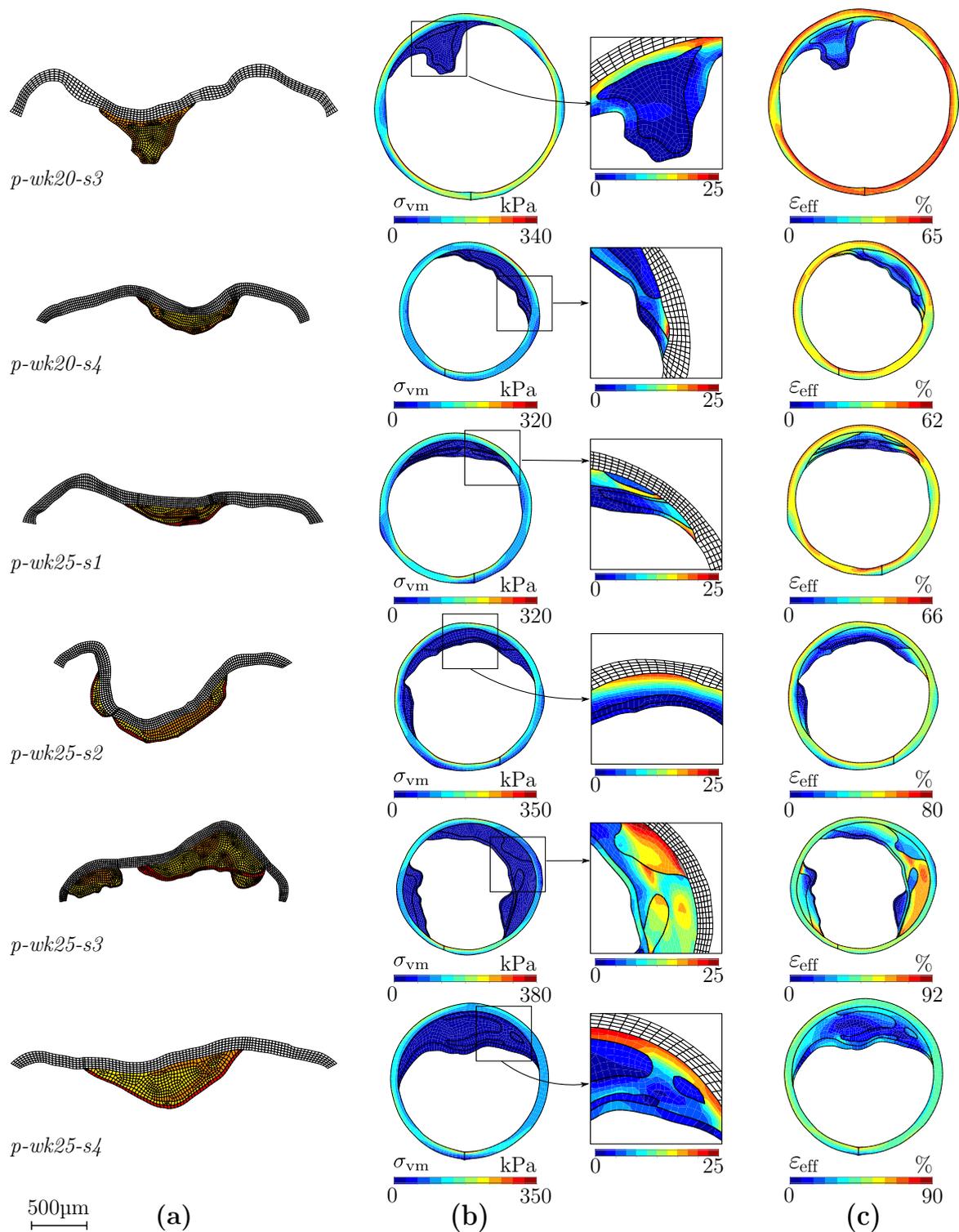


Figure 2.30. Exemples de simulations des conditions physiologiques systoliques en tenant compte de la reconstruction de l'état résiduel au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 20 et 25 semaines. Après fermeture, une pression interne de 14.5kPa, correspondant à la pression systolique, est imposée. On obtient ainsi une estimation de la distribution des contraintes et des déformations physiologiques. **(a)** Géométries ouvertes. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (\square), le cœur nécrotique (\blacksquare), la fibrose hypodermique (\blacksquare) et les cellules musculaires lisses (\blacksquare). **(b)** Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises et zoom au niveau des plaques. **(c)** Distribution des déformations efficaces.

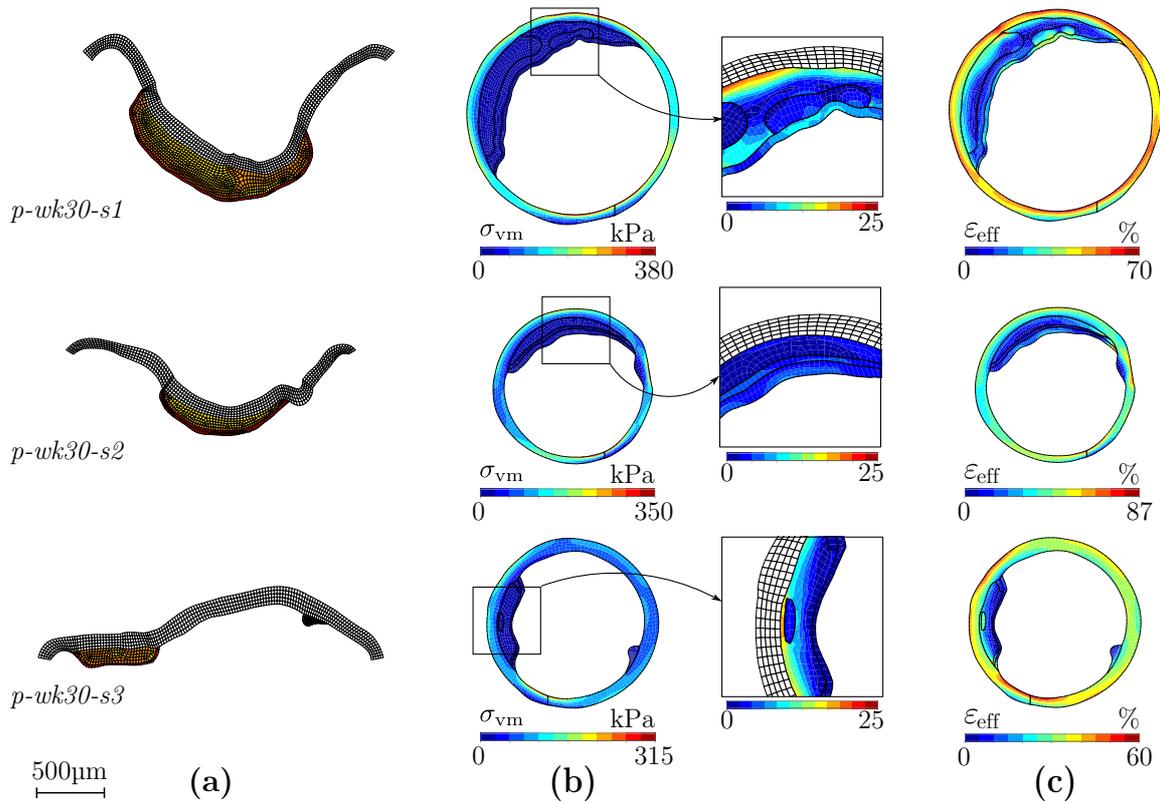


Figure 2.31. Exemples de simulations des conditions physiologiques systoliques en tenant compte de la reconstruction de l'état résiduel au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 30 semaines. Après fermeture, une pression interne de 14.5kPa, correspondant à la pression systolique, est imposée. On obtient ainsi une estimation de la distribution des contraintes et des déformations physiologiques. (a) Géométries ouvertes. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises et zoom au niveau des plaques. (c) Distribution des déformations efficaces.

du côté de la lumière, entourée d'un cœur lipidique, la plus fine. Aucun pic de contrainte n'a été observé au niveau des chapes. Par contre, la partie des plaques attenante aux parois artérielles arbore souvent un « pic de contrainte », comme les cas *p-wk25-s3* et *p-wk25-s4* de la figure 2.30, le cas *p-wk30-s1* ou plus discrètement le cas *p-wk30-s3* de la figure 2.31.

Concernant les cartographies de déformations, les résultats sont plus surprenants. L'amplitude des déformations efficaces est comprise entre 0 et 85-90%. Les pics de déformations se situent au niveau des épaules des plaques : c'est particulièrement visible dans l'épaule droite de la plaque du cas *p-wk25-s1* de la figure 2.30. Globalement, et mis à part le cas *p-wk25-s3* doté d'un important cœur lipidique circonscrit par une fine couche de fibrose cellulaire, les valeurs de déformation dans les plaques sont relativement faibles et n'excèdent pas 60%. Il est de plus intéressant de remarquer que les pics de déformations résiduelles observés pour les cas *p-wk30-s1* et *p-wk30-s2*, respectivement 85 et 80%, disparaissent complètement (comparez les figures 2.25 et 2.30).

L'analyse des distributions de contraintes circonférentielles dans les parois artérielles, données figure 2.27, révèle des zones particulièrement en extension derrière les plaques. Si

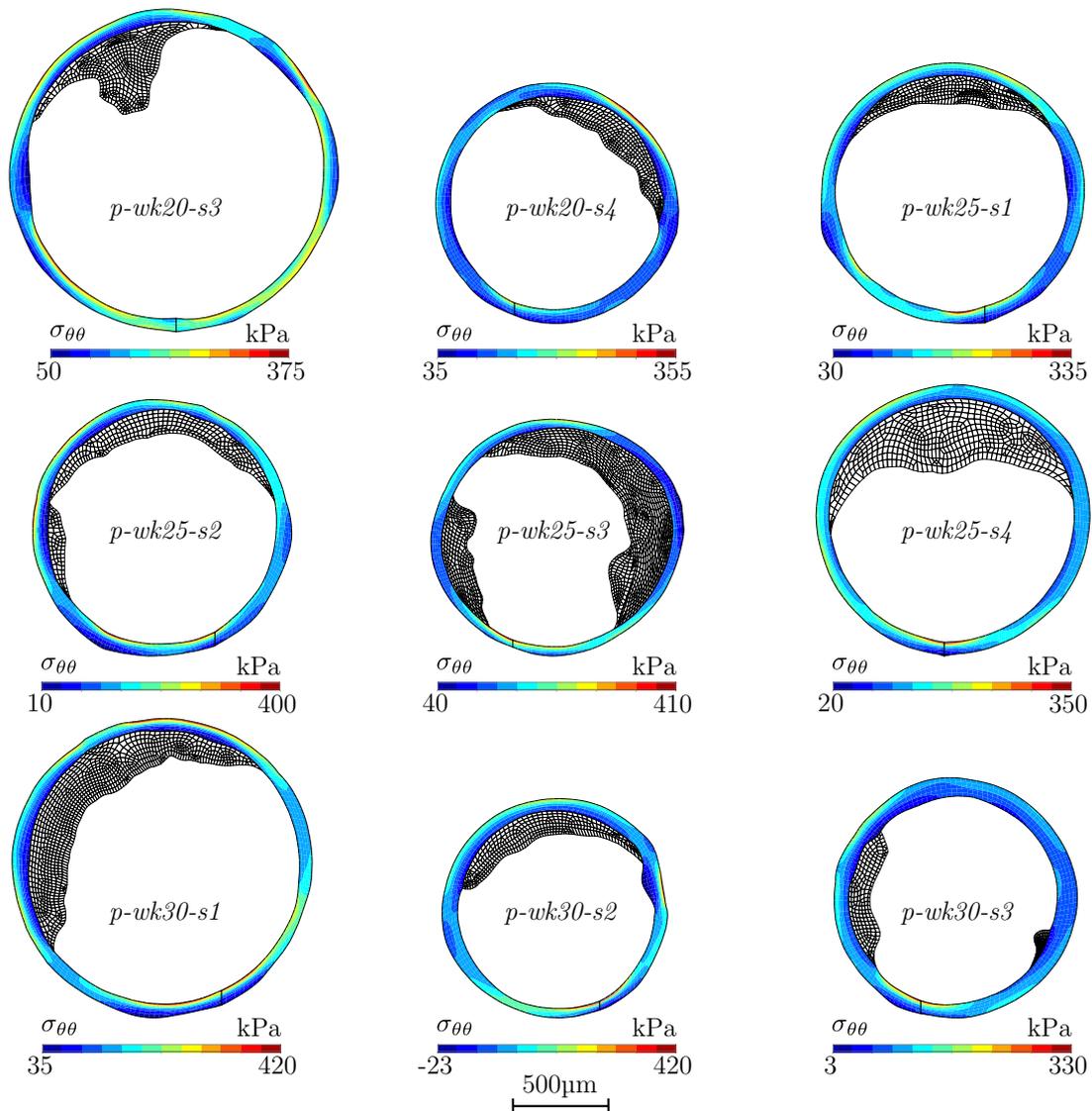


Figure 2.32. Distribution physiologique systolique des contraintes circonférentielles basée sur la définition locale de l'orientation \mathbf{E}_Θ au sein des plaques des souris du groupe pathologique âgées de 20, 25 et 30 semaines. Les distributions dans les plaques (\square) sont volontairement exclues.

le cas $p-wk20-s4$ en est l'exemple parfait, il est possible d'identifier cette zone pour tous les cas sauf le $p-wk25-s3$ (Fig. 2.32). Les niveaux de contraintes circonférentielles atteints sont de l'ordre de 400kPa. Ces valeurs sont plus importantes de 50% que celle observées pour les anneaux des animaux du groupe contrôle (comparez avec la figure 2.22b). Cette différence témoigne de l'influence des plaques sur le comportement des parois artérielles. Ce sont les seules modifications particulièrement visibles au niveau de la paroi. Avant de poursuivre, notons que des valeurs très importantes ont été observées au niveau des segments raboutés. C'était aussi le cas pour une majorité des cas sains pour lesquels ces niveaux étaient associés à une fine épaisseur de paroi (Fig. 2.22b). C'est aussi ce que nous retrouvons pour les anneaux des animaux $\text{apoE}^{-/-}$.

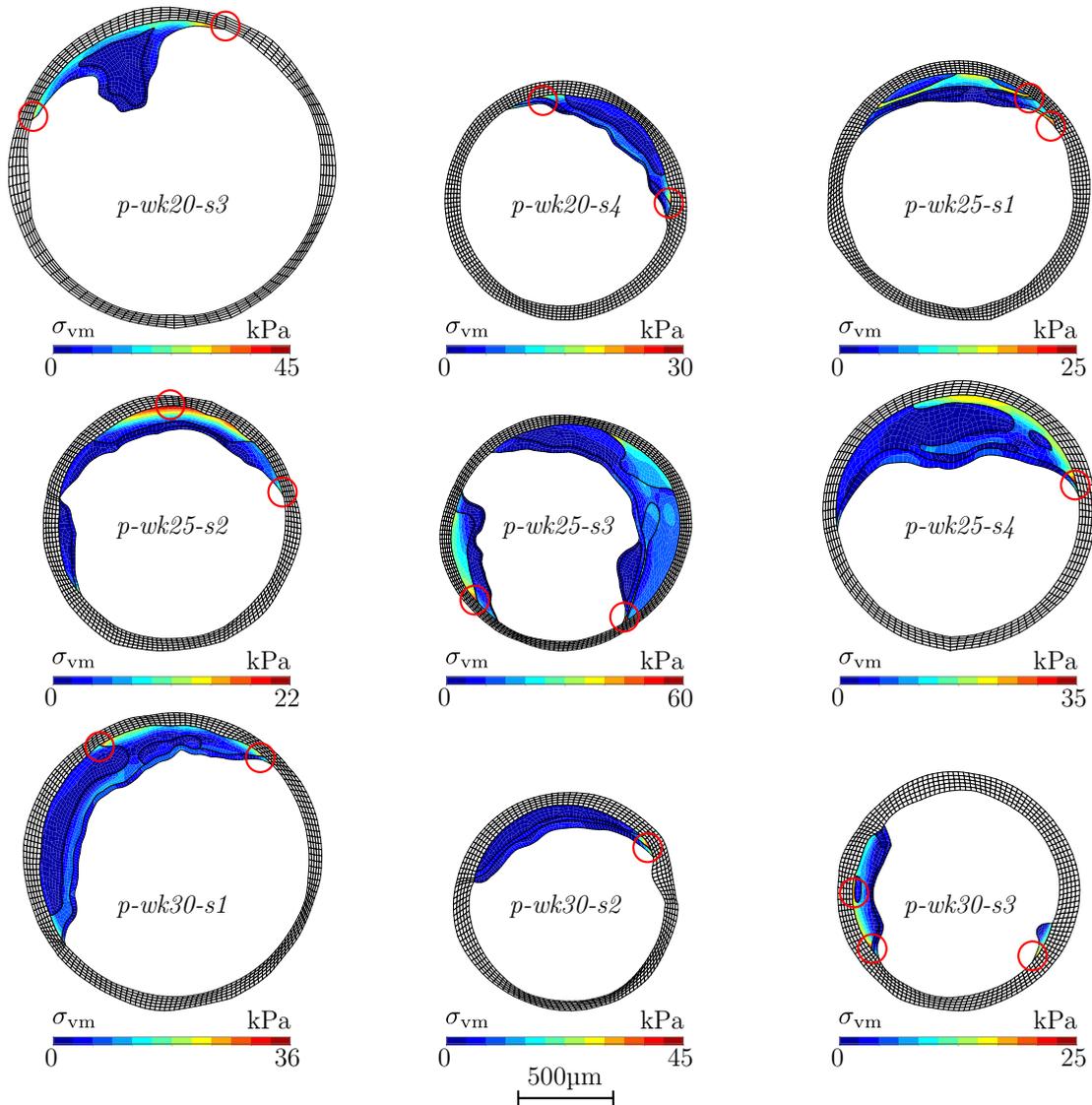


Figure 2.33. Distribution physiologique systolique des contraintes équivalentes de Von Mises au sein des plaques des souris du groupe pathologique âgées de 20, 25 et 30 semaines. Les distributions dans les parois artérielles (\square) sont volontairement exclues. Les pics de contraintes sont cerclés de rouge. Leurs valeurs sont celles du dernier niveau de l'échelle.

Enfin, nous nous focalisons plus particulièrement sur les niveaux de contraintes observés dans les plaques, représentés figure 2.33. Commençons par remarquer que, pour toutes les plaques, le niveau de contraintes équivalentes de Von Mises est très faible et inférieur à 60kPa. Les pics de contraintes observés se situent au niveau des épaules des plaques (zones cerclées de rouge sur la figure 2.33). Nous n'avons pas observé de pic au niveau des chapes fibreuses. Par contre, des pics au niveau des parties arrières des plaques ont été constatés pour trois cas (cf. cas *p-wk25-s2*, *p-wk30-s1* et *p-wk30-s3*, Fig. 2.33). Hormis la présence de ces pics, le niveau des contraintes est très faible et de l'ordre de la dizaine de kPa. C'est le résultat fort et original de cette étude.



Figure 2.34. Comparaison de la distribution des contraintes systoliques estimée sans et avec reconstruction de l'état résiduel au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 20 et 25 semaines. (a) Géométries fermées des parois artérielles supposées libres de contraintes : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■); (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises pour le cas simplement pressurisé; (c) Focalisation sur les plaques. (d) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises pour le cas reconstruit; (e) Focalisation sur les plaques.

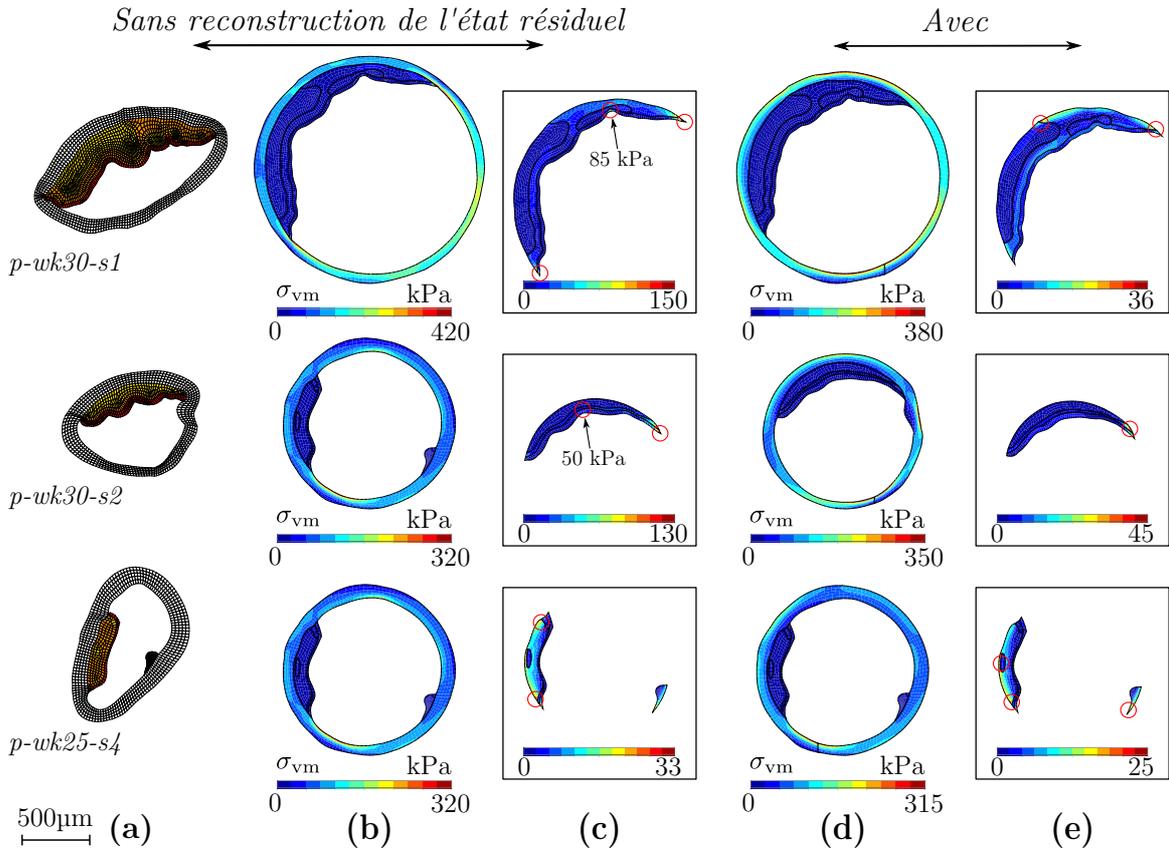


Figure 2.35. Comparaison de la distribution des contraintes systoliques estimée sans et avec reconstruction de l'état résiduel au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 30 semaines. (a) Géométries fermées des parois artérielles supposées libres de contraintes : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■); (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises pour le cas simplement pressurisé; (c) Focalisation sur les plaques. (d) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises pour le cas reconstruit; (e) Focalisation sur les plaques.

2.4.2.3 Influence physiologique des contraintes résiduelles

Si cette étude de modélisation a permis de faire émerger les états de contraintes et déformations résiduelles au sein des plaques de souris, nous avons aussi mesuré leur impact en comparant ces résultats avec les mêmes simulations mais sans tenir compte des contraintes résiduelles. Pour ce faire nous avons démarré nos simulations d'une géométrie fermée supposée libre de contraintes et avons simplement imposé une pression interne.

Comme on peut le voir sur les figures 2.34 et 2.35, la prise en compte de l'état résiduel ne change fondamentalement ni la morphologie, ni l'amplitude des contraintes observées, tout au moins à l'échelle de l'artère. On notera tout de même des diamètres physiologiques trouvés plus grands sans la prise en compte de l'état résiduel pour les cas *p-wk20-s4*, *p-wk25-s4* et *p-wk30-s1*. Les distributions de contraintes dans les parois sont elles aussi différentes. Les états d'extension apparaissant derrière la plaque après reconstruction de l'état résiduel disparaissent complètement lorsque ce dernier n'est pas considéré. Par contre, des pics de contraintes sont observés dans les parois au niveaux des épaules des plaques pour tous les cas non reconstruit. Ce n'était pas le cas pour l'état de contrainte

dans les parois en tenant compte des contraintes résiduelles. Par ailleurs, l'amplitude des contraintes équivalentes de Von Mises observée dans les plaques est systématiquement plus faible lorsque l'on tient compte de l'état résiduel. Si c'est vrai pour les pics de contraintes observés aux épaules (zones cerclées de rouge sur les figures 2.34c et 2.35c), cela l'est aussi pour le niveau de contraintes global observé dans les plaques. C'est le résultat majeur de cette comparaison. En effet, lorsque les anneaux sont simplement pressurisés, il apparaît au niveau des chapes fibreuses des pics de contraintes. Les valeurs de ces pics sont indiquées sur les figures 2.34c et 2.35c. Ces pics n'existent pas lorsque l'état résiduel est pris en compte (Fig. 2.34e et Fig. 2.35e). À elles seules, ces différences observées au niveau des contraintes dans les plaques justifient l'étude de reconstruction menée pour les artères des souris *apoE^{-/-}*.

2.4.3 Corrélations biologie-mécanique

Lors de cette étude, nous avons cherché une corrélation entre l'état mécanique et l'infiltration des macrophages, supposés déterminants dans le développement des plaques. Pour ce faire, les plaques ont été découpées en cinq zones : les deux épaules encadrant une portion néo-intimale à l'interface entre la plaque et la lumière du vaisseau, le centre de la plaque et l'arrière de la plaque. Les infiltrations de macrophages ont été comparées aux contraintes et déformations équivalentes de Von Mises moyennes physiologiques et à leurs variations entre les pressions diastoliques et systoliques au cours du cycle cardiaque. Le coefficient de corrélation de produit-moment de Pearson a été utilisé. Nous avons considéré trois scénarios différents pour étudier les possibles corrélations : chaque zone vue de façon indépendante, la somme des zones ou un point de vue global en considérant la totalité de la lésion et l'infiltration moyenne des macrophages. Comme indiqué par les résultats donnés dans le tableau 2.6, aucune corrélation significative n'a été trouvée. Par conséquent, la répartition des contraintes et déformations au sein des plaques de souris *apoE^{-/-}* n'est pas corrélée à l'intensité du phénomène inflammatoire mesurée par la densité de macrophages.

Tableau 2.6. Coefficient de corrélation de produit-moment de Pearson entre l'infiltration des macrophages au sein des lésions athérosclérotiques des souris *apoE^{-/-}* et (a) les contraintes équivalentes de Von Mises moyennes, (b) les déformations équivalentes de Von Mises moyennes et (c) les variations moyennes d'amplitude des déformations équivalentes au cours du cycle cardiaque.

<i>Zone de la lésion</i>	(a) Mac vs. σ_{vm}	(b) Mac vs. ε_{vm}	(c) Mac vs. $\Delta\varepsilon_{vm}$
Épaules	-0.497 (0.171)	-0.216 (0.574)	-0.477 (0.194)
Avant	-0.348 (0.360)	-0.213 (0.578)	0.287 (0.456)
Centre	-0.030 (0.945)	-0.308 (0.417)	-0.276 (0.472)
Arrière	0.146 (0.707)	-0.244 (0.534)	0.419 (0.261)
Lésion totale	-0.270 (0.111)	-0.219 (0.196)	-0.170 (0.321)
Moyenne	0.330 (0.386)	0.280 (0.465)	0.527 (0.145)

La valeur p est indiquée entre parenthèses.

2.5 Discussion

La rupture des plaques vulnérables coronariennes et les thromboses qui s'en suivent représentent les principales causes des événements coronariens, responsables de la majorité des décès imputés aux maladies cardiovasculaires (American Heart Association, 2010; OMS, 2009). En utilisant un modèle mécanique utilisant la méthode des éléments finis, Richardson et al. (1989) ont été les premiers à suggérer l'importance potentielle des contraintes mécaniques dans le processus de rupture de plaque. Ils ont en particulier montré l'influence des cœurs lipidiques et nécrotiques sur les concentrations de contraintes dans les chapes fibreuses. Peu après, Loree et al. (1992) ont établi le lien entre la diminution de l'épaisseur de la chape fibreuse et l'augmentation des contraintes circonférentielles et Cheng et al. (1993) ont montré que les contraintes mécaniques étaient significativement plus importante pour les plaques instables que pour les plaques stables. Ces derniers auteurs ont aussi montré que 58% des sites de rupture observés se situaient en des lieux de pics de contraintes et quantifié le seuil de rupture de 83% de ces plaques à 300kPa. Toutes ces études ont de plus montré l'importance de la composition des plaques dans la détermination des contraintes. L'influence des différents critères morphologiques des plaques sur leur vulnérabilité ont été formalisés par Ohayon et al. (2008). De plus, Ohayon et al. (2007) ont récemment suggéré l'importance de la prise en compte des contraintes résiduelles dans la détermination des contraintes au sein de la chape fibreuse. Ces auteurs ont en particulier montré que négliger cet état résiduel peut potentiellement conduire à une sur-estimation des contraintes dans les lésions athérosclérotiques.

Par ailleurs, la compréhension des processus biologiques impliqués dans l'athérogenèse a été considérablement clarifiée depuis une vingtaine d'année par l'utilisation de modèles animaux comme les souris déficientes en apolipoprotéine E (apoE^{-/-}) (Desai et al., 2008; Lusis, 2000; Plump et al., 1992; Steinberg, 2002; Tamminen et al., 1999). Les morphologies des lésions développées sont différentes de celles observées chez l'homme et les plaques de souris ne rompent qu'en des lieux très spécifiques, comme l'artère artère brachio-céphalique (Johnson et Jackson, 2001). Cette absence de rupture des modèles animaux est à l'origine d'une polémique sur la validité de ces modèles qui n'a toujours pas été résolue (Falk et al., 2007; Pendse et al., 2009; Schwartz et al., 2007; Tennent et al., 2008). Les seules études de répartition des contraintes au sein des plaques de souris apoE^{-/-} ont été réalisées par Vengrenyuk et al. (2010). Ces auteurs ont en particulier montré l'existence de pics de contraintes au niveau des chapes fibreuses d'animaux apoE^{-/-} tant pour des anneaux d'arche aortique que pour des anneaux d'artère brachio-céphalique. Pour leur étude, ces auteurs ont modélisé le comportement des différents constituants avec des données rhéologiques humaines (Lee et al., 1991; Loree et al., 1994, 1992) et n'ont pas pris en compte l'état de contraintes résiduelles.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude. Les résultats obtenus au cours de cette étude pluridisciplinaire indiquent que la morphologie des plaques d'athérome de souris apoE^{-/-} et les propriétés physiques de leurs constituants diffèrent significativement de celles observées chez l'homme, avec un développement directement dans la lumière du vaisseau et une élasticité des matériaux plus élevée. De façon originale, nous avons réussi à quantifier les distributions spatiales des contraintes résiduelles au sein de l'aorte de souris saine et pathologique et cela durant toute l'évolution de la ma-

ladié. L'analyse des distributions de contraintes et déformations résiduelles indique que, contrairement à l'homme, les lésions athérosclérotiques des souris apoE^{-/-} sont soumises à de très faibles contraintes. En raison de la faible amplitude de ces contraintes, aucune corrélation significative n'a pu être mise en évidence entre ces dernières et la localisation des macrophages. En raison de la faible amplitude des contraintes appliquées aux lésions, ces résultats permettent d'expliquer l'absence de rupture des plaques d'athérome aortiques chez la souris apo^{-/-}, qui constitue le modèle expérimental le plus utilisé pour la mise en évidence des phénomènes biologiques participant à l'athérogenèse.

2.5.1 Développement des plaques

Des souris apoE^{-/-} âgées de 7 à 30 semaines ainsi que des animaux contrôles ont été utilisés. Les souris femelles apoE^{-/-} ont été nourries avec un régime hypercholéstrolémiant à partir de l'âge de 5 semaines. Des lésions athérosclérotiques recouvrant la totalité de la surface de la petite courbure étaient visibles pour tous les animaux du groupe pathologique à partir de l'âge de 20 semaines. Des développements de telles lésions ont été obtenus pour des souris mâles apoE^{-/-} plus jeunes par Nakashima et al. (1994). Les tailles des lésions observées dans cette étude sont en accord avec l'étude de Coleman et al. (2006) sur des souris apoE^{-/-} mâles et femelles. Le peu de différences observées entre les lésions des animaux de 20, 25 et 30 semaines a déjà été rapporté et peut être attribué au faible échantillon d'animaux et la variabilité intrinsèque des lésions (Nakashima et al., 1994; Plump et al., 1992).

2.5.1.1 Biologie de l'athérogenèse

La caractérisation biologique des plaques d'athérome aortiques a été réalisée sur des sections aortiques adjacentes par une coloration histologique trichrome hématoxyline, érythrosine, safran pour la coloration des noyaux, du cytoplasme, et de la fibrose, respectivement, ainsi que par des colorations de Von Gieson (lames élastiques) et de von Kossa (précipités calciques). La présence et la répartition des cellules musculaires lisses, des macrophages, et des cellules endothéliales ont également été étudiées par immunohistochimie. Le spectre quasiment complet des lésions d'athérosclérose a été observé pour les animaux apoE^{-/-}. De nombreuses cellules musculaires lisses ont émigré de la media et ont colonisé la zone avant de la plaque. Si le changement phénotypique de ces dernières n'a pas été spécifiquement caractérisé lors de cette étude, il est possible de le supposer fortement à partir de la production de fibrose jouxtant les cellules musculaires lisses au sein des plaques et révélée par les colorations HES. L'étude de Seimon et al. (2009) avait d'ailleurs permis de montrer que les plaques de souris apoE^{-/-} sont constituées à 31% de collagène. Nous n'avons pas observé la présence de réelle chape fibreuse comme on peut le voir sur les plaques humaines. Santelices et al. (2008) avaient fait le même constat. Par contre, Rosenfeld et al. (2000) avaient noté une existence fragmentée de cette chape fibreuse pour l'artère, manquant en de nombreux endroits et même une disparition complète de cette chape pour les animaux âgés de 60 semaines. L'épaisseur de la chape fibreuse a été évaluée à $\sim 90\mu\text{m}$ (Seimon et al., 2009).

Par ailleurs, nous n'avons pas constaté la présence de réels cœurs nécrotiques. Les zones caractérisées comme riches en lipides se limitent à des amas de cellules spumeuses et des accumulations de lipides extra-cellulaires sous forme de cristal. Ces observations sont en accord avec la plupart des études (Coleman et al., 2006; Rosenfeld et al., 2000; Tennent et al., 2008) sur ce modèle. La présence de nombreux macrophages au sein de la plaque pourrait expliquer ce point. C'est en tout cas ce qui est suggéré par l'étude de Thorp et al. (2009) montrant l'augmentation du processus apoptotique des macrophages spumeux et la formation de zones nécrotiques lorsque les souris apoE^{-/-} sont déficientes en Bcl-2. C'est ce qui est aussi montré par l'étude de Seimon et al. (2009) avec des souris apoE^{-/-} déficientes en p38 α MAPK. La présence massive de macrophages au sein des plaques de souris semble donc être un élément clé. En effet, il est maintenant bien établi que la densité de macrophages au sein des plaques est un bon indicateur de leur stabilité (Clarke et Bennett, 2009; Cullen et al., 2005; Tabas, 2009). Ces derniers phagocytent les résidus apoptotiques, participent à l'épuration progressive des lipides et évitent ainsi d'éventuels processus de nécrose (Tabas, 2005), mais produisent aussi du collagène et des inhibiteurs de MMP ayant indéniablement un rôle stabilisateur des lésions (Cullen et al., 2005; Hansson, 2005).

À cette abondance de macrophages observée, nous devons ajouter que les colorations de von Kossa effectuées lors de cette étude n'ont pas révélé de calcifications. Ce résultat est en accord avec l'étude de Tennent et al. (2008) sur les sinus aortiques de souris de 77 semaines ou avec l'étude de Zeadin et al. (2009) sur la base aortique; mais en contradiction avec la récente étude de Hofmann Bowman et al. (2011) révélant des calcifications des arches aortiques pour des animaux plus âgés (\sim 45 semaines) ou les récentes observations de Yao et al. (2010) montrant une calcification importante derrière les plaques des sinus aortiques de souris apoE^{-/-} mâles et femelles. Par ailleurs, mais cette fois sur une plaque de carotide de souris apoE^{-/-}, Debernardi et al. (2010) ont montré la présence de quelques micro-calcifications à partir de la quantification du rayonnement X émis par suite de bombardement de protons et permettant de détecter des traces d'éléments. Notez que la présence de nodules calciques au sein des plaques est considérée comme un indicateur de vulnérabilité (Virmani et al., 2006). Leur absence au sein des plaques étudiées indique au moins l'absence de ce facteur d'instabilité.

Nous n'avons pas, non plus, observé la formation de néo-vaisseaux associée au processus d'angiogénèse. Moulton et al. (1999) ont obtenu des résultats similaires avec des épaisseurs de lésions comprises entre 100 et 250 μ m comme dans notre étude. Toutefois et comme rapporté par la récente étude de Tanaka et al. (2011) sur le même modèle de souris, le processus de néo-angiogénèse peut être stimulé par l'injection dans l'adventice de facteur de croissance basique de fibroblaste (bFGf). Ces auteurs ont en particulier montré que le développement du vasa-vasorum accélère la progression des plaques de souris apoE^{-/-} mâles. Notre modèle expérimental en est exempt.

En résumé, les plaques développées par notre modèle de souris apoE^{-/-} n'ont manifestement pas tout le spectre des lésions observées chez l'homme. De plus, notre étude biologique n'a rien apporté de nouveau sur la compréhension des processus biologiques; mais là n'était pas sa vocation. Nous souhaitions avoir un modèle expérimental représentatif des premiers stades de développement de l'athérosclérose et c'est ce que nous avons obtenu : les lésions observées sont en accord avec les descriptions biologiques actuelles

de l'athérogenèse (Hansson, 2005; Lusis, 2000; Ross, 1999). Notons enfin que cette étude biologique nous a permis de caractériser chaque plaque d'athérome selon trois classes de constituants : des régions riches en lipides, des régions riches en fibrose et des régions riches en cellules musculaires lisses. Cette délimitation a été utilisée pour la segmentation des images de plaques, nécessaire à l'analyse de reconstruction des contraintes résiduelles en utilisant la méthode des éléments finis.

2.5.1.2 Morphologie des plaques de souris

La morphologie des plaques d'athérome aortiques de souris est différente de celle des plaques humaines, avec un développement empiétant directement dans la lumière du vaisseau. L'apparition des lésions dans les arches aortiques à partir de 20 semaines a été concomitante à des changements morphologiques dans la paroi des vaisseaux attenante aux lésions. De façon plus spécifique, une augmentation significative de l'épaisseur de la média et de l'adventice a été observée pour les animaux apoE^{-/-} mais pas pour les animaux du groupe contrôle. Santelices et al. (2008) avaient obtenus des résultats similaires en comparant les aortes thoraciques de souris mâles apoE^{-/-} et contrôle. Dans notre étude, cet épaississement a été trouvé plus important en arrière des plaques. De façon complémentaire, nous avons noté une baisse significative de la tortuosité des lames élastiques dans les parois artérielles du groupe pathologique attenantes aux plaques. Des résultats similaires ont été obtenus par Jones et al. (2005) sur des artères brachio-céphaliques de souris apoE^{-/-}. Ces auteurs avaient de plus observé de nombreuses ruptures des lames élastiques dans la paroi au niveau des épaules des plaques (e.g., 10% de rupture des lames à 30 semaines et 15% à 50 semaines). Nous n'avons pas observé ce phénomène dans les anneaux d'arche aortique mais il est intéressant de noter que l'étude de Wang et al. (2009) a récemment montré que les ruptures de lames élastiques précèdent l'apparition de nodules calciques dans les lésions.

Quoi qu'il en soit, les épaississements observés et cette modification structurelle associée à l'étirement des lames élastiques témoignent d'un remodelage des parois artérielles localisé à l'arrière des plaques. La relative invariance de l'aire de la lumière lors du développement des plaques et l'augmentation du périmètre intérieur mesuré à la jonction entre l'intima et la media suggère un remodelage positif de la paroi artérielle. Ce phénomène a été rapporté et décrit par Glagov et al. (1987) pour les plaques humaines qui peuvent se développer longtemps sans altérer le calibre vasculaire, l'augmentation de volume des plaques étant compensée par une augmentation de taille des vaisseaux. Il semblerait que les lésions des souris observées au cours de cette étude en soient à ce stade de développement.

2.5.1.3 Angle d'ouverture

La mesure des contraintes globales contenues dans la paroi de l'aorte a été réalisée grâce à la mesure de l'angle d'ouverture d'une section aortique non fixée de faible épaisseur. Les mesures d'angle d'ouverture effectuées sur les anneaux du groupe contrôle sont en accord avec les données de Guo et Kassab (2003) ou de Wagenseil et al. (2005). Un angle moyen de 110 deg a été mesuré. Concernant les angles d'ouverture mesurés

pour les anneaux avec plaques, nous avons noté une augmentation significative de l'angle d'ouverture entre les animaux apoE^{-/-} âgés de 15 et 20 semaines. Cette évolution est concomitante avec l'apparition des plaques et se stabilise par la suite vers une valeur d'angle d'ouverture voisine de 230 deg pour les animaux âgés de 20, 25 ou 30 semaines. Nos valeurs sont globalement en accord avec celles de l'étude de Gregersen et al. (2007) sur des souris apoE^{-/-} mâles, même si anticipées en âge.

Des géométries similaires en W avaient été obtenues par Matsumoto et al. (1995) sur des aortes de lapin. Ils avaient en particulier constaté que l'angle d'ouverture augmentait avec la taille de la lésion mais diminuait avec le niveau de calcification des plaques. En extrapolant aux plaques d'aorte de lapin la conjonction avancée par Wang et al. (2009) pour les plaques de souris, la diminution de l'angle d'ouverture observée par Matsumoto et al. (1995) semble être associée aux ruptures de lames élastiques. Quoi qu'il en soit, les géométries obtenues après une coupe des anneaux d'arche aortique sont très fortement courbées et bien que Matsumoto et al. (1995) en aient proposé un modèle géométrique pour déterminer l'état de déformation, il nous est apparu impossible de pouvoir estimer les états de contraintes et de déformations résiduelles avec un tel modèle. C'est donc dans ce contexte que nous avons conçu cette étude de mécanique numérique de reconstruction des états résiduels.

2.5.2 Quantification des contraintes résiduelles

À notre connaissance, c'est la première fois que les distributions spatiales des contraintes résiduelles au sein de l'aorte de souris saine et pathologique ont été quantifiées. Ce travail original, basé sur la méthode de l'angle d'ouverture, est le fruit d'une démarche pluridisciplinaire impliquant des biologistes et des biomécaniciens. À partir de l'étude biologique, les images des anneaux ouverts d'aortes saines ou pathologiques de souris ont été segmentées par les biologistes. Chaque anneau a été décomposé en quatre types de constituants. Les régions délimitées ont été directement utilisées pour modéliser la géométrie des anneaux en utilisant la méthode des éléments finis. Un modèle de comportement a été alloué à chaque type de composant.

Les anneaux sains se limitent à la seule paroi artérielle pour laquelle nous n'avons pas fait de distinction entre les tuniques. Nous avons décrit le comportement des parois artérielles avec le modèle de comportement hyperélastique anisotrope à deux familles de fibres de Holzapfel et al. (2000). Nous avons mis au point une méthode d'optimisation ségréguée permettant de déterminer les constantes rhéologiques à partir d'essais d'inflation extension. Cette méthode s'est révélée beaucoup plus robuste que la méthode directe d'identification proposée par Stålhand et Klarbring (2006). Nous avons déterminé les constantes rhéologiques à partir des données expérimentales de Wagenseil et al. (2005) obtenues sur des aortes thoraciques de souris saines. Le set de constantes rhéologiques s'est révélé cohérent avec les données expérimentales d'essais d'inflation-extension effectués par Santelices et al. (2008) ou par Carta et al. (2009). De façon intéressante, nous avons montré que l'utilisation du modèle à quatre familles de fibres proposé par Baek et al. (2007) n'apporte pas d'amélioration réelle pour la description du comportement des aortes de souris. Les modèles de comportements de Holzapfel et al. (2000) et de Baek et al. (2007) ont été implémentés en utilisant une formulation corotationnelle. Ces

implémentations ont été comparées aux solutions analytiques de cylindre sous pression. L'utilisation d'une forme quasi-incompressible des modèles de comportement s'est révélée pertinente et nous avons validé nos implémentations.

Les constituants des plaques ont été regroupés en trois classes : les zones riches en lipides, les zones riches en cellules musculaires lisses et les zones riches en fibrose. La caractérisation des propriétés mécaniques des constituants des plaques a été réalisée en microscopie de force atomique (AFM). Ces mesures ont permis de déterminer le module de Young des trois zones d'intérêt. En accord avec les mesures effectuées par indentation AFM, le comportement mécanique de chaque classe de constituant des plaques a été décrit par un modèle de comportement isotrope, linéaire et incompressible de type Néo-Hookéen (Mooney, 1940; Rivlin, 1948a).

Enfin, nous avons adapté la méthode numérique de reconstruction des contraintes résiduelles mise au point par Ohayon et al. (2007) aux géométries complexes des anneaux de souris apoE^{-/-}. Cette méthode est basée sur l'appariement des nœuds des deux segments coupés, en faisant l'hypothèse de déformations planes. L'avantage de cette formulation par rapport à celle proposée par Balzani et al. (2007) est qu'elle ne nécessite pas d'artifice de pénalité, difficile à manipuler pour exploiter ensuite les conséquences des contraintes résiduelles. En effet, Balzani et al. (2007) ont mis au point une méthode où les nœuds adjacents sont liés par des ressorts. Si cette méthode permet la fermeture, elle ne permet pas la mise en pression physiologique. Dans notre cas, nous avons réalisé la fermeture numérique en imposant le déplacement des nœuds. Cette méthode a été validée en comparant nos simulations avec la solution analytique du problème de fermeture et d'inflation d'un secteur cylindrique (Holzapfel et al., 2000; Humphrey, 2002).

2.5.2.1 Contraintes résiduelles au sein des artères saines

De façon originale, nous avons reconstruit les états résiduels de contraintes et de déformations d'artères de souris du groupe contrôle. Nous avons obtenu pour tous les cas un état de compression circonférentielle du côté de la lumière et un état d'extension du côté extérieur du vaisseau. Ces distributions résiduelles ont été trouvées cohérentes, tant en distribution qu'en amplitude, par rapport à un modèle idéalisé équivalent ayant l'angle d'ouverture moyen de 110 deg déterminé expérimentalement. Raghavan et al. (2004) en étaient arrivés à la même conclusion. Ce résultat tend à montrer qu'il n'est pas nécessaire de reconstruire les états résiduels pour avoir une image raisonnable des distributions de contraintes et de déformations résiduelles des artères de souris saines. Par contre, nous avons noté l'influence des épaisseurs et courbures locales sur l'estimation des états de contraintes et de déformations en conditions physiologiques. En particulier, nous avons obtenu des valeurs maximales de contraintes circonférentielles plus de deux fois supérieures à celles calculées avec la géométrie idéalisée. Notez que nous avons bien observé une certaine homogénéisation des contraintes équivalentes de Von Mises sur l'épaisseur de la paroi avec le modèle idéalisé équivalent avec une valeur minimale de 85kPa sur la paroi intérieure et une valeur de 100kPa sur la paroi extérieure. Ce point est en adéquation avec l'influence physiologique supposée des contraintes résiduelles (Bustamante et Holzapfel, 2010; Holzapfel et Ogden, 2010b; Olsson et al., 2006; Rachev et Greenwald, 2003).

En comparant les états physiologiques avec et sans prise en compte de l'état résiduel, nous avons constaté que les distributions de contraintes et de déformations ne changent pas fondamentalement mais sont systématiquement d'amplitude plus faible dans le cas reconstruit. Ce résultat est, dans une certaine mesure, en adéquation avec les prédictions du modèle idéalisé équivalent avec lequel nous avons calculé une inversion intérieur/extérieur entre les lieux de plus forte contrainte circonférentielle. Cette inversion est couramment attribuée à l'état de compression intérieure, permettant de minimiser les contraintes à l'état physiologique (Ohayon et al., 2008). Au niveau des quelques zones les plus épaisses des géométries réelles, nous avons observé des distributions similaires avec le cas idéalisé, que ce soit avec ou sans reconstruction de l'état résiduel. Ces résultats semblent donc indiquer que les effets de géométrie sur les distributions physiologiques sont plus importants que ceux associés à la prise en compte des contraintes résiduelles.

Influence de l'angle d'ouverture Pour étudier l'influence de l'angle d'ouverture sur les niveaux de contraintes résiduelles et physiologiques, nous avons considéré le même anneau artériel fermé idéalisé que précédemment et supposé aucune variation de longueur ($\lambda = 1$). Comme notre solution est construite à partir des rayons ouverts, nous avons déterminé les rayons initiaux intérieurs et extérieurs en faisant l'hypothèse d'épaisseur constante de la paroi artérielle entre les géométries ouvertes et fermées. Pour simuler l'état physiologique, nous avons considéré une pression systolique de 14.5 kPa. Enfin, nous avons fait varier l'angle d'ouverture α entre 0° et 150° . Nous avons représenté nos résultats sur la figure 2.36. Commençons par préciser, comme attendu, que nous retrouvons bien les résultats connus sur l'influence de l'angle d'ouverture sur le niveau de contraintes résiduelles (Olsson et al., 2006; Rachev et Greenwald, 2003). En effet, plus l'angle d'ouverture augmente, plus les variations de contraintes circonférentielles et axiales augmentent entre les rayons intérieurs et extérieurs (fig. 2.36b et c) et se ressentent évidemment sur le niveau de contraintes équivalentes de Von Mises (fig. 2.36d). Il est tout de même intéressant de noter que ces variations se ressentent peu au niveau des contraintes radiales, que ce soit à l'état résiduel (fig. 2.36a) ou à l'état physiologique moyen (fig. 2.36e). Par contre et ce qui nous semble beaucoup plus important concerne les niveaux de contraintes physiologiques. En effet, il est très clair qu'il existe un angle d'ouverture optimal pour lequel le niveau de contraintes équivalentes de Von Mises est quasiment constant sur toute l'épaisseur de la paroi (fig. 2.36h, courbe $\alpha = 90^\circ$). C'est cette capacité à homogénéiser le niveau de contraintes équivalentes de Von Mises sur l'épaisseur de la paroi en conditions physiologiques qui est souvent mise en avant (Alastrué et al., 2007; Olsson et al., 2006; Rachev et Greenwald, 2003; Wagenseil et Mecham, 2009). Toutefois, nos résultats montrent bien qu'il n'est pas raisonnable de penser que plus l'angle d'ouverture est grand, plus les contraintes physiologiques sont homogénéisées. En effet, en comparant toutes les courbes avec celles à angle d'ouverture nul, c'est à dire avec l'anneau sans contraintes résiduelles, il est très clair que les résultats obtenus sont sensiblement différents et qu'il existe une valeur de l'angle d'ouverture optimale ou « homéostatique ». Il est d'ailleurs amusant de remarquer que l'homogénéité des contraintes circonférentielles est obtenue pour une valeur d'angle d'ouverture différente de celle des contraintes équivalentes de Von Mises (fig. 2.36f, courbe $\alpha = 50^\circ$).

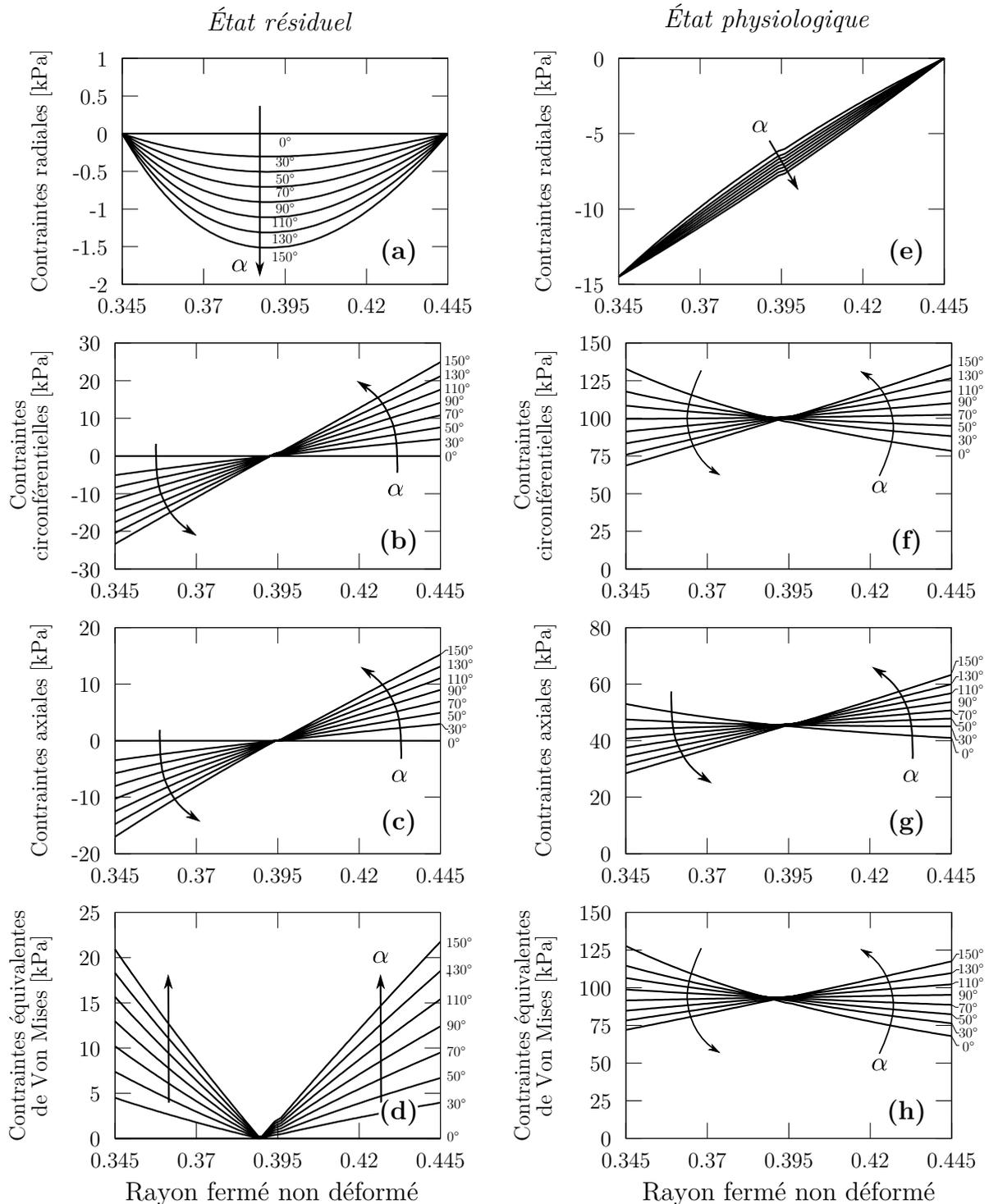


Figure 2.36. Illustration de l'influence de l'angle d'ouverture sur les niveaux de contraintes résiduelles et physiologiques au sein des anneaux artériels idéalisés. Nous avons considéré différents niveaux d'angle d'ouverture d'un même anneau fermé et avons considéré aucun allongement selon la direction axiale. La colonne de gauche traduit l'influence de l'angle d'ouverture α sur les contraintes résiduelles (a) radiales, (b) circonférentielles, (c) axiales et (d) équivalentes de Von Mises. La colonne de droite traduit l'influence de l'angle d'ouverture α sur l'estimation des contraintes physiologiques (e) radiales, (f) circonférentielles, (g) axiales et (h) équivalentes de Von Mises lorsqu'une pression de 14.5 kPa est appliquée à l'intérieur du vaisseau.

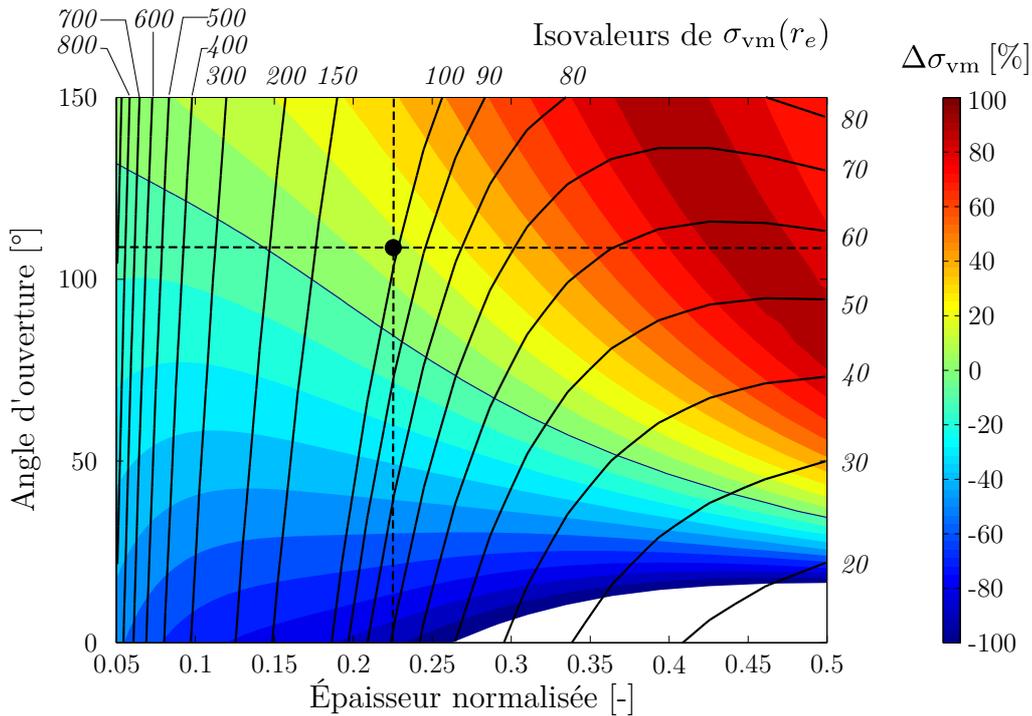


Figure 2.37. Illustration de l'influence de la géométrie et des contraintes résiduelles sur l'homogénéisation physiologique systolique des contraintes équivalentes de Von Mises. Le critère d'homogénéisation $\Delta\sigma_{vm} = 100 (\sigma_{vm}(r_e) - \sigma_{vm}(r_i))/\sigma_{vm}(r_e)$ est représenté en fonction de l'épaisseur de paroi non-déformée normalisée $(R_e - R_i)/R_e$ et de l'angle d'ouverture α . Le trait bleu indique l'optimum ($\Delta\sigma_{vm} = 0$) et le point noir le cas idéalisé correspondant aux aortes de souris saines étudiées avec une valeur du critère $\Delta\sigma_{vm} \sim 15\%$. Des isovaleurs de contraintes équivalentes de Von Mises au niveau de la paroi extérieure sont représentés en trait noir.

Influence de la géométrie Comme pour l'angle d'ouverture, il est difficile d'évaluer à partir des géométries réelles l'influence de la géométrie. Ainsi, pour évaluer l'influence de la géométrie des anneaux sur les niveaux de contraintes résiduelles, nous avons une fois de plus repris le cas idéalisé. Nous avons conservé son rayon extérieur de $445\mu\text{m}$ mais avons fait varier son épaisseur. Comme nous venons d'introduire la notion d'homéostasie, nous discutons l'influence de la géométrie à travers un critère d'homogénéisation des contraintes équivalentes de Von Mises dans l'épaisseur des anneaux. Une représentation de ce critère comme une fonction de l'épaisseur de l'anneau fermé et de l'angle d'ouverture est proposée figure 2.37. Cette représentation originale permet d'appréhender simplement les effets concourants de la géométrie et de l'angle d'ouverture. En effet, il est très clair que pour une épaisseur donnée, il existe toujours un angle d'ouverture conduisant à une distribution parfaitement homogène des contraintes équivalentes de Von Mises en conditions physiologiques. Cet angle d'ouverture est d'autant plus faible que l'anneau considéré est épais. Dans le cas des aortes de souris saines de notre étude, l'angle homéostatique serait voisin de 85° . Par ailleurs, pour un angle d'ouverture donné, trois situations existent : (1) soit l'angle est supérieur à l'angle homéostatique, auquel cas, épaissir un anneau conduit à s'éloigner des conditions homéostatiques, (2) soit l'angle est inférieur à l'angle homéostatique mais supérieur à 30° , auquel cas, épaissir un anneau conduit à se rapprocher des conditions homéostatiques et enfin (3) si l'angle d'ouverture

est inférieur ou égal à 30° , l'influence de l'épaisseur de l'anneau sur l'homéostasie est négligeable. Avant de poursuivre, notons que ces éléments de discussion sont spécifiques au modèle de comportement des aortes de souris et ne constituent en aucun cas une généralité. Toutefois, cette simple représentation permet, à notre opinion, d'appréhender un peu mieux la complexité des distributions de contraintes observées au sein des anneaux du groupe contrôle. En effet, on peut légitimement avancer qu'une épaisseur trop fine en certaines portions conduit à une homogénéisation de la distribution des contraintes équivalentes de Von Mises, mais au détriment de leur augmentation d'amplitude. À l'inverse, une épaisseur trop importante conduit à augmenter les variations de contraintes au sein de la paroi tout en diminuant globalement leur amplitude. Comme il apparaît clairement à l'observation de la figure 2.37, ces effets sont loin d'être symétriques et dépendent très largement de l'allongement local du vecteur matériel \mathbf{E}_Θ correspondant aux lames élastiques et pouvant s'apparenter à une mesure locale de l'angle d'ouverture. Ainsi, une courbure opposée à la courbure moyenne augmente la valeur locale de l'angle d'ouverture et conduit à augmenter l'inhomogénéité de la distribution des contraintes équivalentes. Inversement, une courbure de même sens que la courbure moyenne mais d'amplitude plus importante conduit à inverser la distribution des contraintes équivalentes. C'est notamment ce que nous avons observé au niveau des segments coupés avec des pis de contraintes équivalentes à l'intérieur de la paroi. Quoi qu'il en soit, les isovaleurs de contraintes équivalentes de Von Mises au niveau de la paroi extérieure montrent clairement que les effets de courbure se ressentent assez peu sur le niveau de contrainte lorsque l'épaisseur est fine. Par contre ces effets augmentent à mesure que l'épaisseur augmente. C'est bien ce que nous avons constaté au niveau des zones fortement courbées des anneaux des souris du groupe contrôle.

Influence de l'allongement axial À ce stade de la discussion, il est important de rappeler que tous nos calculs ont été réalisés avec l'hypothèse de déformations planes et sans considérer d'allongement axial, simplement par méconnaissance de sa valeur. Toutefois, il semble important de discuter son influence potentielle sur les résultats obtenus. Pour ce faire, nous avons considéré le même anneau artériel idéalisé que précédemment avec les mêmes caractéristiques rhéologiques et avons fait varier le facteur d'extension λ entre 1 et 1.3. Une représentation des variations des contraintes équivalentes de Von Mises est proposée figure 2.38. À la lecture de ces éléments graphiques de discussion, le premier constat concerne l'amplitude des contraintes équivalentes de Von Mises qui augmente à mesure que l'extension axiale augmente (fig. 2.38). Le second constat, probablement plus intéressant, concerne la relative invariance de la distribution des contraintes équivalentes de Von Mises à mesure que l'on étire l'anneau artériel. Ce résultat montre clairement que, quel que soit la valeur du facteur d'extension physiologique, la détermination de l'angle d'ouverture reste fondamentale pour déterminer la distribution des contraintes dans la paroi. En particulier, pour les quatre niveaux d'extension considérés, l'angle d'ouverture optimal ou « homéostatique » reste inchangé. Ainsi, pour notre cas idéalisé d'aorte de souris saine, l'allongement axial n'influe que sur l'amplitude mais non sur la distribution des contraintes équivalentes. En d'autres termes, il n'est pas nécessaire d'estimer les variations de longueur des anneaux lors de leur excision et/ou de connaître

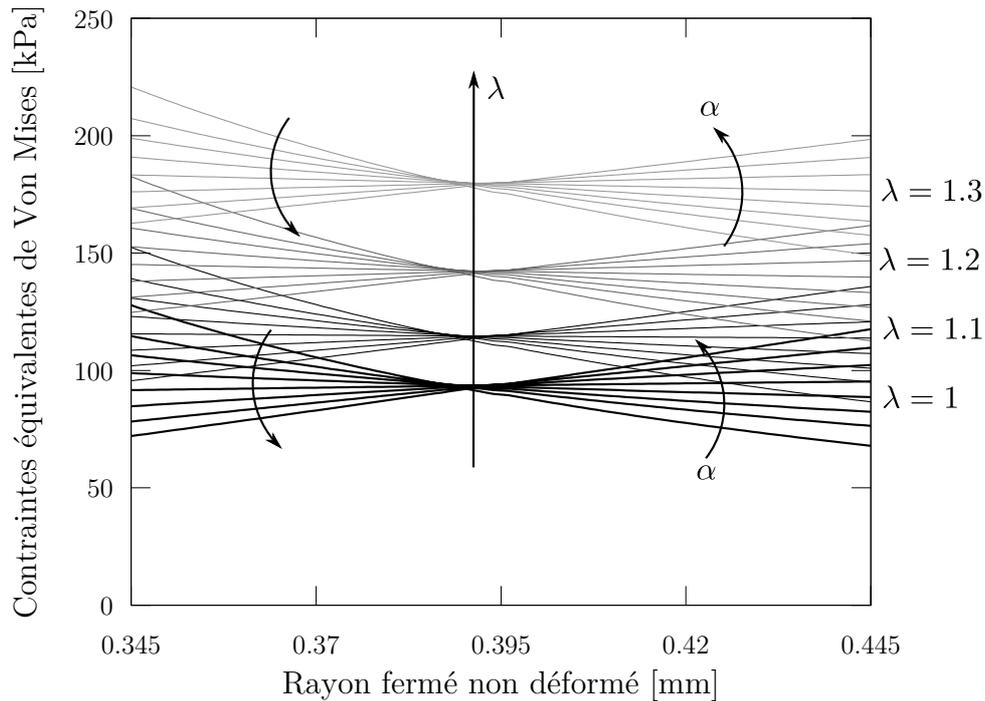


Figure 2.38. Illustration de l'influence du facteur d'extension λ sur les niveaux de contraintes équivalentes de Von Mises physiologiques au sein des anneaux artériels idéalisés. Pour chaque série de courbes associée à un allongement, nous avons considéré 8 angles d'ouverture du même anneau ($\alpha \in [0 \ 30 \ 50 \ 70 \ 90 \ 110 \ 130 \ 150]$) et dont l'ordre est indiqué par les flèches courbes.

les variations de longueur de ces anneaux en conditions physiologiques pour formuler des hypothèses raisonnables quant à leur comportement. Quoiqu'il en soit et pour conclure ce paragraphe sur l'influence de l'allongement axial, finissons par constater que sa détermination semble importante pour estimer correctement les niveaux de contraintes en conditions physiologiques mais qu'elle ne doit en aucun cas se faire en omettant la valeur de l'angle d'ouverture gérant lui la distribution des contraintes dans l'épaisseur.

2.5.2.2 Contraintes résiduelles au sein des artères pathologiques

De façon originale nous avons reconstruit les états de contraintes résiduelles au sein d'anneaux avec plaques des animaux $\text{apoE}^{-/-}$. C'est la première fois qu'une telle étude est réalisée. Pour y parvenir, nous avons développé une stratégie de fermeture spécifique permettant notamment de passer le point de flambement des géométries en W. Nous avons ainsi réussi à reconstruire l'état de contraintes et de déformations résiduel de tous les cas traités. Après quoi, nous avons imposé une pression intérieure correspondant aux pressions physiologiques observées (Custodis et al., 2008).

Les reconstructions ont révélé des états de contraintes résiduelles similaires pour tous les cas. Les valeurs maximales de contraintes équivalentes de Von Mises ont été observées dans les parois. Ces valeurs ont été corrélées aux valeurs maximales de contraintes circonférentielles, majoritairement situées au niveau des épaules des plaques. Ces zones ne correspondent pas aux zones les plus courbées des parois. Par ailleurs et par rapport aux

portions de parois libres de plaques, des zones de plus grande extension circonférentielle ont été observées derrière les plaques. Ce résultat est en adéquation avec ce qui a été observé par histologie au niveau des coupes adjacentes. En effet, les colorations de Von Gieson permettant de voir les lames élastiques ont permis d'observer une tortuosité de ces dernières significativement plus faible derrière les plaques par rapport au reste des parois. Or une faible tortuosité semble être un signe d'allongement circonférentiel et donc de contraintes associées. Sur ce point, les résultats de la modélisation sont donc en accord avec les observations. Ce résultat observé dans les parois artérielles montre clairement les effets des plaques sur les niveaux de contraintes résiduelles circonférentielles. Malgré tout, le résultat fort de ces reconstructions concerne les faibles niveaux de contraintes résiduelles observés dans les plaques, avec des valeurs comprises entre 0 et 60kPa. Les pics de contraintes ont majoritairement été observés au niveau des épaules des plaques. Hormis ces pics, l'amplitude des contraintes équivalentes a été trouvée inférieure à 15kPa. Jusqu'alors inconnu, ce résultat tend à montrer que, contrairement aux parois artérielles, les plaques de souris n'ont que de très faibles contraintes résiduelles. Toutefois, ces très faibles niveaux de contraintes sont manifestement associés aux propriétés rhéologiques des constituants des plaques. En effet, les niveaux de déformations efficaces ont été trouvés sensiblement plus importants dans les plaques par rapport aux parois. Enfin, tous les pics de déformations observés au niveau des épaules ont été corrélés à un « pic » de contraintes mais les très forts niveaux de déformation associés à la présence d'un cœur lipidique n'ont pas révélé de pic de contraintes associés en particulier comme ce qui était attendu au niveau de la chape fibreuse.

Nos simulations des états physiologiques en tenant compte des reconstructions des états de contraintes et de déformations résiduels ont révélé que, contrairement à la paroi artérielle, les plaques de souris ne sont que très faiblement sollicitées mécaniquement. En particulier, nous avons montré que l'on pouvait dissocier clairement les niveaux de contraintes équivalentes de Von Mises dans les plaques des parois artérielles. Le niveau de contraintes équivalentes observé dans les plaques est globalement inférieur à 60kPa. Cette valeur est à comparer aux valeurs maximales dans les parois de l'ordre de 350kPa. Dès lors, tout semble indiquer que les plaques de souris se sont développées comme de simples excroissances, sans réelle influence sur les caractéristiques géométriques et mécaniques des parois artérielles en conditions *in vivo*. Ce très faible niveau de contraintes observé dans les plaques constitue le résultat majeur de cette étude. Ce constat a été corroboré par l'indice de sténose, trouvé relativement faible pour tous les cas, malgré quelques plaques particulièrement volumineuses.

2.5.3 Contraintes dans les parois saines : Homme vs Souris

Comme en mécanique, il est axiomatique de considérer que, pour un problème donné, l'état de contrainte d'un corps matériel dépend de sa rhéologie, il nous semble important d'illustrer son influence sur les résultats obtenus. C'est ce que nous avons fait en considérant le comportement mécanique de la media de coronaire humaine, décrite par la densité d'énergie de déformation

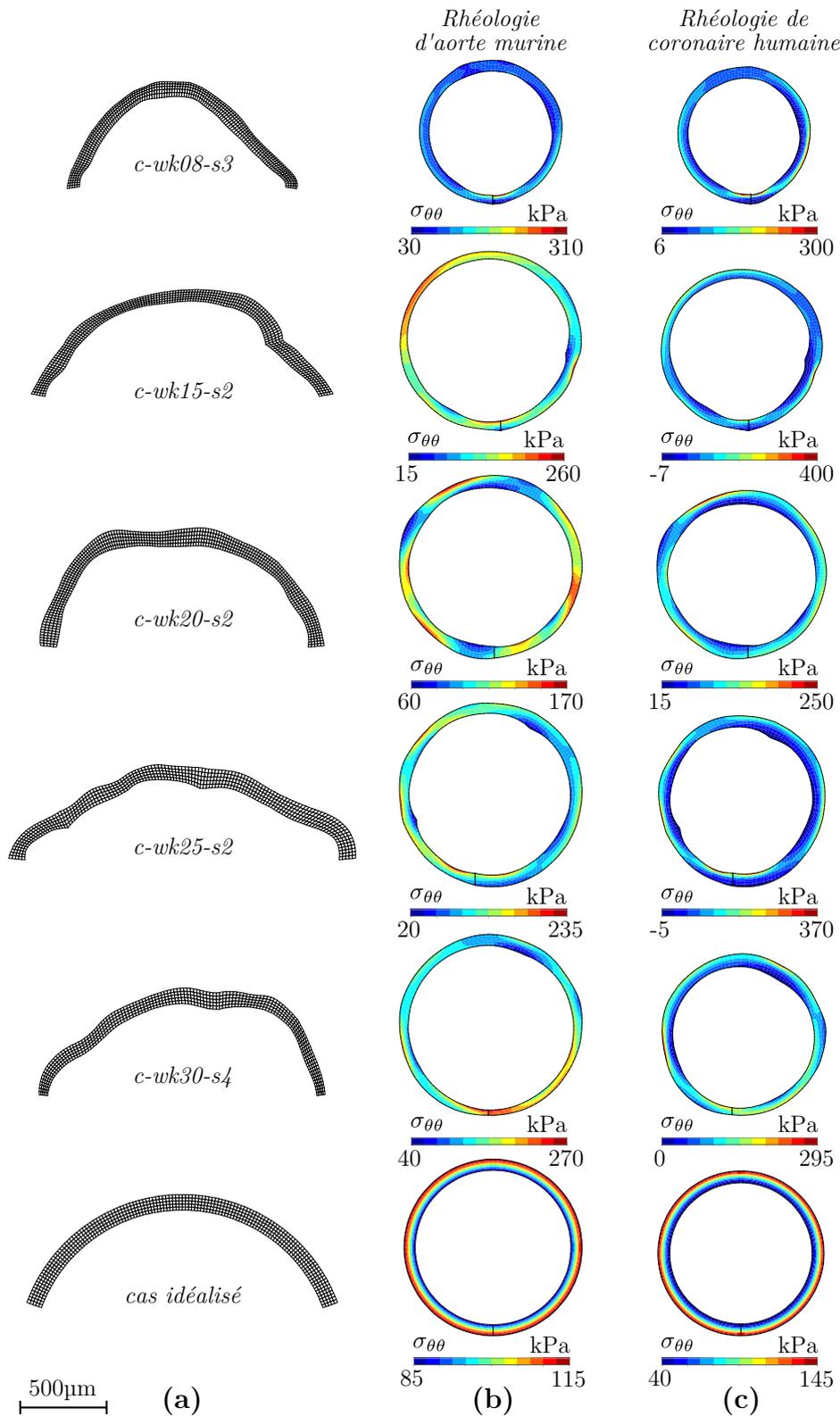


Figure 2.39. Comparaison de l'état de contraintes circonférentielles physiologiques estimé pour les géométries du groupe de souris contrôle et un cas idéalisé avec la rhéologie d'aorte murine et la rhéologie de coronaire humaine. **(a)** Géométries ouvertes des parois artérielles; **(b)** Distribution des contraintes circonférentielles avec la rhéologie d'aorte murine et **(c)** avec la rhéologie de la média de coronaire humaine.

$$\psi = \frac{\mu}{2} (\bar{I}_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2} \left[\exp \left(k_2 \left[(1 - \rho) (\bar{I}_1 - 3)^2 + \rho (\bar{I}_4 - 1)^2 \right] \right) - 1 \right] + \frac{\kappa}{2} (J - 1)^2 \quad (2.18)$$

et les constantes rhéologiques $\mu = 2.54\text{kPa}$, $k_1 = 21.6\text{kPa}$, $k_2 = 8.21[-]$, $\rho = 0.25[-]$ et l'angle d'orientation des fibres croisées $\beta = 20.61^\circ$ données par Holzapfel et al. (2005b). Les résultats de cette comparaison sont donnés figure 2.39.

Le premier point que nous souhaitons mentionner concerne les géométries physiologiques sensiblement différentes avec en particulier un diamètre de lumière toujours plus important avec la rhéologie d'aorte murine. Le second point fondamental qui émerge est une homogénéisation plus faible des contraintes circonférentielles sur l'épaisseur des parois avec la rhéologie de coronaire humaine. Enfin, si les effets de courbure et d'épaisseur ont été trouvés relativement importants avec la rhéologie murine, il semblerait que seuls les effets de courbure subsistent avec la rhéologie de coronaire humaine. Quoi qu'il en soit, cette comparaison entre les rhéologies murine et humaine montre l'importance du modèle de comportement utilisé et qu'il n'est pas forcément raisonnable de considérer un modèle de comportement humain comme l'avaient fait Vengrenyuk et al. (2010) pour décrire le comportement des parois artérielles d'aortes de souris. Ainsi, cette comparaison montre l'importance des efforts développés pour la description du comportement des aortes étudiées et, dans une certaine mesure, conforte nos résultats d'identification de part leur cohérence.

2.5.4 Vulnérabilité des plaques : Homme vs Souris

En suivant les pionniers Richardson et al. (1989), Loree et al. (1992) ou Cheng et al. (1993), le niveau de contraintes au niveau de la chape fibreuse peut être considéré comme un bon indicateur du degré de vulnérabilité d'une plaque. Dans notre étude, toutes les plaques de souris analysées doivent être considérées comme non vulnérables. Ce résultat est en complète contradiction avec l'étude de Vengrenyuk et al. (2010) ayant montré l'existence de nombreux sites de vulnérabilité au sein des plaques de souris apoE^{-/-}. Or deux considérations majeures distinguent notre étude de la leur : (1) ils n'ont pas pris en compte l'état de contraintes résiduel et (2) ils ont modélisé le comportement des parois et des différents constituants des plaques avec des données rhéologiques humaines (avec les données de Lee et al., 1991; Loree et al., 1994).

2.5.4.1 Importance des contraintes résiduelles

L'importance de la prise en compte des contraintes résiduelles dans la détermination des contraintes au sein de la chape fibreuse avait été suggérée par l'étude de Ohayon et al. (2007) sur des coronaires humaines. Malgré tout, l'étude de Vengrenyuk et al. (2010) soulève à notre avis plusieurs questions fondamentales et une mise en parallèle des plaques de souris et d'homme semble inévitable. Dans cette optique, nous avons repris les géométries de coronaires humaines avec plaques de l'étude de Ohayon et al. (2007). Le comportement mécanique de la paroi artérielle a été modélisé avec la densité d'énergie de déformation à deux familles de fibres proposée par Holzapfel et al. (2005b) et nous avons considéré leur set de données rhéologique de la media de coronaire humaine.

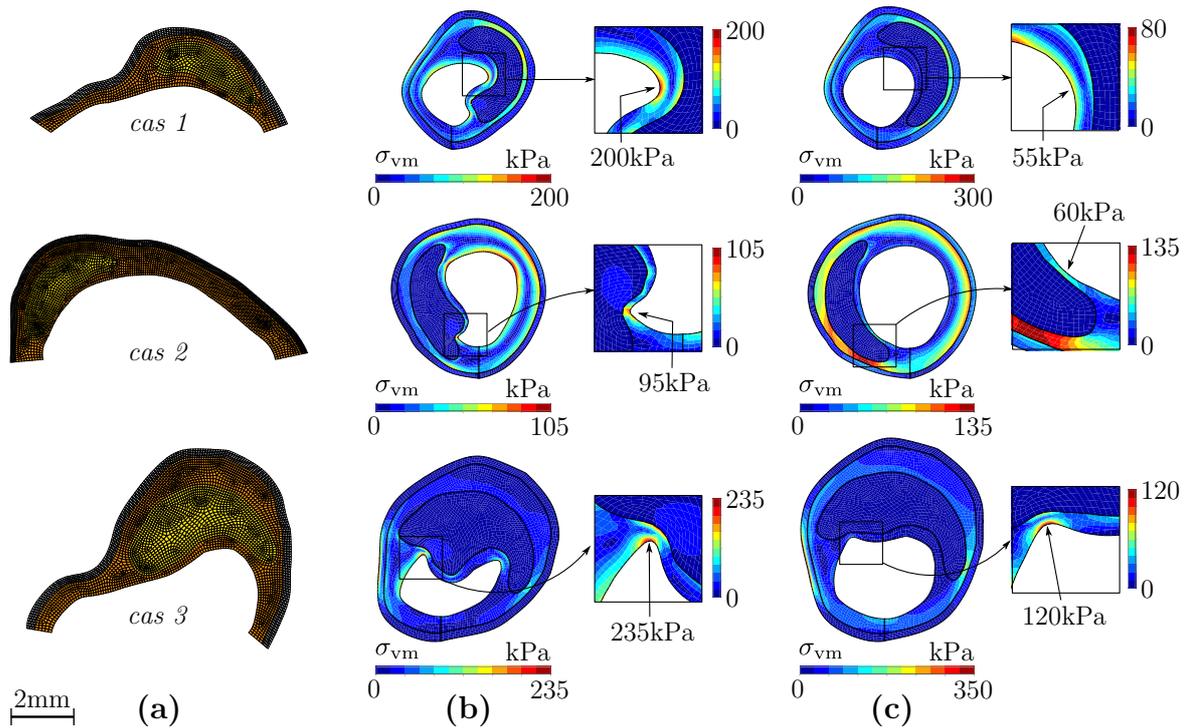


Figure 2.40. Exemples de reconstructions de l'état de contraintes résiduelles au sein de coronaires humaines avec plaques et estimation des distributions de contraintes équivalentes de Von Mises en conditions physiologiques systoliques. Après fermeture, une pression interne de 16kPa, correspondant à la pression systolique humaine, est imposée. (a) Géométries ouvertes supposées libres de contraintes : la paroi artérielle (\square), le cœur nécrotique (\blacksquare) et la fibrose (\blacksquare). (b) Distribution résiduelle des contraintes équivalentes de Von Mises et (c) distribution à l'état systolique.

Nous avons conservé les modules de Young de la fibrose ($E = 500\text{kPa}$) et du cœur nécrotique ($E = 5\text{kPa}$) de l'étude de Ohayon et al. (2007). Pour reconstruire les états résiduel, nous avons utilisé la méthode développée au cours de cette étude. Les conditions physiologiques ont été simulées avec l'application d'une pression sanguine systolique de 16kPa. Les résultats de ces reconstructions sont donnés figure 2.40.

Comme attendu, les résultats obtenus sont en adéquation avec ceux obtenus par Ohayon et al. (2007). En particulier, nous avons obtenus des pics de contraintes résiduelles et systoliques localisés aux mêmes endroits et d'amplitude similaire. On notera toutefois les effets du modèle de comportement anisotrope non linéaire de la paroi sur les niveaux de contraintes. En effet, Ohayon et al. (2007) avaient décrit le comportement de la paroi avec un modèle isotrope linéaire et avaient obtenus les pics de contraintes physiologiques à la jonction entre la media et l'intima. Dans notre modélisation, les pics de contraintes physiologiques des cas 1 et 3 se situent sur la paroi extérieure et sont d'amplitude double de ceux trouvés par Ohayon et al. (2007). Seul le *cas 2* s'est révélé insensible au modèle de comportement de la paroi. Quoi qu'il en soit et c'est le résultat qui nous intéresse, le modèle de comportement de la paroi n'influe que très peu sur l'amplitude et la localisation des sites de vulnérabilité potentielle.

Par ailleurs et comme Ohayon et al. (2007) l'avaient fait, nous avons évalué l'influence de la prise en compte ou non des contraintes résiduelles lors de l'estimation des sites

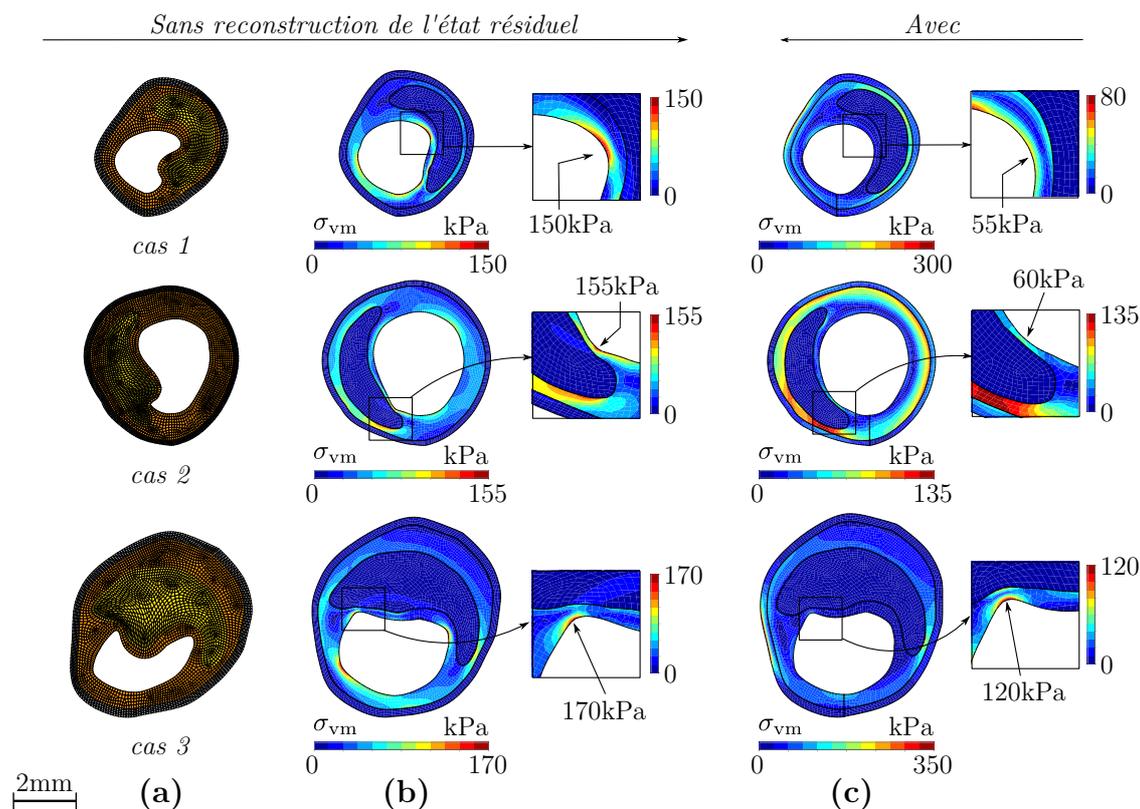


Figure 2.41. Illustration de l'influence de la reconstruction de l'état de contraintes résiduelles au sein de coronaires humaines avec plaques sur les distributions de contraintes équivalentes de Von Mises en conditions physiologiques. (a) Géométries fermées supposées libre de contraintes : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■) et la fibrose (■). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises pour le cas non reconstruit et (c) pour le cas reconstruit à partir de la géométrie ouverte.

potentiels de vulnérabilité au niveau des chapes fibreuses. Ces comparaisons sont données figure 2.41. Tout comme Ohayon et al. (2007) l'avaient montré, tous les cas pour lesquels l'état de contraintes résiduelles est négligé arborent un pic de contraintes au niveau de la chape fibreuse. Dans l'étude de Ohayon et al. (2007), aucun de ces pics n'apparaissait en prenant en compte les contraintes résiduelles. Si c'est ce que nous avons obtenu pour les cas 1 et 2, ce n'est pas le cas pour le cas 3 pour lequel un pic de contrainte a aussi été observé dans le cas reconstruit. Cette différence illustre à notre avis l'influence du comportement plus rigide de la paroi artérielle. Quoi qu'il en soit, les résultats sont clairs et montrent bien qu'il est fondamental de considérer les contraintes résiduelles pour avoir une image raisonnable des sites potentiels de vulnérabilité au sein des plaques humaines.

Importance pour des plaques murines Nous avons évalué l'influence de la reconstruction de l'état résiduel sur les niveaux de contraintes physiologiques estimés. De façon intéressante nous avons là encore observé une différence fondamentale entre les niveaux de contraintes équivalentes observés dans les plaques et dans les parois. Les amplitudes de contraintes observées dans les parois se sont globalement révélées du même ordre de grandeur avec la même inversion des distributions que celle observée pour les anneaux

des animaux du groupe contrôle. Par contre, les amplitudes dans les plaques sans la prise en compte des contraintes résiduelles ont été trouvées près de 3 fois supérieures avec des distributions fondamentalement différentes. En particulier et pour une majorité des cas, nous avons vu apparaître de nombreux pics de contraintes au niveau des chapes fibreuses. Ces faux pics de contraintes peuvent amener à considérer, à tort, l'existence de sites de vulnérabilité des plaques. L'apparition de ces pics peut s'expliquer par la non prise en compte de l'état de compression de la plaque qui a, même si les contraintes en son sein sont faibles, un effet compensateur et bénéfique sur le niveau de tension ressentie par la paroi. Ce qui revient à dire que l'état de contraintes résiduelles au niveau des plaques, même s'il est de faible amplitude, minimise bien l'état de contrainte en conditions physiologiques. Ce résultat souligne pour les plaques de souris, comme l'avait fait Ohayon et al. (2007) pour les plaques de coronaires humaines, l'importance de la prise en compte des contraintes résiduelles pour estimer la vulnérabilité des plaques.

2.5.4.2 Déterminants de vulnérabilité des plaques

En faisant l'hypothèse que notre échantillon de cas traités est représentatif, nous pouvons nous risquer à extrapoler notre résultat au modèle murin. Auquel cas, les faibles niveaux de contraintes observés dans les plaques de souris apoE^{-/-} et l'absence de pic de contrainte au niveau des chapes fibreuses expliquerait leur stabilité et leur non rupture spontanée. Seulement, à ce stade se pose naturellement la question des déterminants de cette stabilité observée pour les plaques de souris. À travers cette question, nous cherchons évidemment des éléments permettant d'expliquer la non rupture des plaques de souris mais aussi et surtout comprendre *pourquoi seules les plaques humaines rompent* ? Pour répondre à cette question, nous avons évalué l'influence des propriétés rhéologiques et l'influence de la morphologie des plaques sur les niveaux de contraintes physiologiques. Nous avons intentionnellement focalisé nos analyse au niveau des chapes fibreuses.

Influence de la rhéologie Dans notre étude, les propriétés mécaniques des constituants des plaques de souris ont été quantifiées à partir de mesures en microscopie de force atomique (AFM). Les modules de Young des constituants des plaques de souris déterminés sont beaucoup plus faibles que ceux observés chez l'homme (Lee et al., 1991; Loree et al., 1994, 1992). Pour évaluer l'influence de la rhéologie des différents constituants des plaques, nous avons simulé la reconstruction des contraintes résiduelles des artères du groupe pathologique avec les propriétés rhéologiques de coronaires humaines. Le comportement mécanique de la paroi artérielle a été modélisé avec la densité d'énergie de déformation à deux familles de fibres proposée par Holzapfel et al. (2005b) et nous avons considéré leur set de données rhéologique de la media de coronaire humaine. En ce qui concerne les plaques, nous avons repris les modules de Young de la fibrose ($E = 500\text{kPa}$) et du cœur nécrotique ($E = 5\text{kPa}$) de l'étude de Ohayon et al. (2007). Nous n'avons pas fait de distinction entre le comportement des zones de fibrose cellulaire et hypocellulaire. Une comparaison des cartographies des contraintes équivalentes de Von Mises en conditions physiologiques est donnée par les figures 2.42 et 2.43.

Les différences observées au niveau des chapes fibreuses entre les rhéologies murines et humaines sont sans ambiguïté. Toutes les cas traités arborent un pic de contrainte au

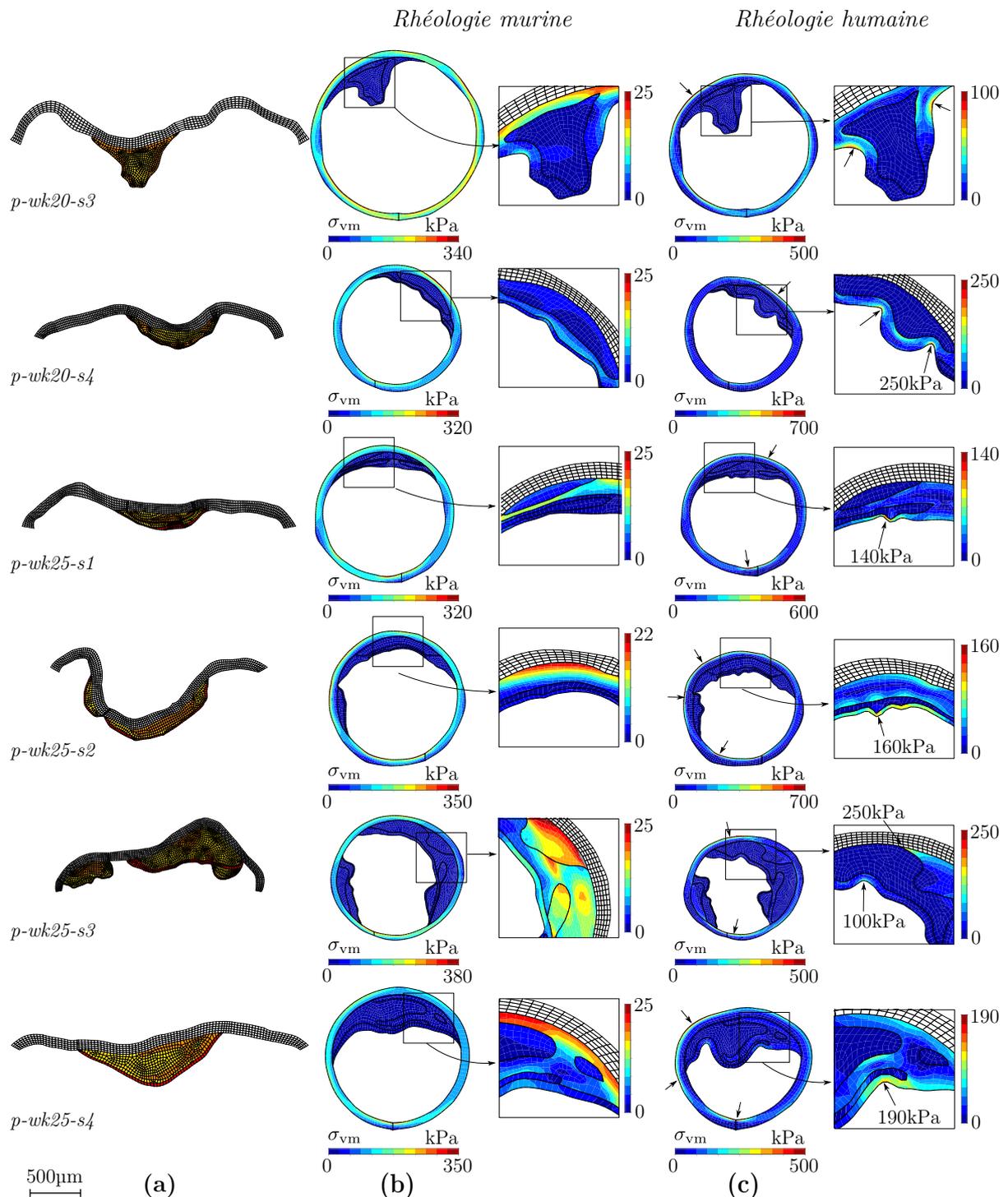


Figure 2.42. Illustration de l'influence de la rhéologie de la paroi artérielle et des constituants des plaques sur l'état de contraintes équivalentes physiologique au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 20 et 25 semaines. Après fermeture, une pression interne de 14.5kPa, correspondant à la pression systolique, est imposée. (a) Géométries ouvertes. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises avec la rhéologie murine et (c) avec la rhéologie humaine.

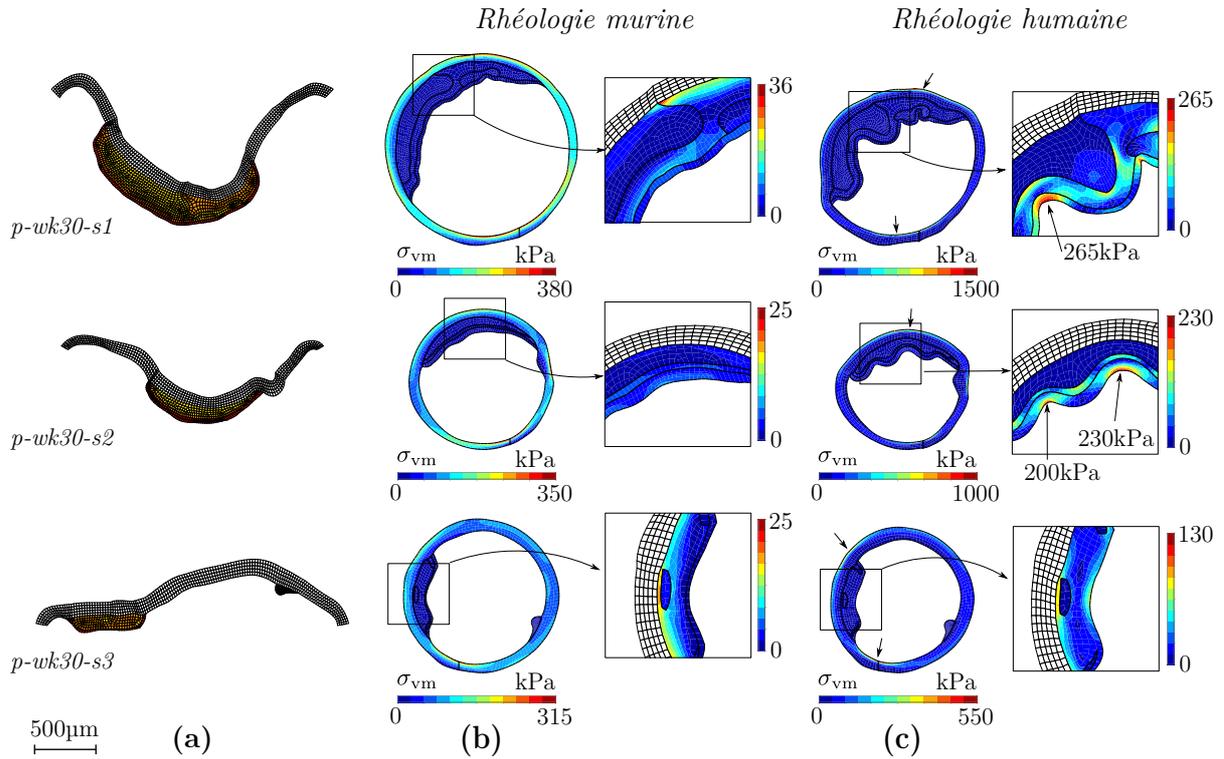


Figure 2.43. Illustration de l'influence de la rhéologie de la paroi artérielle et des constituants des plaques sur l'état de contraintes équivalentes physiologique au sein d'artères de souris du groupe pathologique âgées de 30 semaines. Après fermeture, une pression interne de 14.5kPa, correspondant à la pression systolique, est imposée. (a) Géométries ouvertes. La couleur des éléments représente les constituants : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■), la fibrose hypocellulaire (■) et les cellules musculaires lisses (■). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises avec la rhéologie murine et (c) avec la rhéologie humaine.

niveau de la chape fibreuse avec la rhéologie humaine alors qu'aucun de ces pics n'est présent avec la rhéologie murine. Les amplitudes de ces pics de contraintes sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus par Vengrenyuk et al. (2010). Ce résultat suggère donc que la rhéologie des plaques est un élément déterminant de stabilité. Toutefois, cette influence ne doit pas occulter le rôle de la paroi artérielle. En effet, tous les cas simulés avec la rhéologie humaine montrent une aire de la lumière plus faible que lorsque la rhéologie réelle est employée. De plus, les niveaux de contraintes atteints à l'extérieur des parois montrent clairement le caractère fortement rigidifiant de ces dernières. Ce comportement mécanique plus rigide des parois humaine contraint naturellement la déformation des plaques et en un sens les prédispose à des niveaux de contraintes élevés. Cette différence observée au niveau de la rigidité des parois pourraient expliquer pourquoi les plaques humaines et en particulier les zones fibrotiques soient plus rigides que les plaques de souris. En d'autres termes, nous avançons la thèse que la rigidité des zones fibrotiques des plaques est une conséquence directe de la rigidité des parois. Cette idée permettrait en tout cas d'expliquer les faibles niveaux de contraintes observés au sein des plaques de souris et finalement d'associer le niveau de contrainte observé dans les plaques à celui observé dans les parois artérielles.

Si cette idée demande encore des études pour être confirmée, nous ne résistons à faire le raccourci rapide qu'il semblerait possible de stabiliser une plaque en assouplissant le comportement des parois auxquelles elles sont attenantes. C'est ce qui semble se produire pour les souris apoE^{-/-}. En effet, si l'épaisseur des parois artérielles tend à augmenter à mesure que les plaques se développent, il semblerait que ce remodelage se fasse au détriment des ruptures des lames élastiques (Jones et al., 2005; Wang et al., 2009). Or, nous pouvons légitimement supposer que ces ruptures assouplissent le comportement de la paroi. En utilisant une image simpliste, les lames élastiques auraient un rôle de « fusible mécanique », évitant ainsi la densification et donc la rigidification des zones fibrotiques, notamment au niveau de la chape fibreuse.

Par ailleurs, il est important de remarquer que les situations tissulaires sont différentes entre l'homme et la souris. En particulier, les chapes fibreuses humaines sont majoritairement constituées de fibrose dense, riche en collagène, alors que les chapes fibreuses observées au sein des plaques de souris apoE^{-/-} sont principalement de nature fibro-musculaire. Or une chape fibreuse riche en collagène et pauvre en cellules musculaires lisses sera toujours plus rigide qu'une chape fibreuse riche en cellules musculaires lisses. Pour illustrer les différences potentielles entre la nature de ces chapes fibreuses, nous avons reconstruit l'état de contraintes résiduelles et simulé les conditions physiologiques de coronaires humaines avec les caractéristiques rhéologiques murine utilisées au cours de notre étude. Une comparaison entre les rhéologies humaine et murine pour les morphologies humaines est donnée figure 2.44.

Le résultat de cette comparaison est sans appel et parfaitement illustré par les pics de contraintes au niveau des chapes fibreuses, denses en collagène, des cas 2 et 3 dont les comportements mécaniques sont décrits avec les rhéologies murines. Il est dès lors très clair que les propriétés rhéologiques de la chape fibreuse seules ne permettent pas d'expliquer le caractère non vulnérable des plaques de souris. Il apparaît alors nécessaire de considérer les caractéristiques morphologiques des plaques.

Influence de la morphologie La morphologie des plaques d'athérome aortiques de souris apoE^{-/-} est différente des plaques humaines, avec un développement direct dans la lumière du vaisseau. Toutefois, en considérant des rhéologie humaines, cette morphologie n'empêche pas l'apparition de pics de contraintes au niveau des chapes fibreuses et leur qualification comme plaque vulnérable. Avec les rhéologies murines ce n'est pas le cas. Par ailleurs, nous avons montré que les rhéologies murines seules ne conditionnent pas la stabilité des plaques. Les résultats de ces croisements de rhéologies semblent indiquer que les déterminants de vulnérabilité d'une plaque sont donc nécessairement de nature rhéologique et morphologique. Ainsi, si Loree et al. (1992) avaient établi le lien entre la diminution de l'épaisseur de la chape fibreuse et l'augmentation des contraintes circonférentielles, nous avançons la thèse que l'amplitude du pic de contrainte au niveau de la chape fibreuse dépend non seulement de la morphologie des plaques (des épaisseurs de la chape fibreuse et du cœur nécrotique), mais aussi d'une certaine compétition entre le comportement mécanique de la paroi et celui de la chape fibreuse.

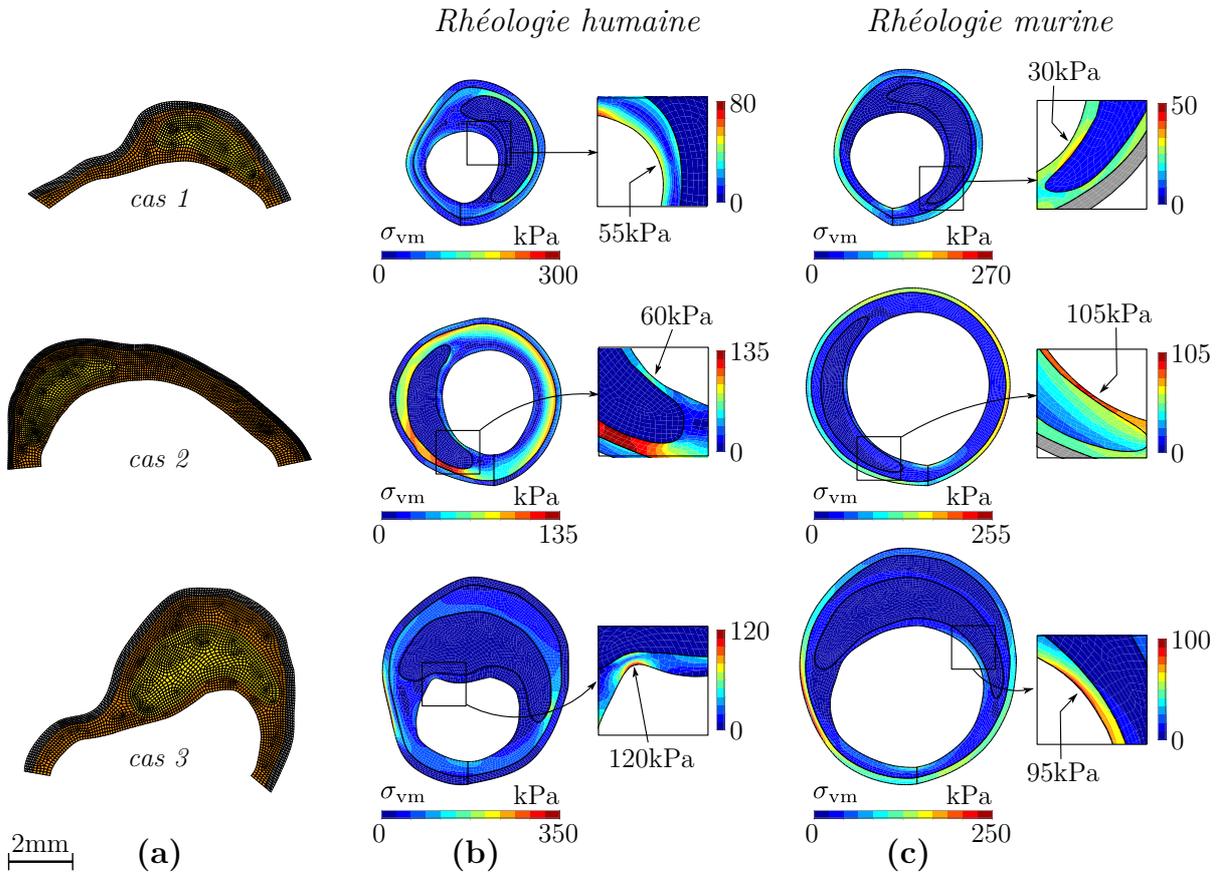


Figure 2.44. Illustration de l'influence de la rhéologie de la paroi artérielle et des constituants des plaques sur l'état de contraintes équivalentes physiologiques au sein de coronaires humaines. Après fermeture, une pression interne de 16kPa, correspondant à la pression systolique, est imposée. (a) Géométries ouvertes : la paroi artérielle (□), le cœur nécrotique (■) et la fibrose hypocellulaire (■). (b) Distribution des contraintes équivalentes de Von Mises avec la rhéologie humaine et (c) avec la rhéologie murine.

2.5.4.3 Synthèses des principaux résultats

Les résultats indiquent que la morphologie des plaques d'athérome de souris apoE^{-/-} et les propriétés mécaniques de leurs constituants diffèrent significativement de celles observées chez l'homme, avec un développement directement dans la lumière du vaisseau et des modules de Young plus faibles. L'analyse de la distribution des contraintes résiduelles indique que, contrairement à l'homme, les lésions athérosclérotiques des souris apoE^{-/-} sont soumises à de très faibles contraintes. En raison de la faible amplitude de ces contraintes, aucune corrélation significative n'a pu être mise en évidence entre ces dernières et la localisation des macrophages. En raison de la faible amplitude des contraintes appliquées aux lésions, les résultats de cette étude permettent d'expliquer l'absence de rupture des plaques d'athérome aortiques chez la souris apoE^{-/-}, qui constitue le modèle expérimental le plus utilisé pour la mise en évidence des phénomènes biologiques participant à l'athérogénèse.

2.5.5 Limitations et perspectives

Grâce à une approche multidisciplinaire incluant des biologistes et des biomécaniciens, cette étude réalisée dans le cadre de l'ANR ATHEBIOMECH (2006–2009) a permis un élargissement significatif du champ des connaissances portant sur la souris apoE^{-/-}, un modèle expérimental de choix pour l'étude des mécanismes conduisant à la survenue des maladies cardiovasculaires. Malgré tout, même si cette étude a ouvert une voie prometteuse et fait émerger quelques concepts prometteurs permettant d'améliorer la compréhension du développement des plaques vulnérables, certaines limitations de ce travail doivent être mentionnées.

Les géométries ont été segmentées par les biologistes à partir des images des anneaux ouverts sans pouvoir effectuer une étude histologique précise compte tenu de la faible épaisseur des anneaux utilisés. Les constantes rhéologiques du modèle de comportement élastique anisotrope non-linéaire des parois artérielles ont été déterminées à partir des données d'essais effectués sur une portion différente de l'aorte. Les modules de Young du modèle de comportement élastique isotrope linéaire des constituants des plaques ont été déterminé par indentation AFM. Cette technique ne permet pas encore de caractériser le caractère non linéaire des tissus. L'anisotropie du comportement de ces constituants n'a pas été quantifiée. Quelle que soit la nature des constituants, nous n'avons pas fait de distinction selon l'âge des animaux, ni considéré leur caractère visco-élastique.

Nous avons fait l'hypothèse que les géométries ouvertes étaient libres de contraintes. Or des observations effectuées au cours de notre étude montrent clairement que cette hypothèse n'est pas forcément raisonnable dans tous les cas. Les simulations de fermetures ont été réalisées avec l'hypothèse de déformations planes et une étude tri-dimensionnelle conduirait sûrement à des résultats différents. Les conditions aux limites considérées pour simuler les conditions physiologiques se limitent à l'application d'une pression sanguine sans prendre en compte les tissus de soutien ou de façon plus générale l'environnement physiologique complet. Les simulations ont été réalisées en faisant l'hypothèse d'évolution quasi-statiques. Ces conditions ne permettent pas de considérer le caractère pulsatile du flux sanguin.

À la lumière de ces limitations, les résultats obtenus demandent encore des investigations expérimentales pour être confirmés. Malgré tout, nos résultats ouvrent une voie intéressante de recherche quant à l'influence réelle des contraintes résiduelles en conditions physiologiques.

Modélisation du développement des contraintes résiduelles

Dans les sciences naturelles, on ne retrouve plus ces conditions : homogénéité, indépendance relative des parties éloignées, simplicité du fait élémentaire, et c'est pour cela que les naturalistes sont obligés de recourir à d'autres modes de généralisation.

Henri Poincaré
(*La Science et l'Hypothèse*, 1902)

3.1 Introduction

L'un des champs de recherche les plus actifs en mécanique est celle des matériaux vivants (Epstein et Elżanowski, 2007; Yavari et al., 2006). Contrairement aux matériaux classiques de l'ingénierie mécanique, les organismes vivants ont une habilité remarquable à changer non seulement leur géométrie mais aussi leur architecture et leurs propriétés mécaniques en réponse aux changements de leur environnement (Cowin, 1999; Taber, 1995). Ces évolutions sont à l'origine du développement de contraintes résiduelles (Holzapfel et Ogden, 2010a; Humphrey, 2009b; Skalak et al., 1996). Depuis la mise en évidence de la présence de contraintes résiduelles au sein des artères (Chuong et Fung, 1986; Vaisnav et Vossoughi, 1987), ces dernières ont été considérées comme une caractéristique importante de leur comportement mécanique (Fung, 1991; Humphrey, 2003, 2008b) et leur présence a permis de faire émerger l'hypothèse d'homéostasie vasculaire (Humphrey, 2009b; Wagenseil et Mecham, 2009). Toutefois, la compréhension de leur développement, que ce soit en conditions saines ou pathologiques, demande encore des efforts de recherche (Humphrey, 2009b). En particulier, il faudrait pouvoir corréliser leur développement avec l'activité biologique et vérifier (ou invalider) l'hypothèse d'homéostasie vasculaire. C'est dans ce contexte que de nombreux travaux sur la modélisation de la croissance et du remodelage des artères ont été fait (Humphrey, 2009a; Wagenseil et Mecham, 2009).

Historiquement, le terme *croissance* a été associé à une variation de masse, réservant le terme *remodelage* à tout changement de micro-structure (Taber, 1995). Les premières descriptions de la croissance remontent aux travaux de Hsu (1968) avec le développement

d'une théorie de croissance en petites déformations dirigée par les contraintes. Peu après, Cowin et Hegedus (1976) ont exploré les arguments thermodynamiques et fait émerger la notion de puits d'entropie associé à l'évolution des tissus. Inspirés par les travaux effectués en plasticité par Lee (1969), Skalak et al. (1982) ont proposé une description cinématique de la croissance basée sur la décomposition du gradient de la transformation en une partie élastique et une partie de croissance, i.e. $\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \mathbf{F}_g$. Cette décomposition a notamment permis d'expliquer l'émergence des contraintes résiduelles lors de la croissance des tissus et en particulier des artères (Takamizawa, 1991). Ces travaux ont été repris et formalisés par Rodriguez et al. (1994). Ces auteurs ont en particulier fait le parallèle entre la mesure d'angle d'ouverture des tissus et le niveau de contraintes résiduelles. Ces considérations ont été explorées par Skalak et al. (1996). Dans ces travaux, un parallèle explicite avec le développement des dislocations de Volterra est fait. Invoquant les travaux de Blume (1989), Skalak et al. (1996) ont montré de façon intéressante que l'incompatibilité de la croissance mentionnée par Rodriguez et al. (1994) n'est que de nature géométrique. Ce résultat montre que la méthode de l'angle d'ouverture n'est valide que lorsque la distribution de l'allongement circonférentiel résiduel $k_\theta = 1 - \alpha(R)/\pi$, associé à l'angle d'ouverture local $\alpha(R)$, est linéaire ou constant dans l'épaisseur (Ganghoffer et Haussy, 2005).

Il est toutefois curieux de constater que, malgré ces avancées dans la description géométrique de la croissance, les arguments géométriques autres que la décomposition du gradient de la transformation ont longtemps été oubliés dans les modèles de croissance. Ainsi, souvent plus motivés par la description l'homéostasie vasculaire que le processus de croissance lui-même, de nombreux modèles de croissance des parois artérielles ont été spécifiés hors de tout cadre thermodynamique et mécanique consistant. Parmi les modèles développés, si certains comme ceux de Rachev et al. (1996) et Taber et Eggers (1996) ont été très vite oubliés, d'autres spécifiant une croissance des parois artérielles jusqu'à ce qu'un niveau de contraintes circonférentielles spécifié soit atteint comme celui de Taber (1998) ou celui Rachev et al. (2000) sont encore utilisés (Alastrué et al., 2010; Alastrué et al., 2008). Or, avec ces modèles, il ne peut se produire d'autre comportement que celui d'uniformisation des contraintes circonférentielles sur l'épaisseur des parois. Ainsi, si ces modèles permettent de reproduire la croissance, ils n'ont pas apporté de réel éléments de compréhension. On notera toutefois la complexité croissante de ces modèles ces dernières années avec la prise en compte des effets non-locaux associés au flux sanguin (Alford et Taber, 2008; Rodríguez et al., 2007) ou en considérant aussi la contraction des cellules musculaires lisses de la media (Alford et al., 2008; Figueroa et al., 2009; Vignes et Papadopoulos, 2010). Quoi qu'il en soit, si tous ces modèles suivent un objectif homéostatique (voir, e.g., Humphrey (2008a)), ils ne peuvent en aucun cas étayer cette hypothèse car les valeurs homéostatiques sont les données d'entrée de ces modèles.

Malgré tout, une vision géométrique moderne de la croissance a été initiée par Segev et Epstein (1996). Ces travaux ont fait émerger la notion de repère de référence matériel comme acteur central de la modélisation de la croissance (Segev et Rodnay, 1999). Cette approche est à l'origine du cadre de modélisation de la croissance proposé par Epstein et Maugin (2000). Dans ces travaux, la notion de télé-parallélisme, couplée au cadre thermodynamique ouvert de la croissance introduit par Cowin et Hegedus (1976) sont abordés. En utilisant des arguments rationnels de mécanique des milieux continus

(Truesdell et Noll, 1965) et les points clés de la théorie des inhomogénéités matérielles (Maugin, 1993; Noll, 1967), ces auteurs montrent que l'évolution du repère de référence matériel doit être une fonction du tenseur de Eshelby, c'est à dire la version matérielle du tenseur énergie-impulsion (Epstein et Maugin, 1990). Poursuivant les efforts de recherche et suivant la proposition de DiCarlo (2005), Epstein (2007) a montré que le puits d'entropie introduit par Cowin et Hegedus (1976) n'est autre que la partie sphérique du tenseur de Eshelby. [Les fondements et les détails des travaux de Epstein et Maugin (2000) et Epstein (2007) sont donnés dans le livre de Epstein et Elżanowski (2007).] Notons avant de poursuivre que les approches de Garikipati et al. (2006), Ambrosi et Guillou (2007) ou Olsson et Klarbring (2008), simplement basées sur l'inégalité de Clausius-Planck, ont toutes fait émerger naturellement le tenseur de Eshelby. Si l'approche de Garikipati et al. (2006) est une simple application du théorème de Noether (1918) à la densité d'énergie de déformation, l'approche de Olsson et Klarbring (2008) rejoint celle de DiCarlo (2005) avec la formulation d'un principe des puissances virtuelles intégrant les effets des forces configurationnelles responsables de l'évolution du tissu. Enfin, l'approche de Ambrosi et Guillou (2007) se distingue dans le sens où ces auteurs considèrent un flux d'espèce biochimique augmentant l'expression mécanique du tenseur de Eshelby. Cette généralisation multi-physique a été présentée par Maugin (2006b).

Parallèlement, un courant de modélisation de la croissance en suivant la théorie de plasticité a été initié par Lubarda et Hoger (2002). [Le parallèle entre plasticité et croissance est explicitement discuté par Lubarda (2004)]. Dans cette approche, le tenseur de Mandel – la partie déviatrice du tenseur de Eshelby – apparaît comme le dual thermodynamique de la partie symétrique du gradient de vitesse de croissance (Hoger et al., 2004). Lubarda et Hoger (2002) ont proposé un modèle de croissance isotrope, un modèle de croissance isotrope transverse et un modèle de croissance orthotrope. Le modèle isotrope a été utilisé par Kuhl et al. (2007) pour simuler la croissance des artères athérosclérotiques. Le modèle anisotrope transverse est analogue à celui proposé par Imatani et Maugin (2002). Enfin, leur modèle de croissance orthotrope a été employé par Menzel (2007) sous une forme modifiée puisqu'il a simplement remplacé le tenseur de Mandel par le tenseur de Eshelby. C'est le point de convergence des différents approches mentionné par Maugin (2003) dans sa revue sur les aspects historiques de la construction de la théorie des évolutions matérielles.

Dès lors, il semble raisonnable de baser de nouveaux développements à partir des travaux d'Epstein et Maugin (2000) et de leur fondations en physique-mathématique. C'est ce point de vue que nous adoptons car il permet de ne pas occulter la réalité géométrique et de faire émerger naturellement les concepts associés à l'évolution des matériaux. Si cette approche rationnelle s'impose par sa rigueur géométrique et son pragmatisme, elle demande quelques connaissances spécifiques encore trop rarement employées dans la communauté biomécanique. Ainsi, dans ce chapitre, nous commençons par introduire le cadre de modélisation qui nous semble nécessaire à la description du développement des contraintes résiduelles au sein des milieux vivants.

3.2 Développement du formalisme

Dans cette section, nous introduisons le cadre qui nous semble nécessaire à la description du développement des contraintes résiduelles par les milieux vivants. Nous commençons avec quelques éléments de géométrie permettant de caractériser la structure métrique-affine d'un milieu continu. La notion de connexion affine introduite par Cartan (1923) est abordée et illustrée. Cette introduction permet de faire émerger la notion d'inhomogénéité matérielle au sens de Noll (1967). Suite à quoi, nous développons les équations du champ et explorons les symétries matérielles à partir du théorème de Noether (1918). Bien que ces notions soient couramment utilisées en physique théorique (Forger et Römer, 2004; Gronwald, 1997; Gronwald et Hehl, 1996; Hehl et al., 1995; Itin, 2007; Mangiarotti et Sardanashvili, 2000) ou souvent employées pour la modélisation continue des dislocations (Agiarofitou et Lazar, 2010; Clayton et al., 2005; Epstein et Bucataru, 2003; Hehl et Obukhov, 2007; Lazar et al., 2010), elles n'apparaissent peu (ou pas) dans les théories et modèles (bio-)mécaniques des tissus vivants. Enfin, une procédure de rationalisation thermodynamique est proposée.

3.2.1 Motivation

Pour illustrer le développement des tissus et des contraintes résiduelles, considérons une vision idéalisée de la division cellulaire comme schématisé par la figure 3.1. Pour décrire cette situation, nous adoptons le vocabulaire de la théorie des inhomogénéités matérielles (Noll, 1967) comme présenté par Maugin (1993), Epstein et Elzanowski (2007, ch.1) ou Epstein (2010). Considérons tout d'abord un corps matériel uniforme constitué de neuf cellules identiques, noté \mathcal{B} , ce qui veut dire que toutes les cellules sont constituées du même et unique matériau. Nous ferons l'hypothèse que la configuration initiale de \mathcal{B} , notée $\varphi(\mathcal{B}, t_0)$, est (globalement) homogène, c'est à dire que toutes les cellules sont dans le même état naturel et sont donc indistinguables les unes des autres du point de vue de leur comportement Epstein (2007, 2010). Maintenant, considérons que la cellule centrale croît avant de se diviser. En suivant la vision idéalisée de la croissance de Skalak et al. (1982) ou sa formalisation mathématique par Rodriguez et al. (1994), ce processus peut être vu comme l'évolution du voisinage d'un point matériel (cellule) isolé. En grossissant, cette cellule garde sa nature constitutive et reste dans le même état naturel, libre de toute contrainte (voir la transformation de (1) à (2) sur la figure 3.1). Si nous procédons au ré-assemblage de cette cellule après une croissance dite « libre », il est évident que nous allons à la fois contraindre cette cellule mais aussi celles de son environnement initial. La configuration $\varphi(\mathcal{B}, t_1)$ du corps matériel n'est donc plus libre de contraintes : dans la théorie développée par Noll (1967), ce sont des inhomogénéités matérielles (Maugin, 1993). Si les références locales – constituant la configuration de référence – sont toutes identiques en tout point du corps matériel, cette configuration, bien que globalement inhomogène, sera considérée comme localement homogène (Epstein, 2010). Dans la théorie d'élasto-plasticité, on parle de « stockage statistique de dislocations » (Clayton et al., 2005). Par contre, si l'état de référence local de la cellule centrale a évolué au cours du processus, cette configuration sera considérée comme globalement et localement inhomogène ; le caractère inhomogène local, impliquant évidemment la notion globale. Il est dès

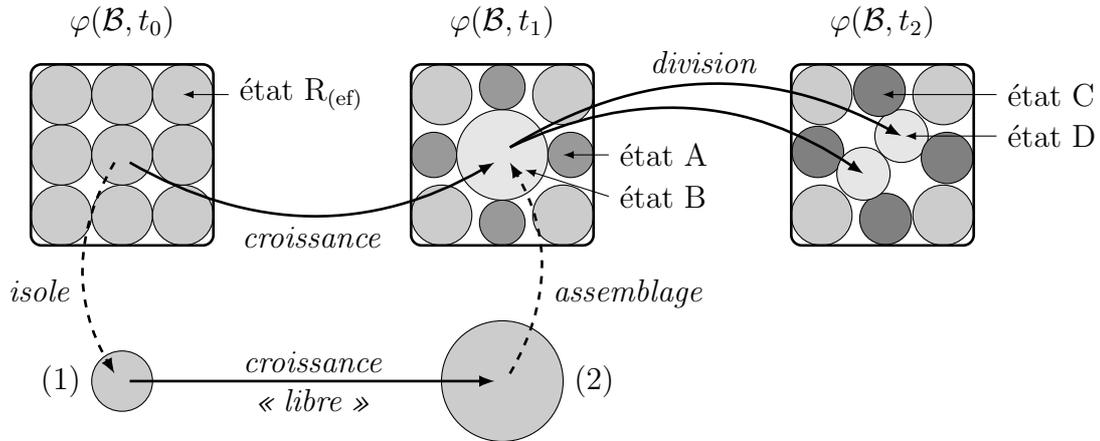


Figure 3.1. Schématisation du développement des inhomogénéités matérielles lors de la division cellulaire au sein d'un tissu. En démarrant d'une configuration matérielle globalement homogène $\varphi(\mathcal{B}, t_0)$ à l'instant t_0 , nous avons dépeint la situation dans laquelle la cellule au centre croît ($t_0 \rightarrow t_1$) avant de se diviser ($t_1 \rightarrow t_2$). Comme conséquence de cette vision heuristique, on peut remarquer aux instants t_1 et t_2 trois états de contraintes différents de la même cellule idéalisée, à l'origine de contraintes résiduelles. Ces différences d'état de référence du même matériau coïncident avec notre définition des inhomogénéités matérielles. [Figure construite sur une idée originale de Ambrosi et Preziosi (2009)]

lors très clair que la présence de contraintes résiduelles témoigne de l'inhomogénéité globale d'un milieu, mais ne permet pas de conclure sur son inhomogénéité locale associée au degré de continuité (intégrabilité) du matériau (Epstein, 2007). Pour illustrer cette notion locale, remarquons sur la figure 3.1 que le processus de division génère un nouvel élément et altère donc la continuité du matériau. Reprenant la dénomination employée par Rakotomanana (1998), nous parlerons de milieux faiblement continus. Suivant les travaux pionniers de Kondo et Kroener, les mesures de discontinuités matérielles ont été associées à la non-métrie (défauts ponctuels), la torsion (dislocations) et la courbure (disclinations) de la connexion affine du matériau (Aguasofitou et Lazar, 2010; Clayton et al., 2005; Epstein et Bucataru, 2003; Hehl et Obukhov, 2007; Lazar et al., 2010).

3.2.2 Structure géométrique des milieux continus en évolution

Commençons par préciser que les variables dynamiques de toute théorie physique sont le plus souvent exprimées par rapport à un repère de référence. Par exemple, pour décrire le mouvement d'un corps matériel, on considère généralement un référentiel galiléen d'espace-temps pour lequel l'espace est homogène et isotrope (euclidien), le temps uniforme (newtonien) et dans lequel tout corps libre est animé d'un mouvement rectiligne uniforme (Landau et Lifshitz, 1959). Un référentiel correspond donc à une « vision rigidifiée » de l'espace par le choix d'une origine. En ajoutant le choix d'une base, on définit un repère. Les variables observables sont celles qui sont indépendantes du choix d'un tel repère. Ce qui est souvent appelé une « configuration de référence » n'est en réalité que la définition d'un système de coordonnées matérielles (Epstein et Elzanowski, 2007, Box 1.1 page 6). En aucun cas cela permet de décrire la structure matérielle, à moins que cette dernière ne soit homogène, c'est à dire uniforme et libre de contraintes. Ce sont les

hypothèses de l'élasticité homogène. Dans tous les autres cas, c'est à dire en présence de discontinuités, d'inhomogénéités ou de contraintes résiduelles, la structure du corps matériel devra être considérée comme non-euclidienne (Epstein et Elżanowski, 2007; Maugin, 1993; Romano et al., 2006). Ainsi, comme il n'est pas raisonnable de formuler l'hypothèse d'homogénéité pour les corps matériels en évolution, il émerge naturellement la question :

Quelle est la structure géométrique d'un corps matériel en évolution développant des contraintes résiduelles ?

3.2.2.1 Liminaires

Commençons par rappeler que tout objet physique peut être décrit par le concept de corps matériel \mathcal{B} dont les membres sont des points matériels (Noll, 1973). Un corps matériel peut toujours être vu comme un domaine de \mathbb{R}^3 , c'est à dire un ouvert borné de frontière régulière qui peut être couvert par une seule carte globale dans un système de coordonnées cartésien (Epstein et Elżanowski, 2007; Epstein et Maugin, 2000). En d'autres termes, il existe toujours, et ce quel que soit le degré de continuité d'un milieu, une application biunivoque entre les points matériels et les points géométriques de l'espace. Par conséquent, il est toujours possible de transporter les propriétés géométriques du milieu continu à l'espace vectoriel ambiant. Dès lors, un système de coordonnées étant un difféomorphisme entre \mathcal{B} et son espace tangent $T_p\mathcal{B}$ au point p , on peut légitimement considérer que toute notion exprimée en coordonnées adaptées se rapporte en fait à l'espace tangent. La formalisation de cette notion est qu'un corps matériel est localement homogène si, pour chaque point $p \in \mathcal{B}$, il existe une carte (contenant p) telle que les applications naturellement induites entre les espaces tangents de $T_p\mathcal{B}$ soient des isomorphismes constitutifs (Epstein et al., 2006). Lorsque nous cherchons à décrire la structure matérielle, c'est bien de cet espace tangent dont nous parlons.

Dans la suite, on note $T\mathcal{B}$ le fibré tangent à \mathcal{B} et dont les éléments sont des couples $(p, \mathbf{v}(p))$ avec $p \in \mathcal{B}$ un point et $\mathbf{v}(p) \in T_p\mathcal{B}$ un vecteur. C'est une variété différentiable de dimension 6 dont les sections sont des champs de vecteurs. De façon analogue, on note $T^*\mathcal{B}$ le fibré co-tangent à \mathcal{B} dont les sections sont des champs de 1-formes (différentielles) définies sur $\Omega^1(\mathcal{B})$ (Boothby, 1986; Choquet-Bruhat et al., 1982).

3.2.2.2 Structure affine matérielle

Pour aborder les notions d'alignement, de parallélisme ou d'intersection sur le corps matériel, il est nécessaire de définir sa structure affine. Pour se faire, commençons par définir le fibré tangent affine $A(\mathcal{B})$, élargissant la fibre de l'espace tangent $T\mathcal{B}$ en autorisant les éléments de $T_p\mathcal{B}$ à se translater en différents points $q \in A_p\mathcal{B}$. Un repère affine sur la variété matérielle \mathcal{B} en un point p est une paire (q, \mathbf{e}_α) consistant en un point $q \in A_p\mathcal{B}$ et un repère linéaire $\mathbf{e}_\alpha \in L_p\mathcal{B}$ tel que le groupe affine $A(3, \mathbb{R}) = GL(3, \mathbb{R}) \rtimes T(3)$, défini comme le produit semi-direct du groupe général des transformations linéaires et du groupe des translations, agisse tel que

$$\left\{ \begin{array}{c} q' \\ \mathbf{e}'_\alpha \end{array} \right\} = \begin{bmatrix} 1 & t^\beta \\ 0 & L_\alpha^\beta \end{bmatrix} \left\{ \begin{array}{c} q \\ \mathbf{e}_\beta \end{array} \right\} = A \left\{ \begin{array}{c} q \\ \mathbf{e}_\beta \end{array} \right\} \quad (3.1)$$

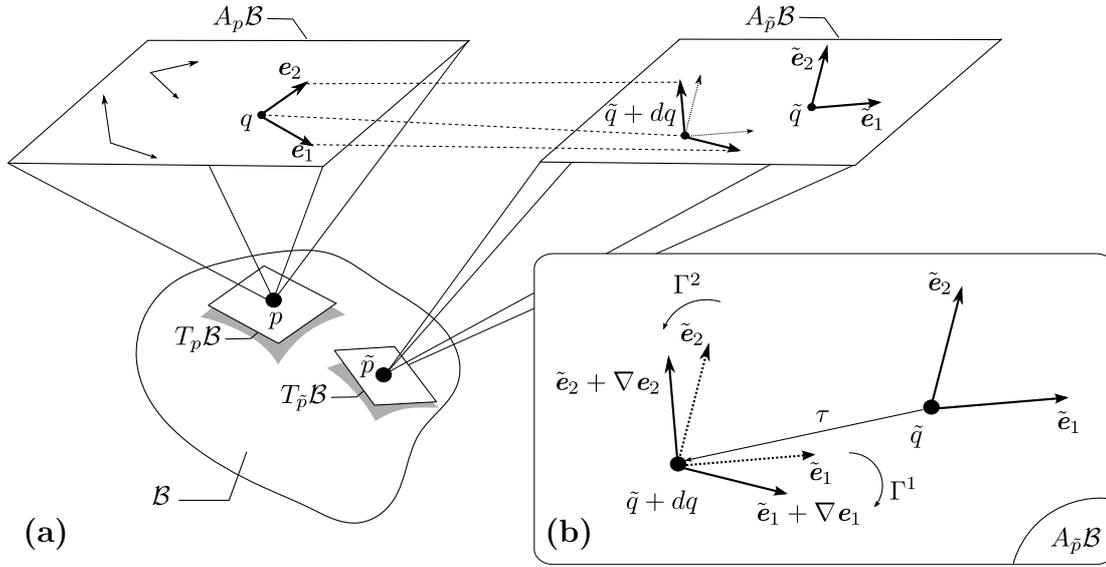


Figure 3.2. Schématisation de la structure affine matérielle. (a) Repères affines arbitraires sur l'espace tangent affine $A_p\mathcal{B}$ défini au point $p \in \mathcal{B}$ et transport affine parallèle du repère $(q, e_\alpha)(p)$ en un point $\tilde{p} \in \mathcal{B}$ infiniment voisin. (b) Détail du transport affine de l'image $(\tilde{q}, \tilde{e}_\alpha)(\tilde{p})$ du repère $(q, e_\alpha)(p)$ dans $A_{\tilde{p}}\mathcal{B}$. Le repère est dans un premier temps translaté au point $\tilde{q} + dq$ puis les vecteurs de base sont linéairement transformés. Ces transformations sont respectivement définies par la 1-forme de translation τ et la 1-forme de connexion linéaire Γ de la connexion affine généralisée. [Figure construite sur une idée originale de Gronwald (1997)]

avec $t^\beta \in T(3)$, $L_\alpha^\beta \in GL(3, \mathbb{R})$ et A une matrice de taille 4×4 . Comme illustré par la figure 3.2, il est possible de relier deux repères affines d'un même espace tangent affine par une simple transformation affine. Pour relier les repères affines (q, e_α) et $(\tilde{q}, \tilde{e}_\alpha)$ de deux espaces tangents affines $A_p\mathcal{B}$ et $A_{\tilde{p}}\mathcal{B}$, respectivement en p et $\tilde{p} = p + dp$, il est nécessaire d'introduire la notion de connexion affine.

Connexion affine Rappelons, qu'une connexion affine matérielle est un objet géométrique défini sur la variété matérielle qui connecte des espaces tangents voisins et permet ainsi à des champs de vecteurs tangents d'être dérivés comme si c'étaient des fonctions définies sur la variété matérielle et prenant leurs valeurs dans un unique espace vectoriel. Cette connexion affine généralisée consiste une 1-forme de translation τ^α à valeur dans \mathbb{R}^3 et une 1-forme de connexion linéaire Γ_α^β à valeurs dans l'algèbre de Lie $\mathfrak{gl}(3, \mathbb{R})$ du groupe général linéaire $GL(3, \mathbb{R})$. L'action de cette connexion est décrite par les transformations

$$\begin{Bmatrix} dq' \\ \nabla e'_\alpha \end{Bmatrix} = dA \begin{Bmatrix} q \\ e_\beta \end{Bmatrix} = dA \cdot A^{-1} \begin{Bmatrix} q' \\ e'_\beta \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & \tau^\beta \\ 0 & \Gamma_\alpha^\beta \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} q' \\ e'_\beta \end{Bmatrix} \quad (3.2)$$

avec ∇ l'opérateur de dérivation covariante. Ainsi, le transport parallèle affine est obtenu en translatant le point $q(p) \in A_p\mathcal{B}$ en $(q + dq)(\tilde{p}) = \tilde{q} + \tau^\alpha(\tilde{p}) \tilde{e}_\alpha \in A_{\tilde{p}}\mathcal{B}$ et en transformant le repère linéaire $e_\alpha(p) \in A_p\mathcal{B}$ en $(e_\alpha + \nabla e_\alpha)(\tilde{p}) = \tilde{e}_\alpha + \Gamma_\alpha^\beta(\tilde{p}) \tilde{e}_\beta \in A_{\tilde{p}}\mathcal{B}$. À ce stade, il est important de noter que ce transport parallèle dépend des bases choisies et qu'il n'existe pas, *a priori*, de base préférée.

Forme canonique Le choix d'une origine o_p réduit un repère affine $(o_p, \mathbf{e}_\alpha) \in A_p\mathcal{B}$ en un repère linéaire $\mathbf{e}_\alpha \in L_p\mathcal{B}$ et permet d'identifier le point $p \in \mathcal{B}$ avec le point $o_p \in A_p\mathcal{B}$. En d'autres termes, par le choix d'une origine, nous avons restreint le fibré affine $A(\mathcal{B})$ au fibré des repères linéaires $\pi : L(\mathcal{B}) \rightarrow \mathcal{B}$, dont la fibre $L_p(\mathcal{B})$ au dessus de chaque point p de \mathcal{B} correspond à l'ensemble des bases de l'espace tangent en ce point. Mais, comme seules les transformations linéaires du groupe $GL(3, \mathbb{R})$ laissent l'origine invariante sous l'action de tout élément du groupe affine $A(3, \mathbb{R})$ sur l'espace affine tangent, nous perdons l'invariance par translation dans le fibré affine $A(\mathcal{B})$ au profit d'une correspondance bijective entre les translations dans $A(\mathcal{B})$ et les difféomorphismes sur \mathcal{B} . Toutefois, s'il est possible d'identifier un point $p \in \mathcal{B}$ et l'origine du repère $p = \pi(p, \mathbf{e}_\alpha)$, il est important de noter que le transport parallèle d'un repère (p, \mathbf{e}_α) ne conduit pas à un repère en $\tilde{p} = p + dp$ mais à un repère au point $\tilde{p} + \tau^\alpha(\tilde{p}) \tilde{\mathbf{e}}_\alpha$. Nous cherchons donc à construire un repère local qui soit automatiquement invariant par translation. Cette construction passe par la définition d'une forme canonique (ou de contact)

$$\vartheta = dp + \tau \quad (3.3)$$

sur $L(\mathcal{B})$ à valeurs dans \mathbb{R}^3 ; le mot *canonique* venant du fait qu'elle est indépendante de tout choix de système de coordonnées (Coquereaux, 2002; Gronwald, 1997). En effet, ϑ représente la différence vectorielle entre $p \in \mathcal{B}$ et son image sous l'action de la connexion affine. Cette forme canonique vérifie par définition et pour tout vecteur matériel $\mathbf{u} \in T\mathcal{B}$, l'identité $\vartheta(\mathbf{u}) = \mathbf{u}$ (Coquereaux, 2002). Comme ϑ est équivariante, elle définit aussi une 1-forme sur \mathcal{B} à valeurs dans le fibré tangent, i.e. $\vartheta \in \Omega^1(\mathcal{B}, T\mathcal{B})$; ce qui se traduit, dans le repère (p, \mathbf{e}_α) , par

$$\vartheta = \mathbf{e}_\alpha \otimes \vartheta^\alpha, \quad \mathbf{e}_\alpha \rfloor \vartheta^\beta = \delta_\alpha^\beta \quad (3.4)$$

où \rfloor est le produit intérieur et δ_α^β le delta de Kronecker. La 1-forme ϑ^α apparaît alors comme un vecteur de base d'un co-repère mobile. Dans une carte arbitraire de coordonnées locales $\{x^i\}$, le co-repère mobile et son dual (le repère mobile) s'expriment comme

$$\vartheta^\alpha(p) = \vartheta_{.i}^\alpha(p) dx^i, \quad \mathbf{e}_\alpha(p) = e_{.i}^\alpha(p) \partial_i, \quad \alpha, i = 1, 2, 3 \quad (3.5)$$

c'est à dire par deux matrices non dégénérées $\{\vartheta_{.i}^\alpha\}$ et $\{e_{.i}^\alpha\}$ qui sont les inverses l'une de l'autre. En d'autres termes, nous considérons un set de 9 fonctions lisses et indépendantes sur \mathcal{B} . En accord avec ces trivialisations locales, notez que nous adhérons aux conventions d'indices grecques (α, β, \dots) pour les indices anholonomes ou de repères et latins (i, j, \dots) pour les indices holonomes ou de coordonnées.

Transport parallèle affine En définissant la forme canonique ϑ , nous venons de « souder » l'espace tangent affine $A(\mathcal{B})$ à l'espace tangent $T\mathcal{B}$. Par conséquent, l'invariance par rapport au groupe $A(3, \mathbb{R})$ des repères affines de $A(\mathcal{B})$ est scindée par la forme canonique en (i) une invariance difféomorphe (ou translationnelle) sur \mathcal{B} et (ii) une invariance de jauge des repères linéaires sous l'action du groupe $GL(3, \mathbb{R})$ (Gronwald, 1997). Il est dès lors très clair que la 1-forme ϑ acquiert le sens de partie de translation de la connexion affine et nous considérerons donc dorénavant la connexion affine $(\vartheta^\alpha, \Gamma_\alpha^\beta)$ introduite par Cartan (1923). L'action de cette connexion sur le repère mobile (p, \mathbf{e}_α) est

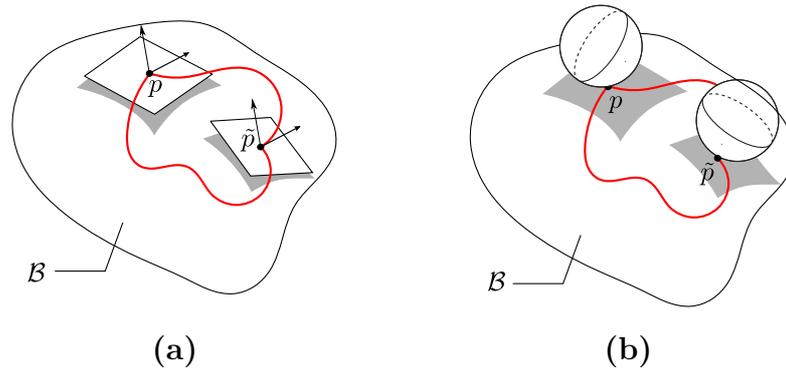


Figure 3.3. (a) Représentation classique du transport parallèle entre deux points p et \tilde{p} . Le rôle de la connexion linéaire est d'accommoder les différentes rotations pouvant survenir suivant le chemin suivi et ce, pour rendre les vecteurs parallèles entre eux. (b) Illustration du sens géométrique intrinsèque du transport parallèle affine selon Cartan (1923). Définir une forme canonique et une connexion linéaire revient à spécifier le déplacement d'une sphère sur l'espace tangent. En plus de définir le parallélisme, cette méthode permet d'obtenir d'importantes informations sur la nature géométrique de l'espace tangent. Pour reprendre des propos de Cartan « c'est cette idée de raccord qui est féconde ».

décrite par les transformations

$$\left\{ \begin{array}{c} dp \\ \nabla e_\alpha \end{array} \right\} = \begin{bmatrix} 0 & \vartheta^\beta \\ 0 & \Gamma_\alpha^\beta \end{bmatrix} \left\{ \begin{array}{c} p \\ e_\beta \end{array} \right\}. \quad (3.6)$$

où l'on voit clairement que le transport parallèle affine d'un repère linéaire de p à \tilde{p} ne conduit pas à un repère linéaire en \tilde{p} mais à un repère linéaire en $\tilde{p} + \vartheta(\tilde{p})$. L'espace non couvert par cette translation est à l'origine de torsion, c'est à dire une mesure de non-intégrabilité de cet espace (Gronwald, 1997; Hehl et al., 1995). Le moyen le plus simple pour interpréter ce décalage affine est de se placer dans la situation d'un observateur interne, situé au point tangent entre « l'espace matériel réel » et son modèle homogène. Partant de ce point, on peut légitimement vouloir se déplacer sur l'espace tangent et même, pourquoi pas, revenir au point de départ; auquel cas nous aurons décrit une courbe quelconque fermée. Rien ne nous empêche non plus d'emmener le repère mobile avec nous et de le transporter par parallélisme. Ce schéma, illustré figure 3.3, permet de faire émerger les deux notions fondamentales d'une connexion affine. En effet, lorsqu'on revient au point de départ, le repère aura tourné par un élément qui dépend aussi bien du chemin suivi que du repère de départ. Le rôle de la connexion linéaire est d'accommoder cette rotation pour rendre les vecteurs parallèles. Ainsi, si le transport par parallélisme n'entraîne aucune rotation c'est que la région dans laquelle on se déplace est assez plate (Coquereaux, 2002). Le second point concerne le chemin suivi et la façon dont on le parcourt. En effet, Wise (2006) a récemment proposé une explication intrinsèque de la connexion affine dans laquelle la forme canonique remplit effectivement le rôle de définition du point de contact de roulement sans glissement d'une sphère sur l'espace tangent. C'est cette notion de point de contact qui est la plus fertile car elle permet de sonder effectivement la nature géométrique de l'espace tangent. Ainsi, si le transport parallèle n'entraîne aucun glissement ou aucun saut, c'est que la région dans laquelle on se trouve est suffisamment régulière.

Torsion & courbure de la connexion affine Les intensités de champs associées au co-repère et à la connexion linéaire sont données par la 2-forme de torsion $\mathcal{T} \in \Omega^2(\mathcal{B}, T\mathcal{B})$ et la partie linéaire de la 2-forme de courbure $\mathcal{R} \in \Omega^2(\mathcal{B}, T\mathcal{B} \otimes T^*\mathcal{B})$, toutes deux à valeurs dans l'algèbre de Lie. Ces intensités sont respectivement définies par (Gronwald, 1997; Hehl et al., 1995)

$$\mathcal{T}^\alpha = d\vartheta^\alpha + \Gamma_\beta^\alpha \wedge \vartheta^\beta \quad (3.7)$$

$$\mathcal{R}_\beta^\alpha = d\Gamma_\beta^\alpha + \Gamma_\gamma^\alpha \wedge \Gamma_\beta^\gamma \quad (3.8)$$

avec \wedge le produit extérieur. Les équations (3.7) et (3.8) constituent respectivement la première et la seconde équation de structure. En utilisant la notation D pour l'opérateur de dérivation covariante extérieure d^∇ , n'agissant que sur les indices de fibre, c'est à dire sur les indices pour lesquels il existe une forme de connexion Γ_β^α , on introduit les identités de Bianchi

$$D\mathcal{T}^\alpha = \mathcal{R}_\beta^\alpha \wedge \vartheta^\beta \quad (3.9)$$

$$D\mathcal{R}_\beta^\alpha = 0 \quad (3.10)$$

que doivent satisfaire ces deux formes. De par leur définition, la torsion et la courbure sont les « gradients » de la connexion affine, respectivement associées à la partie de translation ϑ^α et la partie linéaire Γ_β^α . Or la connexion affine définit les règles de transport parallèle du repère mobile (p, \mathbf{e}_α) . Pour illustrer le sens géométrique de ces 2-formes, reprenons l'image précédente (cf. Fig. 3.3) en intégrant suivant le contour $\mathcal{C} = \partial\mathcal{A}$ l'ensemble des variations du repère mobile (p, \mathbf{e}_α) données par les transformations (3.6). En utilisant le théorème de Stokes, il vient immédiatement :

$$\oint_{\mathcal{C}} dp = \int_{\mathcal{A}} d^\nabla (\mathbf{e}_\alpha \vartheta^\alpha) = \int_{\mathcal{A}} \mathbf{e}_\alpha \mathcal{T}^\alpha \quad (3.11a)$$

$$\oint_{\mathcal{C}} \nabla \mathbf{e}_\alpha = \int_{\mathcal{A}} d^\nabla (\mathbf{e}_\beta \Gamma_\alpha^\beta) = \int_{\mathcal{A}} \mathbf{e}_\beta \mathcal{R}_\alpha^\beta \quad (3.11b)$$

où apparaissent naturellement la torsion et la courbure, respectivement associées à la partie de translation et la partie linéaire de la connexion affine. Le résultat de ces intégrales fournit dans chacun des cas une mesure de discontinuité ou d'holonomie, correspondant au type de transformation affine. Dans le cas de la torsion, le transport parallèle est la translation et le résultat est appelé le vecteur de Burger. C'est une mesure de déplacement correspondant à l'intégration de la partie vectorielle de la torsion (cf. Fig. 3.4, a–c). Dans le cas de la courbure, la partie tensorielle de la courbure caractérise la matrice de rotation ; le résultat est appelé la matrice de Frank et mesure donc la rotation du repère (cf. Fig. 3.4, d–f). Ces dénominations proviennent de la théorie des défauts cristallins initiée par Volterra (1907), dans laquelle la torsion et la courbure sont respectivement associées aux dislocations et disclinations (Mura, 1987). Comme représenté sur la figure 3.4, dans chacun des trois plans de l'espace euclidien, on peut décomposer ces défauts en trois translations et trois rotations.

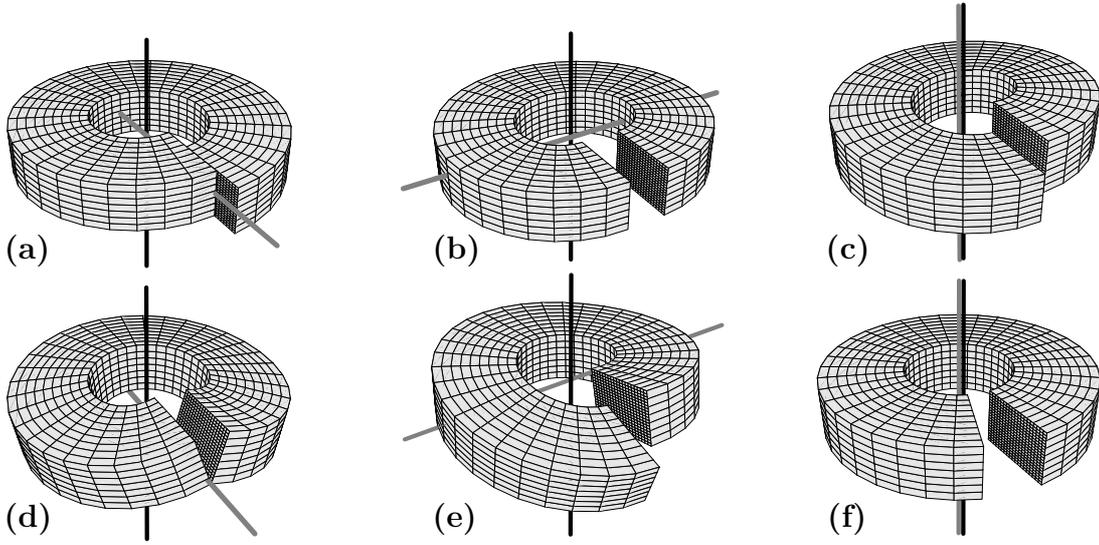


Figure 3.4. Schématisation des six distorsions de Volterra. (a)–(c) Dislocations d’ordre un à trois. (d)–(f) Disclinations d’ordre quatre à six. La ligne noire symbolise la direction perpendiculaire au plan du défaut, habituellement appelée la ligne de dislocation/disclination. La ligne grise spécifie pour les dislocations la direction de translation et pour les disclinations l’axe de rotation. L’orientation relative de ces deux directions est utilisée pour classifier les défauts : perpendiculaire – dislocation coin (a et b) ou disclination de rotation (d et e) ; parallèle – dislocation vis (c) ou disclination coin (f). [Adapté de Puntigam et Soleng (1997)]

Conséquences pratiques Les conséquences qu’impliquent la torsion sont souvent mis en avant en évaluant la dérivée covariante d’un champ scalaire f le long de deux champs de vecteurs \mathbf{u} et \mathbf{v} issus d’un même point $p \in \mathcal{B}$. En l’absence de discontinuité, le résultat doit être indépendant du chemin suivi ; ce qui se traduit par

$$d^{\nabla^2} f(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = f_{,\alpha} \mathcal{T}^\alpha(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = \nabla_{[\mathbf{u}} \nabla_{\mathbf{v}]} f - \nabla_{[\mathbf{u}, \mathbf{v}]} f \doteq 0 \quad (3.12)$$

où le premier crochet indique l’abréviation usuelle d’anti-symétrie, i.e. $2[ab] = ab - ba$ et le second est le crochet de Lie de deux vecteurs $[\mathbf{u}, \mathbf{v}] = \mathbf{u}d\mathbf{v} - \mathbf{v}d\mathbf{u}$. Notez que dans cette expression nous avons utilisé l’abréviation $f_{,\alpha} = df(\mathbf{e}_\alpha)$ dans la décomposition $df = f_{,\alpha} \vartheta^\alpha$ et le lemme de Poincaré associé à la commutativité des dérivées secondes, i.e. $d^2 f = f_{,\alpha\beta} \vartheta^\beta \wedge \vartheta^\alpha \doteq 0$. Ainsi, si la dérivée extérieure seconde d’un champ scalaire est nulle, la dérivée covariante extérieure ne l’est pas les dérivées covariantes secondes d’un champ scalaire ne commutent plus (Coquereaux, 2002; Epstein, 2010). Pour s’affranchir de cette discontinuité, il faut satisfaire la condition d’holonomie associée à une torsion nulle (Maugin, 1993). Notez que c’est une condition nécessaire à l’existence d’un système de coordonnées adapté (Fig. 3.5).

La façon la plus simple de mesurer les conséquences d’une courbure non nulle et de considérer le saut subi par un champ vectoriel $\mathbf{w} = \mathbf{e}_\alpha w^\alpha$ au passage d’une surface de singularité, en suivant un contour fermé. Procédant de façon analogue, mais anticipant l’écriture de la dérivée covariante extérieure seconde du champ vectoriel,

$$D^2 w^\alpha = D(dw^\alpha + \Gamma_\beta^\alpha w^\beta) = d^2 w^\alpha + \mathcal{R}_\beta^\alpha w^\beta \quad (3.13)$$

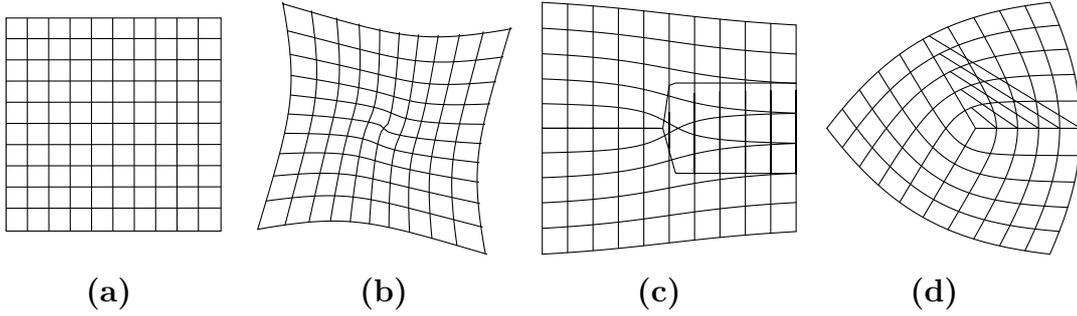


Figure 3.5. Exemples de systèmes de coordonnées holonomes (a,b) et non-holonomes (c,d). Lorsqu'un système de coordonnées est obtenu à partir d'une déformation compatible (b), un observateur interne ne peut pas faire de différence entre le système de coordonnées initiales (a) et ce nouveau système : la géométrie euclidienne est conservée. Ce n'est plus le cas pour des transformations incompatibles qui conduisent à des systèmes de coordonnées non-holonomes. Dans ce cas l'observateur interne ressent les différences et la connexion affine n'est pas libre de torsion (c) et/ou de courbure (d). La géométrie n'est alors plus euclidienne, mais celle d'un espace de Riemann-Cartan.

où nous avons utilisé la propriété de la différentielle extérieure $d(\alpha \wedge \beta) = d\alpha \wedge \beta + (-1)^{\deg(\alpha)}\alpha \wedge d\beta$ et la définition de la courbure (3.8), nous obtenons la condition de compatibilité

$$d^{\nabla^2}\mathbf{w}(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = \mathcal{R}(\mathbf{u}, \mathbf{v})\mathbf{w} = \nabla_{[\mathbf{u}}\nabla_{\mathbf{v}}]\mathbf{w} - \nabla_{[\mathbf{u},\mathbf{v}]\mathbf{w}} \doteq 0 \quad (3.14)$$

où nous voyons apparaître l'équation de structure de la courbure. Notez que si nous avons employé la dérivée covariante, nous aurions obtenu la relation

$$\nabla^2\mathbf{w}(\mathbf{u}, \mathbf{v}) - \nabla^2\mathbf{w}(\mathbf{v}, \mathbf{u}) = \mathcal{R}(\mathbf{u}, \mathbf{v})\mathbf{w} - \nabla_{\mathcal{T}(\mathbf{u},\mathbf{v})}\mathbf{w} \quad (3.15)$$

impliquant à la fois la torsion et la courbure. Là encore, il apparaît clairement que si l'opérateur de dérivée extérieure d est nul lorsque élevé au carré, l'opérateur de dérivée extérieure covariante ne l'est pas. Ceci implique que les dérivées secondes d'un champ vectoriel ne commute pas lorsque la torsion et la courbure de la connexion affine matérielle sont non nulles. Là encore, pour s'affranchir de cette discontinuité, il faut satisfaire la condition d'holonomie associée à une courbure nulle, appelée en mécanique équation de compatibilité (Maugin, 1993). Notez que c'est là encore une condition nécessaire à l'existence d'un système de coordonnées adapté (Fig. 3.5).

Remarque 3.1. (Invariance affine) Lorsqu'une invariance affine complète est postulée, le potentiel de jauge de translation ϑ^α et la connexion de jauge Γ_β^α apparaissent naturellement. Ces deux quantités impriment un transport parallèle sur l'espace de base, décrit par sa torsion et sa courbure. Dans une telle situation, le co-repère ϑ^α représente à la fois le potentiel de translation et le repère de référence associé à l'invariance de jauge sous l'action du groupe général linéaire $\text{GL}(3, \mathbb{R})$. Si elles sont exprimées dans un repère holonome comme dans l'équation (3.5), les 9 composantes ϑ_i^α jouent clairement le rôle de potentiels de translation et sont donc d'importance physique. Par contre, l'invariance linéaire implique qu'aucun choix des 9 paramètres ϑ_i^α n'est préféré et donc que ces matrices ne sont pas uniques. Nous abordons donc des degrés de liberté non physiques puisque le choix arbitraire d'un repère n'est pas physiquement relevant.

3.2.2.3 G -structure, G -connexion

L'étude des modèles de comportement mécanique révèle souvent la présence de structures matérielles invariantes. Ce sont les symétries matérielles. Une symétrie matérielle en un point p peut être vue comme une transformation de son voisinage telle que sa réponse matérielle reste inchangée (Epstein, 2010; Epstein et Elżanowski, 2007). L'expression *invariance de jauge* est habituellement utilisée pour indiquer la présence d'un groupe de symétries \mathcal{G} agissant sur le fibré des configurations par automorphismes strictes (Mangiarotti et Sardanashvili, 2000). La formulation mathématique d'une théorie de jauge passe par la définition d'un groupe de Lie \mathcal{G} de dimension finie, correspondant à une algèbre de Lie \mathfrak{g} , elle aussi de dimension finie. L'effort principal sur lequel on ne peut alors pas transiger est de redonner le sens physique à ces quantités. Il est toutefois important de noter qu'il existe une différence fondamentale entre les invariances de jauge et les symétries globales comme l'invariance par translation ou par rotation. Les symétries globales sont « les lois de la nature ». Elles impliquent que, si un observateur tourne ou translate son expérience, il enregistrera le même résultat. Ce n'est pas le cas pour les transformations de jauge. Elles ne conduisent pas à de nouvelles transformations laissant les mesures expérimentales inchangées. Nous discutons ces points au travers de la théorie des G -structures. Enfin, en guise de motivation, citons Yang (1979, p1) :

*[Gauge] symmetries dictates interactions.
(Les symétries de jauge dictent la nature des interactions.)*

G -structure Une G -structure $\mathcal{P}(\mathcal{B}, \mathcal{G})$ sur \mathcal{B} est juste une G -réduction du fibré des repères linéaires $L(\mathcal{B})$, c'est à dire le choix d'un sous-groupe \mathcal{G} du groupe général linéaire $GL(3, \mathbb{R})$ de dimension 3 (Marin et de Leon, 2004). À chaque type de matériaux correspond une G -structure particulière. Toutefois, il est toujours possible de réduire le groupe de structure de $L(\mathcal{B})$ au groupe orthogonal $O(3)$ en introduisant une métrique riemannienne quelconque sur \mathcal{B} , puis en considérant le sous-fibré de $L(\mathcal{B})$ constitué des bases orthonormales pour cette métrique. Dans le co-repère mobile, on pose

$$\mathbf{G} = G_{\alpha\beta} \vartheta^\alpha \otimes \vartheta^\beta. \quad (3.16)$$

Le fibré obtenu est le fibré orthonormal sur \mathcal{B} , noté $\mathcal{O}(\mathcal{B}) \equiv \mathcal{P}(\mathcal{B}, O(3))$. L'ensemble des repères orthonormés d'une variété riemannienne est donc une $O(3)$ -structure. Il est clair que l'on peut passer d'un repère orthonormé à un autre par une matrice orthogonale. L'algèbre de Lie matricielle correspondante est notée $\mathfrak{o}(3)$. Les automorphismes de la G -structure correspondent aux difféomorphismes $\phi : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{B}$, dont la jacobienne $T\phi$ transforme un repère orthonormé en p en un repère en $\phi(p)$. Ce sont des isométries, c'est à dire des transformations qui préservent la métrique. Rappelons que la présence d'une métrique matérielle permet évidemment de définir le produit scalaire sur le corps matériel et donc de définir les mesures de longueur, dont la norme d'un vecteur \mathbf{v} , et d'angle entre deux directions données par les vecteurs \mathbf{u} et \mathbf{v} ; soit respectivement

$$|\mathbf{v}| = \sqrt{\mathbf{G}(\mathbf{v}, \mathbf{v})}, \quad \cos(\theta) = \frac{\mathbf{G}(\mathbf{u}, \mathbf{v})}{|\mathbf{u}| |\mathbf{v}|}. \quad (3.17)$$

Exploitant le fait que \mathcal{B} est orientable et en faisant l'hypothèse qu'en tout point $p \in \mathcal{B}$ le champ de co-repères est non-dégénéré, il est possible de définir la 3-forme de volume matérielle comme

$$\omega = \sqrt{G} \vartheta^1 \wedge \vartheta^2 \wedge \vartheta^3 \quad (3.18)$$

avec $G = \det\{G_{\alpha\beta}\}$ et ainsi de réduire le groupe de structure au groupe des transformations orthogonales isochores $\text{SO}(3, \mathbb{R})$. L'algèbre de Lie correspondante est notée $\mathfrak{so}(3, \mathbb{R}) = \mathfrak{sl}(3, \mathbb{R}) \cap \mathfrak{o}(3)$ et correspond aux matrices génératrices de rotations évidemment reliées par l'application exponentielle $\exp : \mathfrak{g} \rightarrow \mathcal{G}$. Nous venons de définir le fibré $\mathcal{SO}(\mathcal{B}) \equiv \mathcal{P}(\mathcal{B}, \text{SO}(3, \mathbb{R}))$ des bases orthonormales orientées au dessus de \mathcal{B} et tout automorphisme de cette \mathcal{G} -structure transforme un repère orthonormé en p en un autre repère orthonormé en $\phi(p)$. Cette G -structure est celle d'un espace de Lie homogène, associé à l'isotropie (orientée). Toutes les autres G -structures matérielles (uniformes) sont des sous-groupes de cette structure (Epstein, 2010).

G -connexion Au sens de Ehresmann, une connexion principale $\Gamma_{\mathcal{P}}$ sur un fibré principal $\mathcal{P}(\mathcal{B}, \mathcal{G})$ est donnée par le choix d'une forme de connexion G -équivariante sur \mathcal{P} à valeur dans l'algèbre de Lie \mathfrak{g} . Par ailleurs, comme une connexion $\Gamma_{\mathcal{P}}$ sur un fibré principal $\mathcal{P}(\mathcal{B}, \mathcal{G})$ est équivariante sous l'action du groupe \mathcal{G} sur \mathcal{P} , il existe une correspondance bijective entre la connexion principale $\Gamma_{\mathcal{P}}$ sur un fibré principal et les sections globales du fibré affine $C\mathcal{P} = J^1\mathcal{P}/\mathcal{G} \rightarrow \mathcal{B}$, aussi appelé le fibré des connexions principales (Forger et Römer, 2004; Mangiarotti et Sardanashvili, 2000). Ainsi, la forme de connexion doit être vue comme l'application $T\mathcal{P} \rightarrow \mathcal{P} \times \mathfrak{g}$ sur \mathcal{P} dont les coefficients sont appelés les potentiels de jauge des sections $\Gamma : C\mathcal{P} \rightarrow \mathcal{B}$. Les transformations de jauge, c'est à dire les automorphismes strictes du groupe \mathcal{G} , sont les sections du fibré associé $\mathcal{P} \times_{\mathcal{G}} \mathcal{G}$ obtenu à partir de l'action de \mathcal{G} sur lui-même. Ce qui émerge de ces définitions c'est qu'en définissant une structure affine sur l'espace tangent, nous avons en réalité défini la structure d'un groupoïde (Epstein et Elżanowski, 2007; Noll, 2006). En effet, il apparaît clairement que le champ de co-repère et la 1-forme de connexion ne sont que des représentations de l'algèbre de Lie du groupe structurel \mathcal{G} , caractérisant la nature géométrique intrinsèque du corps matériel. En d'autres termes, le modèle géométrique de l'espace tangent matériel correspond à un choix d'algèbre.

Remarque 3.2. (Corps matériels non uniformes) La notion d'uniformité matérielle est relative à celle d'isomorphisme matériel introduite par Noll (1967). Comme la notion d'isomorphisme est une notion d'équivalence, la notion d'uniformité matérielle peut être vue comme l'existence d'un isomorphisme matériel d'un point fixe de $p_0 \in \mathcal{B}$ vers chaque point $p \in \mathcal{B}$. Le point $p_0 \in \mathcal{B}$ a été nommé par Noll (1967) une *référence uniforme* ou plus tard un *crystal de référence* (Epstein et Maugin, 1990) ou un *archétype matériel* (Epstein et Elżanowski, 2007). En accord avec cette définition, un corps matériel est matériellement uniforme s'il est constitué du même matériel en tous ses points (Elżanowski et al., 1990). Son algèbre est alors un sous-groupe de l'algèbre de Lie $\mathfrak{o}(3)$. Notons qu'il n'existe pas encore de définition précise d'algèbre d'un corps non-uniforme (Epstein, 2010; Epstein et de León, 2000; Noll, 2004) comme le sont les tissus artériels sains et pathologiques. Remarquons simplement que c'est le leitmotiv des théories d'unification. Nous faisons donc pour la suite *l'hypothèse d'uniformité faible mais douce*.

Non-métricité L'introduction d'une métrique sur le corps matériel étant *a priori* indépendante du choix du co-repère et de la connexion affine, sa dérivée covariante n'est pas obligatoirement nulle. Cet objet est défini par la 1-forme de non-métricité :

$$\mathcal{Q}_{\alpha\beta} = -DG_{\alpha\beta} = \Gamma_{\alpha}^{\gamma}G_{\gamma\beta} + \Gamma_{\beta}^{\gamma}G_{\alpha\gamma} - dG_{\alpha\beta} \quad (3.19)$$

symétrique par construction, i.e. $\mathcal{Q}_{\alpha\beta} = 2\mathcal{Q}_{(\alpha\beta)}$ et qui obéit à l'identité de Bianchi

$$D\mathcal{Q}_{ab} = 2\mathcal{R}_{(a}^c G_{b)c}. \quad (3.20)$$

La non-métricité est le plus souvent décomposée entre une partie sphérique appelé la 1-forme de Weyl et une partie déviatrice

$$\mathcal{Q} = \frac{1}{3}G^{\alpha\beta}\mathcal{Q}_{\alpha\beta}, \quad \text{dev}\mathcal{Q}_{\alpha\beta} = \mathcal{Q}_{\alpha\beta} - \mathcal{Q}G_{\alpha\beta}. \quad (3.21)$$

Le terme de trace de la 1-forme de non-métricité permet de considérer des interstices ou des micro-expansions : il caractérise donc des défauts ponctuels. La partie déviatrice quantifie quant à elle des distorsions de la structure matérielle. Ces distorsions modifient évidemment le transport parallèle des formes à valeurs tensorielle dont celle associée au volume. En effet, la différentielle du déterminant de la métrique, impliqué dans la définition de la 3-forme de volume, s'écrit

$$d\ln(\sqrt{G}) = \Gamma_{\alpha}^{\alpha} - \frac{3}{2}\mathcal{Q} \quad (3.22)$$

et fait donc intervenir, dans le cas non-métrique, la 1-forme de Weyl qui se retrouvera indubitablement associée à toute divergence. Enfin, notons qu'une connexion non métrique implique une certaine prudence sur les isomorphismes musicaux.

Décomposition de la connexion matérielle La connexion linéaire matérielle se résume pour l'instant à 27 composantes arbitrairement spécifiées. Il est évidemment connu depuis longtemps dans la communauté (bio)-mécanique que l'ont peut s'affranchir des objets « exotiques » comme la non-métricité ou la torsion en considérant une connexion matérielle riemannienne (Marsden et Hughes, 1983; Simo et Marsden, 1984). Nous ne procéderons pas à un tel choix si hâtivement et avons jugé utile d'analyser l'influence des différentes contributions de cette connexion affine et en particulier les quantités associées (voir, e.g., Clayton et al., 2005). Nous partons donc du cadre de le plus général, ignorant un temps le groupe de symétries défini en l'élargissant au groupe des transformations affines. Commençons par construire la partie symétrique de cette connexion

$$\Gamma_{(\alpha\beta)} = \frac{1}{2}(dG_{\alpha\beta} - \mathcal{Q}_{\alpha\beta}) \quad (3.23)$$

associée à la métrique et à la non-métricité. Ensuite considérons la décomposition de la torsion exprimée sous forme covariante $\mathcal{T}_{\alpha} = G_{\alpha\beta}\mathcal{T}^{\beta}$ selon

$$\mathcal{T}_{\alpha} = \mathcal{C}_{\alpha} + \Gamma_{\alpha\beta} \wedge \vartheta^{\beta} \quad (3.24)$$

où nous avons introduit la 2-forme d'anholonomie

$$\mathcal{C}^\alpha = d\vartheta^\alpha = \frac{1}{2}\mathcal{C}_{\beta\gamma}^{\cdot\cdot\alpha} \vartheta^\beta \wedge \vartheta^\gamma, \quad \mathcal{C}_\alpha = G_{\alpha\beta}\mathcal{C}^\beta \quad (3.25)$$

dont les composantes sont les coefficients de structure relatifs à la dérivation d'un co-repère mobile au sens de Cartan (1935), vérifiant la propriété d'anti-symétrie du crochet de Lie $[\mathbf{e}_\alpha, \mathbf{e}_\beta] = \mathcal{C}_{\alpha\beta}^{\cdot\cdot\gamma} \mathbf{e}_\gamma = -\mathcal{C}_{\beta\alpha}^{\cdot\cdot\gamma} \mathbf{e}_\gamma$ et nuls dans le cas de repères naturels (Coquereaux, 2002; Epstein, 2010). À partir de ce point nous sommes en mesure de décomposer la connexion linéaire $\Gamma_{\alpha\beta}$ en terme de métrique, non-métricité, d'anholonomie et de torsion. En introduisant la notation des crochets de Schouten $\{\alpha\beta\gamma\} = \alpha\beta\gamma - \beta\gamma\alpha + \gamma\alpha\beta$, cette décomposition prend la forme (Hehl et al., 1995; Itin, 2007)

$$\Gamma_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} \left(\mathbf{e}_{\{\gamma} dG_{\beta\alpha\}} + \mathbf{e}_{\{\gamma} \rfloor \mathbf{e}_\alpha \rfloor \mathcal{C}_{\beta\}} - \mathbf{e}_{\{\gamma} \rfloor \mathbf{e}_\alpha \rfloor \mathcal{T}_{\beta\}} + \mathbf{e}_{\{\gamma} \mathcal{Q}_{\beta\alpha\}} \right) \vartheta^\gamma. \quad (3.26)$$

Les deux premiers termes de la connexion (3.26) sont afférents à la connexion riemannienne (de Levi-Civita), métrique et sans torsion par définition. Cette contribution est généralement notée sous la forme compacte

$$\Gamma_{\alpha\beta}^{\{\}} = \frac{1}{2} dG_{\alpha\beta} + (\mathbf{e}_{[\alpha} \rfloor dG_{\beta]\gamma}) \vartheta^\gamma + \mathbf{e}_{[\alpha} \rfloor \mathcal{C}_{\beta]} - \frac{1}{2} (\mathbf{e}_\alpha \rfloor \mathbf{e}_\beta \rfloor \mathcal{C}_\gamma) \vartheta^\gamma. \quad (3.27)$$

Comme la courbure de cette connexion est en général non nulle, cette connexion riemannienne est associée à l'invariance par rotation. Les autres contributions apparaissant dans l'expression de la connexion (3.26) sont de nature tensorielle. La partie relative à la torsion est prise en compte par la 1-forme de contorsion $\mathcal{K}_{\alpha\beta} = \mathcal{K}_{[\alpha\beta]}$ définie à partir de la relation $\mathcal{T}^\alpha = \mathcal{K}_{\beta}^{\alpha} \wedge \vartheta^\beta$; soit explicitement

$$\mathcal{K}_{\alpha\beta} = \mathbf{e}_{[\alpha} \rfloor \mathcal{T}_{\beta]} - \frac{1}{2} (\mathbf{e}_\alpha \rfloor \mathbf{e}_\beta \rfloor \mathcal{T}_\gamma) \vartheta^\gamma. \quad (3.28)$$

Si par définition, la torsion de cette connexion est non nulle, sa courbure ne l'est pas non plus. L'autre contribution tensorielle de la connexion est relative à la non-métricité est s'écrit comme la somme des deux termes

$$\frac{1}{2} \mathcal{Q} G_{\alpha\beta}, \quad \mathcal{S}_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} \text{dev} \mathcal{Q}_{\alpha\beta} + (\mathbf{e}_{[\alpha} \rfloor \mathcal{Q}_{\beta]\gamma}) \vartheta^\gamma \quad (3.29)$$

où la partie sphérique est définie par la 1-forme de Weyl \mathcal{Q} et est relative à l'invariance de la 3-forme de volume. La partie déviatrice de cette contribution est notée \mathcal{S} (lire *shear*) et permet de quantifier l'invariance par rapport au cisaillement. En accord avec cette décomposition et par simple assemblage, la connexion affine matérielle la plus générale pouvant être définie dans un cadre métrique-affine s'écrit (Hehl et al., 1995; Itin, 2007)

$$\Gamma_{\alpha\beta} = \Gamma_{\alpha\beta}^{\{\}} + \mathcal{K}_{\alpha\beta} + \frac{1}{2} \mathcal{Q} G_{\alpha\beta} + \mathcal{S}_{\alpha\beta}. \quad (3.30)$$

Cette connexion n'est ni métrique, ni libre de torsion par définition et sa courbure est en général non nulle. Notons toutefois qu'une connexion préservant le volume peut être construite à partir de cette connexion sous la forme (Hehl et al., 1995)

$$\Gamma_{\beta}^{\alpha} \rightarrow \Gamma_{\beta}^{\alpha} - \frac{1}{2} \mathcal{Q}_{\beta}^{\alpha} \delta_{\beta}^{\alpha} \quad (3.31)$$

c'est à dire en ne conservant que la partie anti-symétrique de la contribution sphérique de non-métricité. Notons que nous sommes particulièrement intéressés par la 1-forme de Weyl car elle permet de quantifier des variations de volume matériel. Or c'est exactement ce que nous cherchons lorsqu'on veut modéliser la croissance. Toutefois, le groupe de symétries spécifié actuellement ne permet pas de considérer l'invariance par dilatation puisque cette dernière est fixée. En particulier, il n'est pas possible de déterminer à partir du théorème de Noether quelle quantité est conservée par rapport à la dilatation que l'on peut légitimement associer à la croissance.

3.2.2.4 Choix d'une structure géométrique matérielle

Dans ce qui précède, nous avons défini une structure métrique-affine sur le corps matériel caractérisée par une métrique $G_{\alpha\beta}$, un co-repère mobile ϑ^{α} , une connexion linéaire Γ_{β}^{α} et une 3-forme de volume ω . Ces objets permettent de qualifier la nature géométrique de l'espace tangent matériel, notamment à partir des « gradients covariants » que sont la trace, la non-métricité, la torsion et la courbure de la connexion affine.

$$\left. \begin{array}{l} G_{\alpha\beta}, \vartheta^{\alpha}, \Gamma_{\beta}^{\alpha}, \omega \\ \Downarrow \\ \mathcal{Q}_{\alpha\beta}, \mathcal{T}^{\alpha}, \mathcal{R}_{\beta}^{\alpha} \end{array} \right\} \Rightarrow G\text{-structure matérielle}$$

Par conséquent, ce qui est souvent appelé une configuration de référence n'est en réalité qu'une collection de repères de référence attachée en chaque point de \mathcal{B} , muni d'une mesure de distance et d'une connexion affine matérielle (Epstein, 2010; Lazar et Hehl, 2010). De façon générale, un milieu continu à connexion affine est affinement équivalent à un espace euclidien si et seulement si c'est un espace affine muni d'une mesure de distance et d'une connexion satisfaisant les trois conditions : (i) la dérivée covariante de la métrique est nulle, (ii) la torsion de la connexion linéaire est nulle, (iii) le tenseur de courbure de Riemann-Christoffel, dérivé des coefficients de la connexion, est nul (Epstein, 2010; Maugin, 1993). Avec ces trois conditions, il est clair que tous les systèmes de coordonnées locaux peuvent, par simple changement de carte, être définis dans un unique système de coordonnées cartésien (Boothby, 1986; Choquet-Bruhat et al., 1982). Ce sont les hypothèses de l'élasticité homogène. Dans tous les autres cas, c'est à dire en présence de discontinuités, d'inhomogénéités ou de contraintes résiduelles, la structure du corps matériel devra être considérée comme non-euclidienne (Epstein et Elzanowski, 2007; Maugin, 1993; Romano et al., 2006). Nous avons résumé dans le tableau 3.1 les structures géométriques permettant de décrire celle des corps avec contraintes résiduelles.

Tableau 3.1. Différents types de structure matérielle définis par la non-métricité, la torsion et la courbure de la connexion affine matérielle. À chaque type correspond une nature géométrique de l'espace matériel et les défauts géométriques associés.

	<i>Métricité</i>	<i>Torsion</i>	<i>Courbure</i>	<i>Espace matériel</i>	<i>Nature des défauts</i>
(1)	0	0	0	Euclidien	(aucuns)
(2)	$\mathcal{Q}_{\alpha\beta} \neq 0$	0	0	-	Défauts ponctuels
(3)	0	$\mathcal{T}^\alpha \neq 0$	0	Weitzenböck	Dislocations
(4)	0	0	$\mathcal{R}_\beta^\alpha \neq 0$	Riemann	Disclinations
(5)	0	$\mathcal{T}^\alpha \neq 0$	$\mathcal{R}_\beta^\alpha \neq 0$	Riemann-Cartan	Dislocations & disclinations
(6)	$\mathcal{Q}_{\alpha\beta} \neq 0$	$\mathcal{T}^\alpha \neq 0$	$\mathcal{R}_\beta^\alpha \neq 0$	Weyl-Cartan	Défauts ponctuels & dislocations
(7)	$\mathcal{Q}_{\alpha\beta} \neq 0$	0	$\mathcal{R}_\beta^\alpha \neq 0$	Weyl	Défauts ponctuels & disclinations
(8)	$\mathcal{Q}_{\alpha\beta} \neq 0$	$\mathcal{T}^\alpha \neq 0$	0	-	Défauts ponctuels & dislocations
(9)	$\mathcal{Q}_{\alpha\beta} \neq 0$	$\mathcal{T}^\alpha \neq 0$	$\mathcal{R}_\beta^\alpha \neq 0$	Métrique-affine	Tous les types

Formulation du problème pratique Dans le cas le plus général, pour quantifier l'évolution de la structure matérielle, il est nécessaire de considérer les 3 types de champs $G_{\alpha\beta}(p, t)$, $\vartheta^\alpha(p, t)$, $\Gamma_\beta^\alpha(p, t)$ ayant respectivement 6, 9 et 27 composantes. Il apparaît donc nécessaire de faire des hypothèses sur la structure géométrique de l'espace tangent. Le cas le plus simple est de considérer une structure involutive de l'espace tangent et de ne faire varier que le champ de co-repère. En pratique cette formulation est souvent utilisée sous la forme de décomposition du gradient de la transformation (voir Lee, 1969, avant bien d'autres). Le second choix le plus effectué est de considérer une structure matérielle riemannienne dans laquelle toutes les dépendances se résument à l'expression de la métrique. Bien que théoriquement simple, ce choix implique une « géométrisation du problème mécanique » et est assez peu pratiqué dans la communauté biomécanique (Skalak et al., 1996; Yavari, 2010). Notons que ces deux types de structure sont par définition métriques et qu'il n'est pas possible de considérer à la fois la torsion et la courbure de la connexion affine. La structure matérielle métrique qui inclue torsion et courbure de la connexion affine est appelée une structure de Riemann-Cartan. Sa construction est basée sur une partie Riemannienne et une partie associée à la torsion. En pratique, le tenseur de contorsion est déterminé par télé-parallélisme et les symboles de la connexion de Lévi-Civita par simple dérivation. Les coefficients de la connexion linéaire sont obtenus par simple addition. En mécanique, les structures de type de Riemann-Cartan peuvent être utilisées pour la description des défauts cristallins et en particulier des dislocations et disclinations (Clayton et al., 2005; Lazar et al., 2010). Ce type de structure est encore assez peu utilisé, mais un courant de modélisation de la relativité a fait émerger cette structure comme base d'unification (De Andrade et al., 2000; Itin, 2004; Obukhov et Rubilar, 2006; Wise, 2006). Les structures plus générales incluant la non-métricité sont en pratique beaucoup plus difficile à définir et il n'existe pas encore, à notre connaissance d'approche intégrée comme celle de Riemann-Cartan. Nous avons résumé dans le tableau 3.2 les hypothèses géométriques et les structures qu'elles engendrent. Ce qui apparaît clairement c'est que la connexion n'est jamais déterminée arbitrairement et que toutes les structures correspondent à des choix précis.

Tableau 3.2. Différentes hypothèses de construction sur le champ de co-repère, la métrique et la connexion linéaire et la structure matérielle qu'elles engendrent. Les notations impliquées pour la non-métricité, la torsion et la courbure sont celles des paragraphes précédents.

<i>Espace matériel</i>	<i>Hypothèse de construction</i>	$G_{\alpha\beta}$	ϑ^α	Γ_β^α	$\mathcal{Q}_{\alpha\beta}$	\mathcal{T}^α	\mathcal{R}_β^α
Weitzenböck	Télé-parallélisme	$\delta_{\alpha\beta}$	ϑ^α	0	0	$\neq 0$	0
Riemann	Métrique et sans torsion	$G_{\alpha\beta}$	(ϑ^α)	$\Gamma^{\{\}}$	0	0	$\neq 0$
Riemann-Cartan	Métrique	$G_{\alpha\beta}$	ϑ^α	$\Gamma^{\{\}} + \mathcal{K}$	0	$\mathcal{K}_{[\alpha\beta]}$	$\neq 0$
Weyl-Cartan	Dilatation	$G_{\alpha\beta}$	ϑ^α	$\Gamma^{\{\}} + \mathcal{K} + \mathcal{Q}/2$	\mathcal{Q}	$\mathcal{K}_{[\alpha\beta]}$	$\neq 0$
Métrique-affine	aucune	$G_{\alpha\beta}$	ϑ^α	Γ_β^α	$\neq 0$	$\neq 0$	$\neq 0$

Structure matérielle télé-parallèle La notion de structure télé-parallèle remonte aux travaux d'Einstein (1916) et sa théorie géométrique de gravitation. L'idée principale est de réduire toutes les dépendances de la structure matérielle au seul champ de co-repère. Partant de ce point, nous cherchons une métrique matérielle \mathbf{G} construite à partir du champ de co-repères telle que cette dernière soit plate dans le cas holonome. Dans le co-repère mobile, on pose

$$\mathbf{G} = \delta_{\alpha\beta} \vartheta^\alpha \otimes \vartheta^\beta, \quad \text{avec } \delta_{\alpha\beta} = \text{diag}(1, 1, 1) \quad (3.32)$$

de sorte que la 3-forme de volume s'écrive simplement

$$\omega = \vartheta^1 \wedge \vartheta^2 \wedge \vartheta^3. \quad (3.33)$$

On supposera de plus que dans le co-repère, les composantes Γ_β^α de la forme de connexion matérielle sont nulles de sorte cette connexion soit naturellement métrique $DG_{\alpha\beta} = 0$. Ainsi, il est d'usage de considérer une connexion telle que la dérivée covariante du champ de repère mobile soit nulle. Relativement au choix de carte $\{x^i\}$, cette condition s'écrit

$$(\nabla_j \vartheta^\alpha)_i = \partial_j \vartheta^\alpha_i + \Gamma_{ij}^k \vartheta^\alpha_k = 0 \quad (3.34)$$

et conduit donc à l'expression de la connexion matérielle

$$\Gamma_{ij}^k = e_\alpha^k \partial_j \vartheta^\alpha_i = -\vartheta_i^\alpha \partial_j e_\alpha^k. \quad (3.35)$$

Cette connexion introduit un parallélisme distant (ou télé-parallélisme) sur le corps matériel \mathcal{B} dont son espace tangent est décrit comme un espace de Weitzenböck (Itin, 2007). La courbure de cette connexion est nulle et seuls subsistent les coefficients de structures du co-repère mobile dans l'expression de la torsion

$$\mathcal{T}^\alpha = d\vartheta^\alpha = -\frac{1}{2} C_{\beta\gamma}^{\cdot\alpha} \vartheta^\beta \wedge \vartheta^\gamma = C_{\gamma\beta}^{\cdot\alpha} \vartheta^\beta \otimes \vartheta^\gamma \quad (3.36)$$

Reprenant les propos de Cartan (1923), les seules lignes droites qui réalisent le plus court chemins sont celles qui sont normales à la torsion. Ainsi, si nous considérons un milieu continu matériel uniforme, c'est à dire dont tous les points matériels sont constitués du même matériau, ce dernier sera homogène si et seulement si les coefficients de structure

du repère de référence mobile sont nuls. Cette notion d'homogénéité peut s'expliquer simplement par le fait que deux points matériels sont indistinguables l'un de l'autre et qu'il est donc possible d'intégrer le champ de co-repères en une configuration globale (Clayton et al., 2005; Epstein et Elzanowski, 2007; Maugin, 1993). Toutefois, il est important de mentionner que seules les transformations rigides préservent le parallélisme introduit par le champ de repère de référence et la connexion de Weitzenböck (Itin, 2007).

Exemple 3.3. (Croissance volumique isotrope) Pour illustrer ces considérations, commençons par considérer un espace euclidien \mathbb{E}^3 et un point origine O de sorte que les coordonnées cartésiennes d'un point $P \in \mathbb{E}^3$ soient données par $\{x, y, z\}$ dans la base naturelle $(\partial_x, \partial_y, \partial_z)$ correspondant à la base canonique de \mathbb{R}^3 . Pour décrire la structure matérielle télé-parallèle d'un corps lors d'un processus de croissance isotrope, nous souhaitons utiliser un champ de repères mobiles orthonormés sous la forme

$$\vartheta^1 = a(x, y, z, t) dx, \quad \vartheta^2 = a(x, y, z, t) dy, \quad \vartheta^3 = a(x, y, z, t) dz. \quad (3.37)$$

où $t \in \mathbb{R}^+$ représente la co-ordonnée de temps. En notant $dv = dx \wedge dy \wedge dz$ la 3-forme de volume euclidienne, on vérifie bien que ce processus est associé à de la croissance, i.e. $\omega = a^3 dv$, tant que la fonction, a est différente de 1. Les équations de structure associées à ce co-repère sont données par

$$\begin{aligned} d\vartheta^1 &= \partial_y a dy \wedge dx + \partial_z a dz \wedge dx + \partial_t a dt \wedge dx \\ d\vartheta^2 &= \partial_x a dx \wedge dy + \partial_z a dz \wedge dy + \partial_t a dt \wedge dy, \\ d\vartheta^3 &= \partial_x a dx \wedge dz + \partial_y a dy \wedge dz + \partial_t a dt \wedge dz, \end{aligned} \quad (3.38)$$

et impliquent donc la définition de la torsion et du gradient de vitesse des inhomogénéités dans la carte spatiale

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_{[xy]}^y &= \mathcal{J}_{[xz]}^z = \partial_x \ln(a) \\ \mathcal{J}_{[yx]}^x &= \mathcal{J}_{[yz]}^z = \partial_y \ln(a) \\ \mathcal{J}_{[zx]}^x &= \mathcal{J}_{[zy]}^y = \partial_z \ln(a) \\ L_x^x &= L_y^y = L_z^z = \partial_t \ln(a) \end{aligned} \quad (3.39)$$

où nous avons utilisé la notation du crochet d'anti-symétrie pour économiser quelques écritures de composantes. Il est dès lors très clair que lorsque la description cinématique de la croissance est basée sur la décomposition $\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \mathbf{F}_g$ (avec $\mathbf{F}_g = a(x, y, z, t) \mathbf{I}$ dans notre cas), la structure matérielle sous-sous-jacente est un espace de Weitzenböck dont la torsion de la connexion affine n'est nulle que lorsque la fonction a vaut 1.

Structure matérielle riemannienne Comme le corps matériel \mathcal{B} est muni d'une métrique (définie positive) et d'une 3-forme de volume (positive), il peut être vu comme une variété riemannienne (Itin, 2007; Rakotomanana, 1998). Le point de départ de construction cette structure matérielle est un champ de métrique non banal

$$\mathbf{G}(p) = G_{\alpha\beta}(p) \vartheta^\alpha \otimes \vartheta^\beta \quad (3.40)$$

indépendant du champ de co-repère mobile. Dans ce cas, on montre qu'il existe une seule connexion affine sur \mathcal{B} qui soit métrique et sans torsion. Dans une carte $\{x^i\}$, les

coefficients de la connexion de Levi-Civita, c'est à dire les symboles de Christoffel de seconde espèce, s'écrivent

$$\Gamma_{jk}^i = \frac{1}{2} G^{il} (\partial_j G_{kl} + \partial_k G_{jl} - \partial_l G_{jk}), \quad G_{ij} = e_i^\alpha G_{\alpha\beta} e_j^\beta. \quad (3.41)$$

Si cette connexion est métrique et sans torsion par définition, sa courbure est en général non nulle. Cette courbure peut être caractérisée par le tenseur de Riemann. Dans une carte naturelle, ses composantes s'écrivent

$$R_{.jkl}^i = \partial_j \Gamma_{.jl}^i - \partial_l \Gamma_{.jk}^i + \Gamma_{.mk}^i \Gamma_{.jl}^m - \Gamma_{.ml}^i \Gamma_{.jk}^m. \quad (3.42)$$

Or, il est connu depuis longtemps qu'une courbure non-nulle associée à une métrique matérielle est un signe de contraintes résiduelles ou de pré-contraintes (Kijowski et Magli, 1992, 1997; Maugin, 1978). La réciproque n'est pas vrai : l'absence de courbure n'implique évidemment pas l'absence de contraintes résiduelles. Notons enfin qu'en dimension deux et trois, le tenseur de courbure de Riemann peut être algébriquement déterminé à partir du tenseur de courbure de Ricci et de sa trace appelée la courbure scalaire (Epstein et Elżanowski, 2007; Hehl et al., 1995). Ces objets s'écrivent successivement :

$$\mathcal{R}_{.\beta\gamma\delta}^\alpha = e_\gamma \rfloor d\Gamma_{.\beta\delta}^\alpha - e_\delta \rfloor d\Gamma_{.\beta\gamma}^\alpha + \Gamma_{.\epsilon\gamma}^\alpha \Gamma_{.\beta\delta}^\epsilon - \Gamma_{.\epsilon\delta}^\alpha \Gamma_{.\beta\gamma}^\epsilon - \Gamma_{.\beta\epsilon}^\alpha C_{\gamma\delta}^{\cdot\cdot\epsilon} \quad (3.43)$$

$$R_{\alpha\beta} = \mathcal{R}_{\alpha\beta\gamma}^\gamma \quad (3.44)$$

$$\mathcal{R} = G^{\alpha\beta} R_{\alpha\beta} \quad (3.45)$$

où la calligraphie des $\{\mathcal{R}, R, \mathcal{R}\}$ est arbitraire mais permet d'éviter toute confusion. La relation algébrique liant ces trois objets est (Chow et al., 2006)

$$\mathcal{R}_{.\beta\gamma\delta}^\alpha = \delta_\gamma^\alpha R_{\beta\delta} - \delta_\delta^\alpha R_{\beta\gamma} + G^{\alpha\epsilon} (G_{\beta\delta} R_{\epsilon\gamma} - G_{\beta\gamma} R_{\epsilon\delta}) - \frac{1}{2} \mathcal{R} (\delta_\gamma^\alpha G_{\beta\delta} - \delta_\delta^\alpha G_{\beta\gamma}). \quad (3.46)$$

Comme la condition d'homogénéité locale est définie par une courbure nulle, cette condition revient à demander que toutes les composantes du tenseur de Ricci soient nulle, i.e. $R_{\alpha\beta} = 0$. En trois dimension, cette condition conduit à un système de 9 équations différentielles.

Exemple 3.4. (Croissance volumique isotrope : suite) Reprenant l'exemple précédent d'un processus de croissance isotrope, nous souhaitons illustrer l'implication du choix d'une structure riemannienne pour décrire la géométrie d'un corps matériel. À partir du champ de métrique

$$\mathbf{G} = a^2 (dx^2 + dy^2 + dz^2); \quad G_{\alpha\beta} = a(x, y, z, t) \delta_{\alpha\beta} \quad (3.47)$$

correspondant au co-repère (3.37), on obtient facilement l'expression des coefficients de la connexion de Levi-Civita dans la carte spatiale

$$\Gamma_{(ji)}^j = -\Gamma_{jj}^i = \partial_i \ln(a), \quad i, j = x, y, z \quad (3.48)$$

où nous avons utilisé la notation de parenthèse pour indiquer la symétrie des composantes. Avec cette écriture, il apparaît clairement que les composantes qui dans le cas télé-parallèle étaient associées à la torsion sont maintenant constitutives de toute la connexion Riemannienne. Les composantes de la courbure de cette connexion vérifient les symétries majeures et mineures $\mathcal{R}_{ijkl} = \mathcal{R}_{[ij][kl]} = \mathcal{R}_{[kl][ij]}$ et se limitent donc pour toute permutation $i \neq j, k \neq l$ à

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_{[ij][kl]} &= G_{il} [\partial_k \partial_j \ln(a) - \partial_k \ln(a) \partial_j \ln(a)] \\ &\quad - G_{ik} [\partial_l \partial_j \ln(a) - \partial_l \ln(a) \partial_j \ln(a)] \\ &\quad + G_{jk} [\partial_l \partial_i \ln(a) - \partial_l \ln(a) \partial_i \ln(a)] \\ &\quad - G_{jl} [\partial_k \partial_i \ln(a) - \partial_k \ln(a) \partial_i \ln(a)] \\ &\quad + (G_{il} G_{jk} - G_{ik} G_{jl}) \operatorname{tr} (\nabla \ln(a) \otimes \nabla \ln(a)) \end{aligned} \quad (3.49)$$

où nous avons utilisé la notation relative à la trace du carré du gradient

$$\operatorname{tr} (\nabla \ln(a) \otimes \nabla \ln(a)) = (\partial_x \ln(a))^2 + (\partial_y \ln(a))^2 + (\partial_z \ln(a))^2. \quad (3.50)$$

Le processus de croissance isotrope vu comme l'évolution d'un corps riemannien entraîne donc l'évolution de la courbure de sa connexion affine. En suivant cette idée, il semble possible de déterminer l'évolution de la fonction a en fonction du tenseur de Ricci ou de la courbure scalaire, respectivement donnés par

$$R_{[jl]} = [\partial_l \ln(a) \partial_j \ln(a) - \partial_l \partial_j \ln(a)] - G_{jl} (\Delta \ln(a) + \operatorname{tr} (\nabla \ln(a) \otimes \nabla \ln(a))) \quad (3.51)$$

$$\mathcal{R} = -2 [\operatorname{tr} (\nabla \ln(a) \otimes \nabla \ln(a)) + 2\Delta \ln(a)] \quad (3.52)$$

où la notation Δ indique ici le Laplacien, i.e. $\Delta \ln(a) = G^{ik} \partial_k \partial_i \ln(a)$. Notons que dans ce cas, la croissance est simplement isotrope et les expressions se simplifient considérablement. L'inconvénient majeur qui émerge alors est la difficulté des calculs développés à partir des expressions analytiques d'apparence très simples.

Structure matérielle de Riemann-Cartan ou de Weyl-Cartan Suivant toujours le même exemple du processus de croissance isotrope, nous aboutissons à l'expression de composantes du tenseur de contorsion nulle. Par conséquent, la connexion d'un espace de Riemann-Cartan en croissance isotrope est égale à la connexion riemannienne. Concernant la description de la croissance isotrope, les résultats obtenus avec une structure de Weyl-Cartan en posant $\vartheta^i = dx^i$ et $G_{\alpha\beta} = a \delta_{\alpha\beta}$ sont là encore analogues à ceux obtenus avec une structure riemannienne et conduisent aux mêmes coefficients de connexion. Enfin, il est intéressant de remarquer qu'en prenant une connexion métrique mais avec torsion, nous n'aurons pas de difficulté à déterminer les sources intrinsèques de remodelage puisqu'elles consistent justement à briser l'invariance par rotation. Enfin, profitons de cette fin de section pour rappeler que la plasticité consiste à briser l'invariance par translation (torsion) et l'invariance par rotation (courbure) et que le principe de conservation de la masse exclue toute variation de volume.

3.2.3 Cinématique d'évolution

La description détaillée des phénomènes physiques est soumise à la possibilité d'effectuer des mesures. Celles-ci sont rendues possibles par l'introduction de référentiels galiléens d'espace-temps. Pour ce faire on considérera (i) un espace affine de temps à une dimension, notée $\mathcal{T} \subset \mathbb{R}$, tel que la durée entre deux instants $t \in \mathcal{T}$ soit définie comme une métrique euclidienne et (ii) un espace affine euclidien \mathbb{E}^3 de dimension 3. Par le choix d'une origine o et d'un système de coordonnées, par exemple cartésien, $x : \mathbb{E}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3 : p \mapsto \{x^i(p)\}$ ($i = 1, 2, 3$) on assimile \mathbb{E}^3 à \mathbb{R}^3 . Dans la suite, on note \mathcal{V} l'espace vectoriel de \mathbb{E}^3 dont une base naturelle est donnée par les vecteurs coordonnés tangents $\{\partial_i = \partial/\partial x^i\}$. La 3-forme de volume engendrée par ces bases s'écrit $dV = dx^1 \wedge dx^2 \wedge dx^3$ avec \wedge le produit extérieur, $\{dx^i\}$ la base duale de la base $\{\partial_i\}$, définie à partir de la dualité $\langle dx^i, \partial_j \rangle = \delta_j^i$ (Choquet-Bruhat et al., 1982). Dans la suite, on notera div l'opérateur de divergence euclidienne associé à cette 3-forme de volume, défini comme $d(\bullet]dV) = \text{div}(\bullet) dV$ (Marsden et Hughes, 1983). On notera enfin que les transformations de référentiel qui préservent le produit scalaire et l'orientation de l'espace Euclidien sont définies par les transformations rigides affines $\mathbf{x}' = \mathbf{Q}(t) \mathbf{x} + \mathbf{c}(t)$ avec $\mathbf{Q}(t) \in \text{SO}(3)$ une matrice de rotation et $\mathbf{c}(t) \in \text{T}(3)$ une composante de translation, toutes deux dépendantes du temps.

3.2.3.1 Mouvement

Un placement est une application injective de \mathcal{B} dans un espace affine euclidien \mathbb{E}^3 de dimension 3 (Noll, 1973). Pour définir l'évolution du placement du corps matériel dans l'espace euclidien, on définira classiquement la famille d'homéomorphismes à un paramètre (le temps)

$$\begin{aligned} \varphi : \mathcal{B} \times \mathcal{T} &\rightarrow \mathcal{V} \\ (p, t) &\mapsto \mathbf{x} \end{aligned} \quad (3.53)$$

associant à chaque point matériel $p \in \mathcal{B}$, à chaque instant t , son placement $\mathbf{x} = \vec{op} = \varphi(p, t)$ dans l'espace vectoriel \mathcal{V} de l'espace euclidien ambiant. En faisant une analyse locale de cette transformation autour du point $p \in \mathcal{B}$, on définit le mouvement linéaire tangent $d\varphi(p, t) \in \Omega^1(\mathcal{B}) \otimes \mathcal{V}$, c'est à dire une 1-forme sur \mathcal{B} à valeur dans \mathcal{V} et le champ de vitesse matériel comme $d_t\varphi(p, t) \in \mathcal{V}$. Dans ce qui suit, on note $\mathcal{B}_t = \varphi_t(\mathcal{B})$ la région de l'espace euclidien occupée par le corps matériel dans le placement $\varphi_t(\cdot) = \varphi(\cdot, t)$.

Suivant les usages en mécanique des milieux continus, le placement du corps matériel à un instant t donné peut se résumer à la définition d'une carte permettant de définir le placement initial et d'un difféomorphisme entre ce placement et le placement courant. On considérera donc comme choix de carte pour le corps matériel

$$\begin{aligned} \kappa \equiv \varphi_0 : \mathcal{B} &\rightarrow \mathbb{R}^3 \\ p &\mapsto X^I \end{aligned} \quad (3.54)$$

avec $X^I = \kappa^I(p) \equiv \varphi^I(p, t_0)$ ($I = 1, 2, 3$) les coordonnées initiales d'un point. Relativement à ce choix de carte, le mouvement linéaire tangent $\mathbf{F} = d\varphi \circ (d\kappa)^{-1}$ et le champ de vitesse $\mathbf{v} = d_t\varphi \circ (d\kappa)^{-1}$ s'écrivent

$$\mathbf{F} \equiv \partial_i \left. \frac{\partial \varphi^i}{\partial X^I} \right|_t dX^I, \quad \mathbf{v} \equiv \partial_i \left. \frac{\partial \varphi^i}{\partial t} \right|_{X^I}. \quad (3.55)$$

où nous avons omis le produit tensoriel mais spécifié les vecteurs de base de \mathcal{V} à gauche et ceux de la représentation naturelle de \mathcal{B} à droite. Enfin, on note $\mathcal{B}_0 = \varphi(\mathcal{B}, t_0)$ la région de l'espace occupée au premier instant t_0 et $dV_0 = dX^1 \wedge dX^2 \wedge dX^3$ la 3-forme de volume euclidienne, associée à l'opérateur de divergence que l'on notera div_κ pour insister sur le fait qu'il dépend du choix de carte initiale. Notez que ces deux 3-formes de volumes sont liées par la relation

$$dV = \varphi_*(dV_\kappa) = \det\{F_{\cdot A}^i\} dX^1 \wedge dX^2 \wedge dX^3 = J_F dV_0 \quad (3.56)$$

utilisant l'équivalence $dx^i = F_{\cdot A}^i dX^A$ entre les 1-formes matérielle et spatiale et l'abréviation $J_F = \det\{F_{\cdot A}^i\}$. De façon analogue, en utilisant le fait que \mathbf{F} soit inversible dans la relation $\partial_i = F_{\cdot i}^{-I} \partial_I$, la transformée de Piola relativement à une surface spatiale $(\partial_i]dV)$ de normale $\mathbf{n} \equiv \partial_i$ s'écrira simplement (Simo et Marsden, 1984)

$$(\partial_i]dV) = J_F F_{\cdot i}^{-I} (\partial_I]dV_0) \Leftrightarrow \mathbf{n} dA = J_F \mathbf{F}^{-T}(\mathbf{n}) dA_0. \quad (3.57)$$

Ces différentes expressions apparaissent souvent dans les articles ou les ouvrages d'élasticité en grandes déformations (Green et Zerna, 1968; Holzapfel, 2000; Taber, 2004). Quoi qu'il en soit, relativement au choix de carte initiale $\{X^I\}$ sur \mathcal{B} , le champ de co-repère et son dual s'écrivent

$$\vartheta^\alpha = \vartheta_I^\alpha dX^I, \quad \mathbf{e}_\alpha = e_\alpha^I \partial_I. \quad (3.58)$$

Ainsi, lorsque nous évaluons la 1-forme de mouvement linéaire tangent le long du vecteur matériel \mathbf{e}_α , nous écrivons simplement la décomposition

$$d\varphi^i(\mathbf{e}_\alpha) = \mathbf{e}_\alpha]d\varphi^i = F_{\cdot I}^i e_\alpha^I \quad (3.59)$$

souvent appelée une « configuration incompatible » (Lee, 1969; Rodriguez et al., 1994). Dans le domaine de cette carte, les composantes de la métrique matérielle et celle de la 3-forme de volume s'écrivent

$$\mathbf{G}(\partial_I, \partial_J) = \vartheta_I^\alpha G_{\alpha\beta} \vartheta_J^\beta \equiv G_{IJ} \quad (3.60a)$$

$$\omega(\partial_1, \partial_2, \partial_3) = \sqrt{\det\{G_{IJ}\}} \equiv \sqrt{G_\kappa} \quad (3.60b)$$

où nous avons introduit les abréviations des composantes de la métrique et de son déterminant dans cette carte que nous réutilisons par la suite. Les coefficients de la connexion linéaire ne sont pas covariants : ils se transforment de façon inhomogène comme (Epstein et Elzanowski, 2007; Hehl et al., 1995)

$$\Gamma_B^A = e_\alpha^A \left(\Gamma_\beta^\alpha \vartheta_{\cdot B}^\beta + d\vartheta_{\cdot B}^\alpha \right) \quad (3.61)$$

ce qui peut encore s'écrire en faisant apparaître l'indice de forme en bas à droite

$$\Gamma_{BC}^A = e_{\alpha}^A \left(\Gamma_{\beta\gamma}^{\alpha} \vartheta_{.B}^{\beta} \vartheta_{.C}^{\gamma} + \partial_C \vartheta_{.B}^{\alpha} \right). \quad (3.62)$$

avec la définition habituelle d'une 1-forme $\Gamma_B^A = \Gamma_{BC}^A dX^C$. Notez que nous avons ici fait le choix de représenter la structure matérielle dans le placement initial, mais les formules sont analogues dans la projection spatiale.

3.2.3.2 Évolution de la structure matérielle

Pour prendre en compte les variations temporelles de la structure matérielle, il est nécessaire de définir une dérivation matérielle covariante par rapport au temps, en faisant notamment apparaître un pseudo-indice de forme associé au temps. Suivant les développements récents du principe d'indifférence matérielle, nous considérerons une variété (non relativiste) homéomorphe à \mathbb{R}^4 (Epstein et al., 2006; Frewer, 2009). En faisant l'hypothèse qu'il existe une action du groupe de translation \mathbb{R} sur \mathcal{T} , on définit le complexe corps-matériel temps comme un fibré principal $(\mathcal{M}, \mathcal{B}, \pi, \mathcal{T}, \mathbb{R})$ muni de la projection $\pi : \mathcal{M} \rightarrow \mathcal{B}$ assignant à chaque point matériel-temps, le point matériel $p = \pi(p, t)$ correspondant. En adoptant un système de coordonnées cartésien sur \mathcal{M} , on notera $X^{\mu} \equiv (X^I, t)$ ($\mu = 1, 2, 3, 4$) les coordonnées d'un point $m \in \mathcal{M}$ dans la base naturelle $\{\partial_{\mu} \equiv \partial/\partial X^{\mu}\}$. On note $\{dX^{\mu}\}$ la base duale de la base naturelle $\{\partial_{\mu}\}$ vérifiant la dualité $\langle dX^{\mu}, \partial_{\nu} \rangle = \delta_{\nu}^{\mu}$.

Dès lors, la présentation de la structure matérielle précédente est étendue avec des indices grecques variants de $\alpha = 1$ à 4, le 4 étant associé au genre temps. Dans le fibré tangent $A(\mathcal{M})$, on pose

$$\vartheta_{.\mu}^{\alpha}(m) \rightarrow \begin{bmatrix} \vartheta_{.I}^{\alpha} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \nabla_t \mathbf{e}_{\alpha} = \mathbf{e}_{\beta} \Gamma_{\alpha t}^{\beta}, \quad \alpha, \beta = 1, 2, 3. \quad (3.63)$$

de sorte que la dérivation temporelle covariante ne s'applique que sur des indices effectivement matériels. Partant de point, les variations temporelles du champ de co-repère sont données par

$$D_t \vartheta^{\alpha} = d_t \vartheta^{\alpha} + \Gamma_{\beta t}^{\alpha} \vartheta^{\beta} = \vartheta_{.A}^{\alpha} \Gamma_{Bt}^A dX^B \quad (3.64)$$

où nous avons mentionné les coefficients de la connexion dans la carte initiale obtenus simplement avec la transformation (3.62); explicitement

$$\Gamma_{Bt}^A = e_{\alpha}^A \vartheta_{.B}^{\beta} \Gamma_{\beta t}^{\alpha} + L_{.B}^A, \quad L_{.B}^A = e_{\alpha}^A \partial_t \vartheta_{.B}^{\alpha} \quad (3.65)$$

Notez que dans cette expression apparaît naturellement le gradient de vitesse des inhomogénéités $L_{.B}^A$ (Epstein, 2007; Epstein et Maugin, 2000). Dans le cas où la structure matérielle est construite avec l'hypothèse de télé-parallélisme, ce gradient de vitesse quantifie toutes les évolutions temporelles de cette dernière. Par ailleurs, notons qu'une expression similaire à la dérivée du déterminant de la métrique (3.22) peut être obtenue dans le co-repère sous la forme

$$d_t \ln(\sqrt{G}) = \frac{1}{2} G^{\alpha\beta} d_t G_{\alpha\beta} = \Gamma_{\alpha t}^{\alpha} - \frac{3}{2} \mathcal{Q}_t. \quad (3.66)$$

Dans le cas où la métrique matérielle est définie pour être orthonormale dans le co-repère, la variation temporelle de son déterminant est nulle. Dans le cas le plus général, les variations temporelles de la métrique matérielle, du co-repère et de la connexion linéaire engendrent, dans la carte $\{X^I\}$, les variations du déterminant

$$d_t \ln(\sqrt{G_\kappa}) = L_A^A + d_t \ln(\sqrt{G}) = \underbrace{L_A^A}_{\text{co-repère}} + \underbrace{\Gamma_{\alpha t}^\alpha}_{\text{connexion}} - \frac{3}{2} \underbrace{\mathcal{Q}_t}_{\text{métrique}}. \quad (3.67)$$

Dans cette dernière expression, on peut voir une redondance d'arguments entre le co-repère, la métrique matérielle et la connexion linéaire sur la variation du volume. Ainsi, pour découpler les effets, il est nécessaire que deux de ces trois processus d'évolution soient isochore. Dans la section précédente, nous avons vu que les expressions étaient beaucoup plus simples dans le cas télé-parallèle, c'est à dire en figeant l'expression de la métrique dans le co-repère. Ce qui revient à imposer :

$$\text{HYPOTHÈSE :} \quad d_t G_{\alpha\beta} \doteq 0 \quad \Rightarrow \quad \begin{cases} \sqrt{G_\kappa(p, t)} \doteq \det\{\vartheta_{,I}^\alpha(p, t)\} \sqrt{G(p)} \\ \frac{-1}{2} D_t G_{\alpha\beta} = \Gamma_{(\alpha\beta)t} = \mathcal{Q}_{\alpha\beta t} \end{cases} \quad (3.68)$$

(Télé-métrique)

Par notre écriture, nous avons volontairement mis en avant le fait que figer la métrique dans le co-repère n'implique pas une restriction aux seules structures métriques et qu'il est toujours possible de considérer une structure comme celle de Weyl-Cartan. Nous avons appelé cette hypothèse *télé-métrique* car elle revient à fixer l'expression de la métrique de sorte que la non-métricité caractérise complètement la partie symétrique de la connexion linéaire. En d'autres termes, si nous souhaitons conserver les mesures de longueur et d'angle, la variation de volume associée à la croissance matérielle ne doit pas non plus porter sur la connexion affine matérielle. Toutefois, rien ne nous oblige dès à présent à faire cette hypothèse. Nous obtiendrons par contre beaucoup plus d'informations en évaluant les symétries (ou invariances) matérielles.

Mesure de masse La masse est une propriété physique fondamentale de tout corps matériel. Si en mécanique des milieux continus il n'est généralement pas nécessaire de distinguer les versions massiques ou volumiques des équations de bilan, il le faut dans un cadre thermodynamique ouvert puisque un des premiers ingrédients est justement une variation de densité. Le modèle de milieu continu admet une répartition continue de la masse à tout instant :

$$m(\mathcal{B}, t) = \int_{\mathcal{B}} \rho(p, t) \omega(p, t) = \int_{\kappa(\mathcal{B})} \rho(p, t) \sqrt{G_k(p, t)} dV_0 \quad (3.69)$$

avec $\rho \in \mathbb{R}^+$ la densité de masse matérielle, variant de façon continue en fonction du point matériel et de l'instant considéré. L'intégrale de gauche est effectuée directement sur le corps matériel et n'est donc pas une mesure intégrable au sens de H-L Lebesgue (Truesdell et Noll, 1965). Par contre le terme de droite l'est et ce qui apparaît clairement c'est que ce qui est souvent appelé la masse volumique correspond en fait au produit

interdépendant du déterminant de la métrique et de la densité de masse matérielle. Cette interconnexion ne présente aucun inconvénient pour décrire les transformations fortement continues impliquant que tous les points matériels qui à l'instant initial se trouvent à l'intérieur d'une surface fermée le reste à tout instant à l'intérieur de la surface transformée (Rakotomanana, 1998). Par contre, si la densité de masse matérielle ou si le déterminant de la métrique matérielle G_{IJ} évolue alors une variation de masse sera perçue. Dans une carte matérielle, les variations de cette intégrale s'écrivent

$$\frac{d}{dt}m(\mathcal{B}, t) = \int_{\kappa(\mathcal{B})} d_t \rho_\kappa(p, t) dV_0, \quad \rho_\kappa \equiv \rho(p, t) \sqrt{G_k(p, t)}. \quad (3.70)$$

Le principe de conservation de la masse implique que la masse contenue dans toute surface matérielle fermée quelconque reste constante au cours de la transformation. Si ce n'est pas le cas, alors ces variations seront associées à un flux de masse et une production ou résorption de masse. Cette équation de bilan s'écrit simplement

$$\frac{d}{dt}m(\mathcal{B}, t) = \int_{\mathcal{B}} \mathcal{S}_m + \int_{\partial\mathcal{B}} \mathcal{F}_m \quad (3.71)$$

où nous avons noté \mathcal{S}_m la 3-forme de source volumique de masse et \mathcal{F}_m la 2-forme de flux de masse entrant. Comme par essence, le flux est associé à une mesure spatiale, il semble opportun de reformuler cette équation de bilan dans la carte spatiale $\{x^i\}$. En notant \mathbf{n} la normale à la surface $dA = (\mathbf{n}]dV)$ de sorte que le flux s'écrive $\mathcal{F}_m = (\mathbf{f}_m]dV)$ et en utilisant le théorème de Stokes (ou Gauss), cette équation de bilan se traduit simplement sous la forme

$$\frac{d}{dt}m(\mathcal{B}, t) = \int_{\varphi(\mathcal{B}, t)} \mathfrak{L}_{\bar{\mathbf{v}}}(\mathbf{v}\rho_\varphi) dV = \int_{\varphi(\mathcal{B}, t)} (S_m + \text{div}(\mathbf{f}_m)) dV \quad (3.72)$$

avec $\mathcal{S}_m = S_m dV$ et $\mathfrak{L}_{\bar{\mathbf{v}}}$ la dérivée de Lie évaluée le long du 4-vecteur vitesse $\bar{\mathbf{v}} = (v^i \partial_i, \partial_t)$. Cette relation se traduit localement sous forme de condition d'évolution de la masse volumique spatiale

$$\partial_t \rho_\varphi = S_m + \text{div}(\mathbf{f}_m - \mathbf{v}\rho_\varphi). \quad (3.73)$$

Précisons tout de suite que $\partial_t \rho_\varphi$ n'a pas le sens de dérivée particulière, contrairement à $d\rho_\varphi(\bar{\mathbf{v}}) = (\partial_t + \nabla_{\mathbf{v}})\rho_\varphi$. Sa variation n'implique donc que la densité de masse matérielle ρ et le déterminant de la métrique matérielle dont les variations temporelles sont données dans cette carte par

$$\partial_t \mathbf{G}_\varphi = 2 [d\varphi_* \text{sym}(\mathbf{L}) - \text{sym}(\nabla \mathbf{v})] \quad (3.74)$$

où ne sont évidemment considérées que les parties symétriques du gradient de vitesse des inhomogénéités \mathbf{L} – associé au co-repère et projeté sur la carte spatiale par $d\varphi_*$ (*push-forward*) – et du gradient spatial de vitesse relatif au mouvement, le signe moins venant de la dérivation $\partial_t \mathbf{F}^{-1} = -\mathbf{F}^{-1} \nabla \mathbf{v}$. Finalement il vient l'expression de la variation de la densité matérielle :

$$\partial_t \rho = \text{tr}(\mathbf{G}_\varphi^{-1} [d\varphi_* \text{sym}(\mathbf{L}) - \text{sym}(\nabla \mathbf{v})]) + \frac{1}{\sqrt{G_\varphi}} [S_m + \text{div}(\mathbf{f}_m - \mathbf{v}\rho_\varphi)]. \quad (3.75)$$

3.2.4 Équations de champs, lois de conservation

Nous présentons donc dans cette section un rapide parcours des points clés de la théorie classique des champs conduisant à la définition fondamentale des équations canoniques des milieux continus (Maugin, 2006a). L'esprit de cette présentation est largement inspiré de Maugin (1993, ch. 5) et de Kalpakides et Maugin (2004). Les notions présentées sont classiques et largement détaillées dans la littérature; se référer, par exemple, au livre classique de Landau et Lifshitz (1962) ou pour le point de vue plus géométrique au livre de Mangiarotti et Sardanashvili (2000) ou à la revue assez complète de Hehl et al. (1995). Les notations sont celles d'une vision géométrique moderne couramment utilisée en physique théorique (De Leon et al., 2004; Forger et Römer, 2004; Gronwald, 1997; Gronwald et Hehl, 1996; Itin, 2007; Wise, 2006).

3.2.4.1 Variables primales : champs

D'un point de vue géométrique les champs (observables) sont des sections d'un fibré vectoriel \mathcal{Y} sur un espace de base \mathcal{X} . Pour représenter l'état physique d'un corps matériel en évolution, on considérera comme base la variété matérielle-temps homéomorphe à \mathbb{R}^4 , construite dans la section précédente. Avec l'objectif de représenter le mouvement d'un corps matériel, la fibre de l'espace des configurations doit contenir l'espace euclidien ambiant \mathbb{E}^3 . Pour décrire la structure matérielle, nous considérerons les champs de métrique $G_{\alpha\beta}$, de co-repères ϑ^α et de connexion matérielle Γ_β^α . Le fibré des configurations peut être vu comme le produit cartésien de toutes ces contributions, ce qui se traduit sous forme générique par la projection $\pi : \mathcal{Y} \rightarrow \mathcal{X}$ associant à un point $y = (X, x^i, G_{\alpha\beta}, \vartheta^\alpha, \Gamma_\beta^\alpha) \in \mathcal{Y}$ le point de base $X = \pi(y) \in \mathcal{X}$. Une section de \mathcal{Y} est définie par

$$\begin{aligned} \phi : \mathcal{X} &\rightarrow \mathcal{Y} \\ X &\mapsto (X, \varphi^i, G_{\alpha\beta}, \vartheta^\alpha, \Gamma_\beta^\alpha) \end{aligned} \quad (3.76)$$

où $\varphi^i(X)$ est une section 0-forme à valeur réelle associant à chaque point matériel et à chaque instant sa coordonnée spatiale x^i . Le fibré des jets d'ordre 1 est un fibré affine sur \mathcal{Y} dont la fibre $J_y\mathcal{Y}$ au point $y \in \mathcal{Y}$ consiste en des applications linéaires de l'espace tangent $T_X\mathcal{X}$ de l'espace de base \mathcal{X} au point X vers l'espace tangent $T_y\mathcal{Y}$ de l'espace total au point y (Forger et Römer, 2004; Marsden et al., 2001). La prolongation du premier jet $\mathcal{Z} \equiv J^1\pi$ est définie comme la variété des classes

$$\begin{aligned} j^1\phi : \mathcal{X} &\rightarrow \mathcal{Z} \\ X &\mapsto (X, \varphi, G_{\alpha\beta}, \vartheta^\alpha, \Gamma_\beta^\alpha, d\varphi, dG_{\alpha\beta}, d\vartheta^\alpha, d\Gamma_\beta^\alpha) \end{aligned} \quad (3.77)$$

des sections ϕ de π autour du point $X \in \mathcal{X}$ (De Leon et al., 2004). Notez que dans cette écriture 4d, nous n'avons pas distingué les différentielles en espace et en temps. Par ailleurs, comme ni Γ_β^α ou les dérivées partielles $dG_{\alpha\beta}, d\vartheta^\alpha, d\Gamma_\beta^\alpha$ ne se transforment de façon homogène sous l'action d'éléments du groupe affine $A(4, \mathbb{R})$, nous considérerons les éléments covariants que sont la 1-forme de non-métricité $\mathcal{Q}_{\alpha\beta}$ et les 2-formes de torsion \mathcal{T}^α et de courbure \mathcal{R}_β^α et leurs homologues temporels.

3.2.4.2 Dynamique, équations d'Euler-Lagrange

Le formalisme lagrangien de la théorie classique des champs commence avec l'hypothèse que la dynamique de la théorie est complètement définie par une 4-forme appelée le lagrangien $\mathcal{L} : \mathcal{Z} \rightarrow \pi_{\mathcal{Z}\mathcal{X}}^*(\Omega^4(\mathcal{X}))$, annihilé quand il est appliqué à au moins un vecteur vertical (De Leon et al., 2004). Ce Lagrangien total \mathcal{L} est fonction des quatre types de champs et de leurs dérivées partielles :

$$\mathcal{L} \equiv \mathcal{L}(X, \varphi^i, G_{\alpha\beta}, \vartheta^\alpha, d\varphi^i, \mathcal{Q}_{\alpha\beta}, \mathcal{T}^\alpha, \mathcal{R}_\beta^\alpha). \quad (3.78)$$

En faisant l'hypothèse que \mathcal{X} est orientable, on définit l'action $A : \mathcal{C}(\mathcal{Y}) \rightarrow \mathbb{R}$ sur tout sous-espace compact $\mathcal{M} = \mathcal{B} \times [t_0, t_1]$ de \mathcal{X} de même dimension, comme la fonction des sections ϕ de \mathcal{Y} définie par

$$A(\phi) = \int_{\mathcal{M}} (j^1\phi)^* \mathcal{L}. \quad (3.79)$$

Le principe de Hamilton – ou de moindre action de d'Alembert – postule que les configurations physiques $\mathcal{C}(\mathcal{Y})$ sont les points critiques de l'action, c'est à dire les extrema de l'action satisfaisant les conditions aux limites (cl). Ce principe se traduit naturellement sous la forme de la condition de stabilité (De Leon et al., 2004; Forger et Römer, 2004) :

$$\delta A(\phi) = \left. \frac{d}{d\varepsilon} \right|_{\varepsilon=0} \int_{\mathcal{M}} (j^1\phi_\varepsilon)^* \mathcal{L} \doteq \text{cl} \quad (3.80)$$

où nous avons introduit les variations des sections ϕ_ε au sens de variations infinitésimales à un paramètre ε . Si l'action $A(\phi)$ est stationnaire sous l'action de variations verticales de chacun des quatre types de champs regroupés sous le terme ϕ , alors nous aboutissons aux équations d'Euler-Lagrange :

$$\text{(mouvement)} \quad \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \varphi^i} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \varphi^i} - D \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial d\varphi^i} \right) = \text{cl} \quad (3.81)$$

$$\text{(métrique)} \quad \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta G_{\alpha\beta}} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial G_{\alpha\beta}} + D \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{Q}_{\alpha\beta}} \right) = 0 \quad (3.82)$$

$$\text{(co-repère)} \quad \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \vartheta^\alpha} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \vartheta^\alpha} + D \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^\alpha} \right) = 0 \quad (3.83)$$

$$\text{(connexion)} \quad \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \Gamma_\beta^\alpha} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Gamma_\beta^\alpha} + D \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_\beta^\alpha} \right) = 0 \quad (3.84)$$

où nous avons utilisé la définition de la différentielle extérieure $D(\alpha \wedge \beta) = D\alpha \wedge \beta + (-1)^{\text{deg}(\alpha)} \alpha \wedge d\beta$ dont le signe de distribution dépend du degré des formes. Dans le cas où nous considérons que le mouvement pour les champs φ , nous avons 3 équations de 0-formes φ^i ($i = 1, 2, 3$), 6 équations associées à la métrique $G_{\alpha\beta}$, 9 équations associées au champ de co-repères ϑ^α et 27 équations associées à la connexion Γ_β^α . Les conditions aux limites connues ne concernent que les champs dits externes comme le mouvement ou la variation de masse. Nous spécialiserons ces équations d'équilibre en les complétant dans la section suivante.

3.2.4.3 Conditions d'invariance affine

Dans ce qui suit nous nous intéressons aux identités de Noether (1918) relatives à l'invariance affine du Lagrangien. Cette invariance peut se décomposer en une invariance pour tout difféomorphisme sur la base \mathcal{X} , c'est à dire une invariance en temps et en espace et en une invariance sous l'action des éléments du groupe général linéaire $GL(3, \mathbb{R})$ sur les vecteurs de base matériels.

Invariance par translation Les variations de section sont prescrites par la dérivée de Lie covariante de jauge \mathfrak{L} . Son action sur une p -forme $\Psi_{\alpha\dots}^{\beta\dots}$ à valeurs dans $\mathfrak{gl}(3, \mathbb{R})$ par rapport à un vecteur $\xi = \xi^\mu \partial_\mu$ est définie par

$$\mathfrak{L}_\xi \Psi_{\alpha\dots}^{\beta\dots} = \xi \rfloor (D\Psi_{\alpha\dots}^{\beta\dots}) + D(\xi \rfloor \Psi_{\alpha\dots}^{\beta\dots}). \quad (3.85)$$

Il est clair que l'opérateur \mathfrak{L}_ξ transforme des tenseurs en tenseurs de façon covariante et donc indépendante de l'orientation des repères linéaires de référence aux différents points. En accord avec les développements classiques, la condition d'invariance par translation est égale à (Forger et Römer, 2004; Gronwald, 1997; Hehl et al., 1995; Mangiarotti et Sardanashvili, 2000)

$$\mathfrak{L}_\xi \mathcal{L} \doteq 0. \quad (3.86)$$

Le développement de cette condition d'invariance, en formulation quadri-dimensionnelle compacte, s'écrit explicitement

$$\begin{aligned} \mathfrak{L}_\xi \mathcal{L} = \xi \rfloor \left. \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial X} \right|_{\text{expl}} + (\mathfrak{L}_\xi \varphi^i) \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \varphi^i} + (\mathfrak{L}_\xi d\varphi^i) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial d\varphi^i} + (\mathfrak{L}_\xi G_{\alpha\beta}) \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial G_{\alpha\beta}} + (\mathfrak{L}_\xi \mathcal{Q}_{\alpha\beta}) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{Q}_{\alpha\beta}} \\ + (\mathfrak{L}_\xi \vartheta^\alpha) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \vartheta^\alpha} + (\mathfrak{L}_\xi \mathcal{T}^\alpha) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^\alpha} + (\mathfrak{L}_\xi \mathcal{R}_\beta^\alpha) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_\beta^\alpha}. \end{aligned} \quad (3.87)$$

où la mention *expl* suggère une dérivation explicite des dépendances du Lagrangien en la position matérielle X . Comme le Lagrangien \mathcal{L} est une 4-forme, sa dérivée de Lie le long de ξ se réduit à $\mathfrak{L}_\xi \mathcal{L} = D(\xi \rfloor \mathcal{L})$. De même, en utilisant la définition de la dérivée de Lie covariante et en regroupant les « paires » de dérivées de Lie associées à chaque équation d'Euler-Lagrange, il vient

$$\begin{aligned} D(\xi \rfloor \mathcal{L}) = \xi \rfloor \left. \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial X} \right|_{\text{expl}} + (\xi \rfloor d\varphi^i) \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \varphi^i} + D\left((\xi \rfloor d\varphi^i) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial d\varphi^i} \right) \\ - (\xi \rfloor \mathcal{Q}_{\alpha\beta}) \wedge \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta G_{\alpha\beta}} - 2G_{\beta\gamma} (\xi \rfloor \mathcal{R}_\alpha^\gamma) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{Q}_{\alpha\beta}} + D\left((\xi \rfloor \mathcal{Q}_{\alpha\beta}) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{Q}_{\alpha\beta}} \right) \\ + (\xi \rfloor \mathcal{T}^\alpha) \wedge \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \vartheta^\alpha} - (\xi \rfloor \vartheta^\alpha) D \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \vartheta^\alpha} + (\xi \rfloor \mathcal{R}_\beta^\alpha) \wedge \left(\vartheta^\beta \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^\alpha} \right) \\ + D\left((\xi \rfloor \vartheta^\alpha) \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \vartheta^\alpha} + (\xi \rfloor \mathcal{T}^\alpha) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^\alpha} \right) + (\xi \rfloor \mathcal{R}_\beta^\alpha) \wedge D \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_\beta^\alpha} + D\left((\xi \rfloor \mathcal{R}_\beta^\alpha) \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_\beta^\alpha} \right) \end{aligned} \quad (3.88)$$

où nous avons utilisé les abréviations associées aux équations d'Euler-Lagrange $\delta\mathcal{L}/\delta\phi$ et successivement employé les trois identités de Bianchi. Dès lors, dans l'équation (3.88), il apparaît très clairement que nous avons une formulation analogue à une loi de conservation du type $A - DB = 0$. En posant $\xi = \xi^\alpha e_\alpha$, les termes de sources et de flux apparaissent respectivement sous la forme $A = \xi^\alpha A_\alpha$ et $B = \xi^\alpha B_\alpha$. Ces considérations conduisent à l'expression des variations

$$A - DB = \xi^\alpha (A_\alpha - DB_\alpha) - d\xi^\alpha \wedge B_\alpha \doteq 0. \quad (3.89)$$

Comme ξ^α et $d\xi^\alpha$ sont deux variations arbitraires, supposées indépendantes, la condition d'invariance par translation peut se décomposer en deux conditions

$$B_\alpha \doteq 0 \quad \text{et} \quad A_\alpha \doteq 0. \quad (3.90)$$

Ces deux conditions sont respectivement équivalentes à la définition du courant canonique

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_\alpha \equiv \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\vartheta^\alpha} \doteq e_\alpha \rfloor \mathcal{L} - (e_\alpha \rfloor d\varphi^i) \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial d\varphi^i} \\ - (e_\alpha \rfloor \mathcal{Q}_{\beta\gamma}) \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial \mathcal{Q}_{\beta\gamma}} - (e_\alpha \rfloor \mathcal{T}^\beta) \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^\beta} - (e_\alpha \rfloor \mathcal{R}_\gamma^\beta) \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_\gamma^\beta} \end{aligned} \quad (3.91)$$

et à l'équation de conservation

$$\begin{aligned} D\mathcal{J}_\alpha \doteq e_\alpha \rfloor \left. \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial X} \right|_{\text{expl}} + (e_\alpha \rfloor d\varphi^i) \frac{\delta\mathcal{L}}{\delta\varphi^i} - (e_\alpha \rfloor \mathcal{Q}_{\beta\gamma}) \frac{\delta\mathcal{L}}{\delta G_{\beta\gamma}} \\ + (e_\alpha \rfloor \mathcal{T}^\beta) \wedge \frac{\delta\mathcal{L}}{\delta\vartheta^\beta} + (e_\alpha \rfloor \mathcal{R}_\gamma^\beta) \wedge \frac{\delta\mathcal{L}}{\delta I_\gamma^\beta} \end{aligned} \quad (3.92)$$

où nous avons introduit l'abréviation

$$\frac{\delta\mathcal{L}}{\delta I_\gamma^\beta} = \vartheta^\gamma \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^\beta} - 2G_{\beta\delta} \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial \mathcal{Q}_{\gamma\delta}} + D \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_\gamma^\beta}. \quad (3.93)$$

Dans le cas où les équations d'Euler-Lagrange associées aux champs de mouvement, de métrique matérielle, de co-repère et de connexion sont vérifiées, il est possible de reformuler cette équation de conservation comme

$$D\mathcal{J}_\alpha = d\mathcal{J}_\alpha - \Gamma_\alpha^\beta \wedge \mathcal{J}_\beta \cong e_\alpha \rfloor \left. \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial X} \right|_{\text{expl}} \quad (3.94)$$

où le symbole \cong insiste sur le caractère faible de cette identité, seulement satisfaite si toutes les équations d'Euler-Lagrange le sont. Dans cette expression, il est clair que l'évolution du courant canonique est influencée par les sources matérielles d'inhomogénéités, ou de façon équivalente en la dépendance explicite du Lagrangien en la position de l'espace de base. Dans le cas où le Lagrangien n'est pas homogène, c'est à dire lorsque la condition d'invariance par translation est brisée, il nous faut considérer les quatre

équations de bilan (3.94). Ce sont les équations canoniques de la physique et donc de la mécanique des milieux continus (Maugin, 1993, 2006a). Trois de ces équations (la partie matérielle) sont associées au bilan de quantité de mouvement matérielle, déséquilibré par les forces d'inhomogénéités matérielles ; la dernière équation (la partie temporelle) étant associée au bilan d'énergie matérielle, déséquilibré par la dissipation. Notez enfin que ces équations canoniques ont notamment été mise en avant dans un cadre purement mécanique il y a désormais plus de vingt ans par Epstein et Maugin (1990) sous la forme compacte

$$\operatorname{div}_\kappa \boldsymbol{\Sigma} \cong \boldsymbol{\Sigma} : \Gamma + \left. \frac{\partial L}{\partial X} \right|_{\text{expl}} \quad (3.95)$$

avec $\boldsymbol{\Sigma}$ le tenseur de Eshelby et L la fonction lagrangienne. Ce qu'il est intéressant de noter ici est que ce qui est généralisable à tout type de champs concerne l'expression du courant canonique. En effet, ce dernier s'exprime comme le lagrangien moins le produit contracté des gradients avec les variations du lagrangien qu'ils engendrent.

Invariance pour toute transformation linéaire Nous nous intéressons maintenant à l'invariance du Lagrangien pour toute transformation linéaire. Sous forme infinitésimale, ces variations s'écrivent

$$\Lambda_b^a(x) = \delta_b^a + \omega_b^a(x). \quad (3.96)$$

Ces variations conduisent aux variations des champs matériels, de la métrique, du champ de co-repères et de la forme de connexion

$$\delta\varphi^i = 0 \quad \delta d\varphi^i = 0 \quad (3.97a)$$

$$\delta G_{ab} = -2\omega_{(ab)} \quad \delta Q_{ab} = -2\omega_{(a}^c Q_{b)c} \quad (3.97b)$$

$$\delta\vartheta^a = \omega_b^a \vartheta^b \quad \delta\mathcal{T}^a = \omega_b^a \mathcal{T}^b \quad (3.97c)$$

$$\delta\Gamma_b^a = -D\omega_b^a \quad \delta\mathcal{R}_b^a = -D^2\omega_b^a. \quad (3.97d)$$

Sous l'action des transformations infinitésimales, les variations du Lagrangien sous l'action de transformations linéaires s'écrivent

$$\delta\mathcal{L} = \omega_b^a \left\{ -2G_{ac} \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial G_{bc}} - 2Q_{ac} \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial Q_{bc}} + \vartheta^b \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\vartheta^a} + \mathcal{T}^b \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\mathcal{T}^a} - \mathcal{R}_a^c \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\mathcal{R}_b^c} + \mathcal{R}_c^b \wedge \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\mathcal{R}_c^a} \right\} \doteq 0 \quad (3.98)$$

où nous avons utilisé la règle de dérivation covariante extérieure de la 0-forme ω_b^a

$$D^2\omega_b^a = \mathcal{R}_c^a \omega_b^c - \mathcal{R}_b^c \omega_c^a. \quad (3.99)$$

Comme les ω_b^a sont des variations arbitraires, le théorème de Noether stipule que si la densité de lagrangien \mathcal{L} est invariante sous l'action de transformations linéaires alors il existe 9 quantités conservées déterminées à partir de la loi de conservation

$$D \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \Gamma_b^a} = 2G_{ac} \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta G_{bc}} - \vartheta^b \wedge \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \vartheta^a} \doteq 0 \quad (3.100)$$

où nous avons utilisé l'abréviation donnée Eq.(3.93). Notez que cette condition d'invariance peut aussi s'écrire sous la forme explicite

$$2 \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial G_{ac}} G_{cb} = \vartheta^a \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \vartheta^b} + \mathcal{T}^a \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{T}^b} - \mathcal{R}_a^d \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_b^d} + \mathcal{R}_d^b \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathcal{R}_d^a} - 2Q_{bd} \wedge \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial Q_{da}}. \quad (3.101)$$

Quoi qu'il en soit, l'équation de conservation (3.100) montre clairement une redondance d'arguments entre la métrique et le champ de co-repères. À ce stade, le choix le plus rationnel est de fixer la métrique dans le co-repère et de ne résoudre que les équations d'Euler-Lagrange associées au mouvement, au co-repère et à la connexion matérielle. Notons, avant de poursuivre, que dans le cadre classique de la mécanique des milieux continus, c'est à dire avec une connexion métrique, sans torsion et sans courbure, cette redondance est connue sous le nom de formule de Doyle-Ericksen (Lu et Papadopoulos, 2000; Simo et Marsden, 1984).

3.2.5 Arguments thermodynamiques & rationalisation

Dans ce qui précède, nous avons présenté le cadre le plus général dans une formulation compacte quadri-dimensionnelle qu'il convient évidemment de spécialiser pour décrire le comportement mécanique du corps matériel \mathcal{B} considéré. En suivant la théorie d'élasto-plasticité parfaite dans laquelle le processus de plastification n'altère pas les constantes élastiques du matériau mais simplement la définition du repère de référence matériel à mesure que le temps avance (Epstein et Elzanowski, 2007), nous considérerons l'évolution d'une structure matérielle élastique dont les propriétés élastiques restent constantes au cours de l'évolution. On supposera par ailleurs que la densité de masse matérielle reste constante au cours de l'évolution du processus. Ces considérations nous amène à formuler le lagrangien de notre corps matériel comme la différence entre la densité d'énergie cinétique K et la densité d'énergie de déformation élastique ψ :

$$\mathcal{L}_{el} = (K - \psi) \omega \wedge dt = [\rho \mathbf{v}^2 / 2 - \psi(X, d\varphi(\mathbf{e}_\alpha), G_{\alpha\beta})] \omega \wedge dt \quad (3.102)$$

où la présence de la métrique spatiale est supposée implicite dans l'écriture $\mathbf{v}^2 = \mathbf{g}(\mathbf{v}, \mathbf{v})$. Si ce lagrangien permet de décrire la cinématique classique du corps matériel dans l'espace ambiant, il ne permet pas de décrire l'évolution de la structure matérielle. Ainsi, pour modéliser le développement des contraintes résiduelles, nous devons considérer un lagrangien dit de structure

$$\mathcal{L}_{str} \equiv \mathcal{L}_{str}(G_{\alpha\beta}, \vartheta^\alpha, \mathcal{Q}_{\alpha\beta}, \mathcal{T}^\alpha, \mathcal{R}_\beta^\alpha) \quad (3.103)$$

fonction des données géométriques caractéristiques de la structure matérielle. Nous venons donc d'introduire deux lagrangiens respectivement associés à deux paradigmes cinématiques tout à fait indépendants tant la nature des forces les guidant sont fondamentalement différentes (Epstein, 2002; Maugin, 1993; Noll, 1967).

3.2.5.1 Bilan de quantité de mouvement

En mécanique, les équations du mouvement du milieu continu sont déduites des principes fondamentaux de la dynamique. Le théorème de la quantité de mouvement stipule que la variation de la quantité de mouvement du corps matériel est égale à la somme de toutes les forces extérieures s'appliquant sur lui. Toutefois, en prenant en compte la masse venant de s'ajouter, on modifie la forme standard du bilan de densité covariante de mouvement linéaire $\mathbf{p} = \partial_{\mathbf{v}}K$. En accord avec ceci, nous écrivons pour un volume fixe de \mathcal{B} dans la carte matérielle les conditions aux limites associées au champ de mouvement

$$\frac{D}{Dt} \int_{\kappa(\mathcal{B})} \mathbf{p} dV_0 = \int_{\kappa(\mathcal{B})} (S_m \mathbf{v}^\flat + \mathbf{b}) dV_0 + \int_{\kappa(\partial\mathcal{B})} (\mathbf{f}_m \mathbf{v}^\flat + \mathbf{t}) dS_0 \quad (3.104)$$

avec \mathbf{b} les forces volumiques par unité de volume initial et \mathbf{t} les forces surfaciques par unité d'aire initiale. En introduisant le tenseur des contraintes de Piola-Kirshhoff $\mathbf{P} = \partial_{\mathbf{F}}\psi$ et en invoquant l'argument du tétraèdre de Cauchy $\mathbf{P}\mathbf{N} = \mathbf{t}$ sur une surface de normale \mathbf{N} , la forme locale du bilan de quantité de mouvement s'écrit (Epstein et Maugin, 2000)

$$D_t \mathbf{p} = \operatorname{div}_{\kappa} (\mathbf{P} + \mathbf{v}^\flat \otimes \mathbf{f}_m) + S_m \mathbf{v}^\flat + \mathbf{b}. \quad (3.105)$$

En utilisant l'équation de bilan de masse dans la décomposition $D_t \mathbf{p} = (D_t \rho_{\kappa}) \mathbf{v}^\flat + \rho_{\kappa} D_t \mathbf{v}^\flat$, nous déduisons la forme locale massique de bilan de quantité de mouvement

$$\rho_{\kappa} D_t \mathbf{v}^\flat = \operatorname{div}_{\kappa} \mathbf{P} + (\nabla \mathbf{v}^\flat) \mathbf{f}_m + \mathbf{b}. \quad (3.106)$$

Notez qu'en l'absence de flux de masse, la forme locale massique de bilan de quantité de mouvement suit exactement la forme classique (Kuhl et al., 2007). Cette constatation motive naturellement la résolution des problèmes de croissance volumique avec les méthodes classiques. Néanmoins, on remarquera ici que le flux de masse implique nécessairement une formulation de second gradient pour être intégré à l'expression de la densité d'énergie de déformation. Si ces considérations sont motivantes en termes de réalisme, leur développement sort du cadre de cette présentation.

3.2.5.2 Bilan d'énergie

Le premier principe de la thermodynamique traduit le bilan d'énergie au sein du corps matériel en stipulant que le taux de variation d'énergie totale, définie en mécanique comme la somme de l'énergie cinétique et de l'énergie interne, est induit par la puissance échangée avec l'extérieur

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\kappa(\mathcal{B})} E_0 dV_0 &= \int_{\varphi(\mathcal{B},t)} (\langle \mathbf{f}, \mathbf{v} \rangle + r) dV + \int_{\varphi(\partial\mathcal{B},t)} (\langle \mathbf{t}, \mathbf{v} \rangle - q) dA \\ &\quad + \int_{\varphi(\mathcal{B},t)} ([S_m + \operatorname{div}(\mathbf{f}_m)] E + dE(\mathbf{f}_m)) dV \end{aligned} \quad (3.107)$$

avec $q = \langle \mathbf{q}, \mathbf{n} \rangle$ le flux de chaleur entrant et r l'apport volumique de chaleur et où apparaissent sur la deuxième ligne les contributions à l'énergie dues au changement de densité. Dans la relation ci-dessus, les densités d'énergie E et E_0 sont simplement reliées par $E = J^{-1}E_0$. Notez que nous voyons apparaître dans cette relation le gradient de l'énergie interne évaluée le long du flux de masse; ce qui correspond simplement à la variation d'énergie due aux transferts de masse interne.

3.2.5.3 Équations de bilan matérielles

Dans ce qui précède, nous avons limité notre attention aux variations verticales mais il apparaît aussi nécessaire de prendre en compte les variations horizontales permettant notamment de faire émerger la notion de force matérielle ou configurationnelle des structures évoluant et la dissipation associée (Epstein, 2007; Maugin, 1993, 2006a; Yavari et Marsden, 2009; Yavari et al., 2006). Pour recouvrir une forme explicite de l'équation (3.94), commençons par décomposer la partie du tenseur impulsion-énergie matériel associé au lagrangien élastique :

$${}^{(\text{el})}\mathcal{J}_\alpha = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_\alpha & -m_\alpha \\ -\mathbf{U} & \mathcal{H} \end{bmatrix} \quad \text{avec} \quad {}^{(\text{el})}\mathcal{J}_\alpha^\beta = \begin{bmatrix} -\left(\mathcal{L}_{\text{el}}\delta_\alpha^\beta + F_{\cdot\alpha}^i P_i^{\cdot\beta}\right) & F_{\cdot\alpha}^i p_i \\ -v^i T_i^{\cdot\beta} & p_i v^i - \mathcal{L}_{\text{el}} \end{bmatrix} \quad (3.108)$$

où $\boldsymbol{\Sigma}$ est le tenseur de Eshelby, \mathbf{m} le co-vecteur de quantité de mouvement matériel, \mathbf{U} le flux d'énergie de Umov-Pointing et \mathcal{H} le hamiltonien (Maugin, 2000). En gardant le même esprit que l'expression (3.94), les équations canoniques associées au lagrangien élastique s'écrivent sous forme découplée en espace et en temps (Maugin, 2000, 2006a)

$$d_t \mathbf{m} - \text{div}_\kappa \boldsymbol{\Sigma} = \mathbf{f}^{\text{nh}} + \mathbf{f}^{\text{ext}} \quad (3.109a)$$

$$d_t \mathcal{H} - \text{div}_\kappa \mathbf{U} = -\mathcal{P}^{\text{diss}} - \mathcal{P}^{\text{ext}} \quad (3.109b)$$

où les termes de source ont respectivement le sens de force matérielle et de puissance. Ces termes sont définis par

$$\text{Forces extérieures} \quad \mathbf{f}^{\text{ext}} = -\langle \mathbf{b}, \mathbf{F} \rangle \quad (3.110a)$$

$$\text{Inhomogénéités matérielles} \quad \mathbf{f}^{\text{nh}} = \left. \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{X}} \right|_{\text{expl}} - \boldsymbol{\Sigma} : \boldsymbol{\Gamma} \quad (3.110b)$$

$$\text{Dissipation} \quad \mathcal{P}^{\text{diss}} = \left. \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial t} \right|_{\text{expl}} - \boldsymbol{\Sigma} : (\mathbf{L} + \boldsymbol{\Gamma}_t) \quad (3.110c)$$

où dans l'expression des inhomogénéités matérielles et de la dissipation nous voyons apparaître naturellement la connexion linéaire et sa variation temporelle. On remarque facilement que la condition d'invariance par translation en espace du lagrangien élastique correspond exactement aux équations du mouvement inverse en l'absence d'inhomogénéité matérielle; explicitement

$$\mathbf{f}^{\text{nh}} = \underbrace{\langle (\mathbf{b} + \text{div}_\kappa \mathbf{P} - d_t \mathbf{p}), -\mathbf{F} \rangle}_{\text{résidu mvt. direct}} - \underbrace{(\mathbf{f}^{\text{ext}} + \text{div}_\kappa \boldsymbol{\Sigma} - d_t \mathbf{m})}_{\text{résidu mvt. inverse}}. \quad (3.111)$$

Ainsi, lorsque les équations de mouvement sont satisfaites, les forces d'inhomogénéités sont responsables du déséquilibre matériel et l'équation de conservation devient une équation de bilan. De façon analogue, la condition d'invariance par translation dans le temps (3.109b) peut se récrire comme

$$\mathcal{P}^{\text{diss}} = \underbrace{\langle (d_t \mathbf{p} - \text{div}_\kappa \mathbf{P} - \mathbf{b}), \mathbf{v} \rangle}_{\text{puissance mvt. direct}} - \underbrace{\langle d_t \mathcal{H} - \text{div}_\kappa \mathbf{U} \rangle}_{\text{puissance mvt. inverse}}. \quad (3.112)$$

où l'on voit qu'elle correspond au premier principe de la thermodynamique et ne traduit rien d'autre que la dissipation d'énergie. La partie temporelle de ces équations canoniques constitue donc une mesure de réversibilité du processus.

Remarque 3.5. (Nouvelles équations ?) Selon Gurtin (2000), ces équations sont les « nouvelles » équations fondamentales de la physique des milieux continus. Or il se trouve que c'est une grave erreur d'interprétation. [Voir l'intéressante discussion de Maugin (2007) à ce sujet]. En effet, les équations de mouvement d'Euler-Lagrange et les équations de bilan canoniques sont explicitement liées. Alors certes, en prenant ces équations de façon séparée, nous obtenons des informations importantes sur le comportement du système, mais rappelons que la dépendance explicite de ces équations les rend indissociables (De Leon et al., 2004; Forger et Römer, 2004; Mangiarotti et Sardanashvili, 2000).

3.2.5.4 Principe d'entropie maximale

En suivant l'approche classique de Coleman, Noll et Truesdell, il est habituel de considérer que l'apport extérieur d'entropie est défini comme la puissance thermique divisée par la température absolue ($\theta > 0$). Ensuite, en invoquant le second principe de la thermodynamique statuant sur la positivité du taux de variation d'entropie, nous demandons que la production interne d'entropie soit positive ou nulle. Cette condition induit naturellement la direction des processus thermodynamiques. Pour exploiter réellement le second principe de la thermodynamique, il est le plus souvent adéquat de reformuler le bilan d'entropie sous forme d'une inégalité pour la dissipation. Or il se trouve que les contributions matérielles de cette formulation correspondent exactement à l'expression de la dissipation extraite de la partie temporelle de l'équation de conservation (3.94). En se restreignant au cas isotherme, l'inégalité de Clausius-Duhem se réduit à l'inégalité de Clausius-Planck et s'écrit dans ce cas

$$\mathcal{P}^{\text{diss}} = \int_{\mathcal{B}} \Gamma_{\beta t}^\alpha \mathcal{J}_\alpha^{\cdot\beta}(\mathbf{e}_\beta) \omega \geq 0. \quad (3.113)$$

Notez que dans le cas télé-parallèle, le courant canonique se limite, au signe près, à l'expression du tenseur de Eshelby. Cette expression rappelle le principe des puissances virtuelles introduit par DiCarlo (2005) pour modéliser la croissance (voir aussi Epstein, 2007; Olsson et Klarbring, 2008). En effet, à la lecture de l'expression (3.109b), il est très clair que la puissance dissipée correspond bien à la différence entre les variations des sources et flux extérieurs d'énergie et celle du Hamiltonien. Il semble donc raisonnable de postuler une entropie maximale de sorte que la dissipation le soit aussi. Partant de ce

principe d'entropie maximale, ajoutons que nous faisons l'hypothèse que l'expression de la dissipation puisse être dérivée d'un pseudo-potentiel convexe (Rakotomanana, 1998). En notant Φ ce potentiel de dissipation, il vient naturellement les définitions

$$\Phi \equiv \Phi (\mathcal{J}_\alpha^{\cdot\beta} (d\varphi, \vartheta^\alpha, \mathcal{Q}_{\alpha\beta}, \mathcal{T}^\alpha, \mathcal{R}_\beta^\alpha)), \quad \Gamma_{\beta t}^\alpha = \frac{\partial \Phi}{\partial \mathcal{J}_\alpha^{\cdot\beta}} \quad (3.114)$$

où nous avons explicitement souligné le fait que l'expression la plus générale du courant canonique (3.91) est fonction du gradient des champs matériels φ et des gradients de structure que sont la non-métricité, la torsion et la courbure de la connexion affine. Notons enfin que l'expression la plus simple satisfaisant les propriétés de convexité correspond à l'expression d'une fonction quadratique de ces arguments.

3.3 Application à la croissance des artères saines

Nous proposons, dans cette partie, de simuler la croissance d'artères. L'objectif est d'examiner, à travers le processus de croissance, la naissance et le développement des contraintes résiduelles. Ainsi, dans ce qui suit, nous commençons par établir un modèle de croissance intrinsèque ; le caractère *intrinsèque* insistant sur le fait que nous n'avons pas souhaité imposer le résultat de cette croissance par des valeurs homéostatiques intuitives. Après quoi, nous illustrons les capacités de ce modèle avec quelques exemples. Enfin, nous concluons sur ces résultats préliminaires motivants et prometteurs.

3.3.1 Modèle de croissance isotrope

Pour modéliser la croissance et le développement des contraintes résiduelles associées, nous devons considérer deux types de cinématique : (i) la cinématique classique du corps matériel dans l'espace ambiant et (ii) la cinématique matérielle décrivant l'évolution de la structure matérielle. Nous supposons que le mouvement du corps matériel dans l'espace ambiant est quasi-statique et négligerons les effets inertiels. L'action d'éventuelles forces volumiques est aussi négligée. De plus, on supposera que les conditions aux limites sont parfaitement connues. Concernant la rhéologie, nous considérerons que les parois artérielles ont un comportement parfaitement élastique. Cette hypothèse est restrictive car nous omettons le caractère visqueux ou contractile des tissus. Par ailleurs, on supposera au cours de l'évolution que les propriétés élastiques et de densité de masse restent constantes. Le lagrangien traduisant l'évolution de l'énergie interne se limite à l'expression de la fonction d'énergie de déformation

$$\mathcal{L}_{el} = -\psi (d\varphi(\mathbf{e}_\alpha), G_{\alpha\beta}) \omega \wedge dt. \quad (3.115)$$

L'évolution des artères est supposée se produire spontanément et l'environnement bio-chimique est négligé. Ainsi, nous ne considérerons pas de flux de masse mais simplement des sources locales de masse qui peuvent être vues comme une conversion spontanée d'énergie bio-chimique en masse. L'énergie disponible pour leur croissance est supposée infinie. À partir de ces hypothèses, il est possible de construire un modèle de croissance

dont la loi d'évolution est simplement donnée par le potentiel de dissipation :

$$\Phi = -\frac{K}{2} (\Sigma_{\alpha}^{\cdot\alpha})^2, \quad \Sigma_{\alpha}^{\cdot\alpha} = \frac{1}{J_{\vartheta}} (3\psi_0 - F_{\cdot A}^i P_i^{\cdot A}). \quad (3.116)$$

fonction du premier invariant associé à la trace du tenseur de Eshelby évaluée par unité de volume matériel $\omega = J_{\vartheta} dV_0$ avec $J_{\vartheta} = \det\{\vartheta_I^{\alpha}\}$. La formulation de ce potentiel permet de définir la loi d'évolution en fonction de l'expression du gradient de vitesse des inhomogénéités. En utilisant la transformée de Piola, cette loi d'évolution peut s'écrire par unité de volume initial sous la forme

$$L_{\cdot I}^J = e_{\beta}^I \partial_t \vartheta_{\cdot I}^{\alpha} = -\frac{K}{J_{\vartheta}} \Sigma_K^{\cdot K} \delta_I^J \Leftrightarrow \partial_t \vartheta_{\cdot I}^{\alpha} = -\frac{K}{J_{\vartheta}} \Sigma_K^{\cdot K} \vartheta_{\cdot I}^{\alpha}. \quad (3.117)$$

En se restreignant à la description d'un processus de croissance isotrope ($\vartheta_I^{\alpha} = a \delta_I^{\alpha}$), la loi d'évolution se limite à

$$\partial_t \ln(a) = -\frac{K}{J_{\vartheta}} \Sigma_K^{\cdot K} \Leftrightarrow \partial_t a = -\frac{K}{J_{\vartheta}} a \Sigma_K^{\cdot K}. \quad (3.118)$$

La définition de ce modèle passe donc par le choix d'une fonction d'énergie de déformation ψ incluant ses paramètres propres et la détermination de la constante K , dont la mesure en $(\text{Pa s})^{-1}$ est analogue à une « viscosité volumique ». Si c'est le modèle le plus simple que nous puissions établir, il est intéressant de noter que Yavari (2010, Eq. 2.183) a récemment formulé un modèle de croissance similaire en décrivant toutefois l'évolution de la métrique matérielle.

3.3.1.1 Illustrations 2D : algorithme de résolution

Pour illustrer le comportement de ce modèle, nous avons considéré des exemples sous l'hypothèse de déformations planes et n'avons donc pas considéré de variation de volume dans la direction axiale, i.e. $\omega = J_{\vartheta} dV_0 = a^2 dV_0$. Dans la suite nous appellerons $J_{\vartheta} = a^2$ le Jacobien de croissance reliant le volume matériel courant au volume initial. En accord avec l'hypothèse de déformation plane, nous avons limité l'expression de la trace du tenseur de Eshelby aux seules composantes du plan (dX, dY) ; soit explicitement en composantes cartésiennes

$$\Sigma_K^{\cdot K} = 2\psi_0 - F_{\cdot X}^x P_x^{\cdot X} - F_{\cdot X}^y P_y^{\cdot X} - F_{\cdot Y}^x P_x^{\cdot Y} - F_{\cdot Y}^y P_y^{\cdot Y} \quad (3.119)$$

avec $\psi_0 = J_{\vartheta} \psi$ la densité d'énergie de déformation par unité de volume initial, $F_{\cdot I}^i = \delta_I^i + \partial_I u^i$ les composantes du gradient de la transformation calculées à partir du champ de déplacement u^i et $P_i^{\cdot J} = \partial\psi_0/\partial F_{\cdot I}^i$ les composantes du tenseur de Piola-Kirshhoff. L'expression de la trace du tenseur de Eshelby permet de déterminer la variation instantanée du facteur de croissance $a \equiv a(X, Y, t)$. Pour simuler la croissance, nous avons implémenté et résolu avec le logiciel Comsol Multiphysics (Comsol, Inc., Stockholm, Suède) une formulation à trois champs, respectivement associés au déplacement u^i , $i = 1, 2$ et au facteur de croissance a . Les configurations matérielles initiales sont sup-

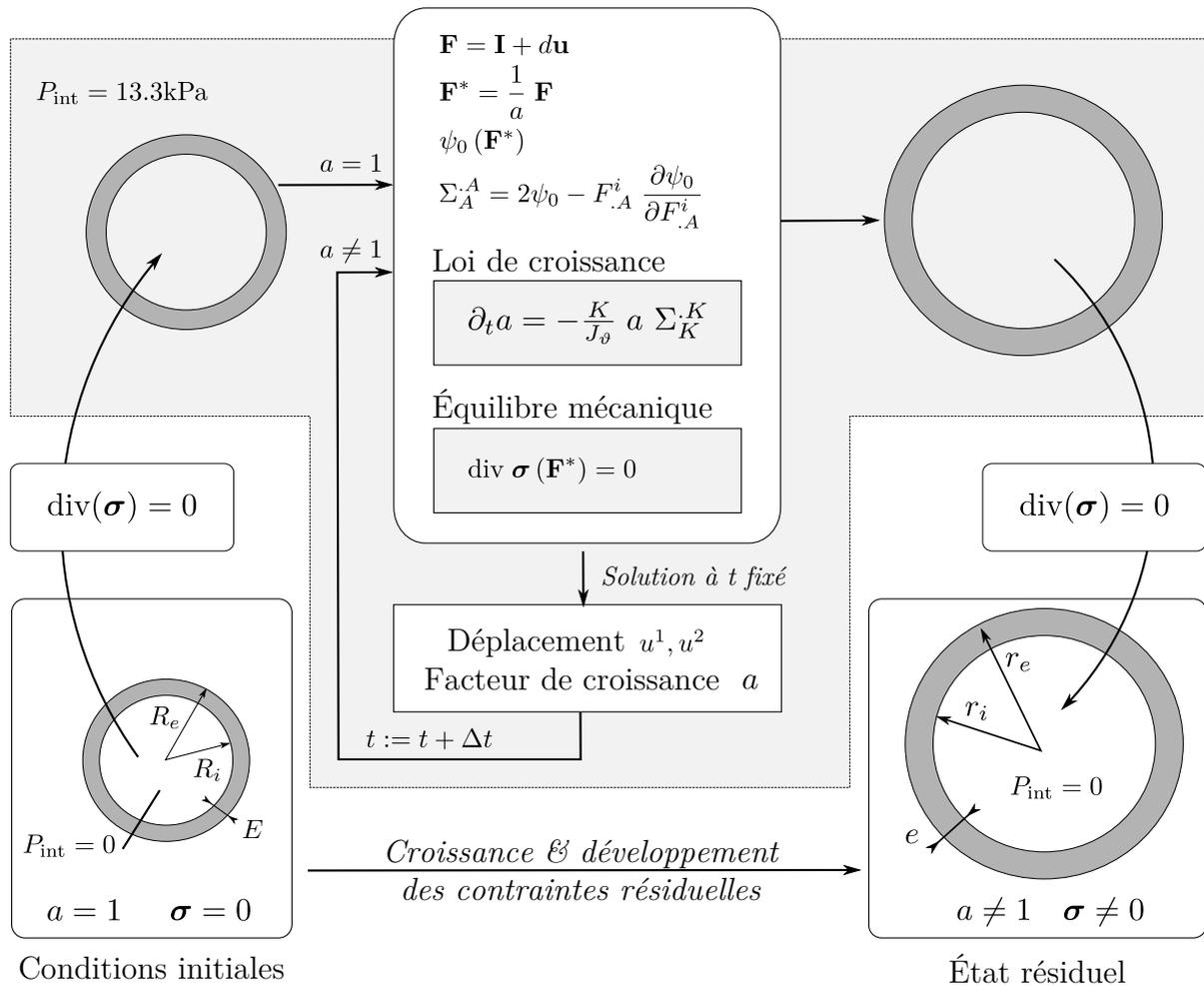


Figure 3.6. Modèle de croissance utilisé et algorithme de résolution. En partant d'une configuration libre de contraintes, une pression est imposée et la nouvelle configuration est calculée par simple résolution d'un problème élastique. À partir de ce point, la croissance est libre, simplement spécifiée par le modèle. La résolution est effectuée par un schéma monolithique standard, avec le calcul de la jacobienne à chaque itération. Les résultats à chaque pas de temps sont le champ de déplacement associé au mouvement et le facteur de croissance. Ce processus continue jusqu'à un temps d'arrêt fixé arbitrairement. Suite à quoi, les variables de croissance sont figées puis la pression interne est enlevée afin d'obtenir l'état résiduel par simple résolution d'un problème élastique.

posées libres de contraintes. Pour respecter l'idée physiologique que nous nous faisons de la croissance, l'évolution du champ a a été spécifiée une fois les anneaux artériels pressurisés. Les conditions aux limites du problème ont donc été décomposées en trois phases : (i) chargement de la structure avec l'application d'une pression intérieure correspondant à la pression physiologique moyenne ; (ii) phase de croissance à pression constante puis (iii) phase de déchargement à processus de croissance figé pour faire apparaître les contraintes résiduelles. On notera schématiquement l'équilibre mécanique donné sous forme spatiale par $\text{div}(\sigma) = 0$. La résolution à chaque pas de temps a été effectuée à partir d'un schéma monolithique, l'intégration temporelle étant elle basée sur un schéma d'Euler implicite. L'idée de cet algorithme est résumée figure 3.6.

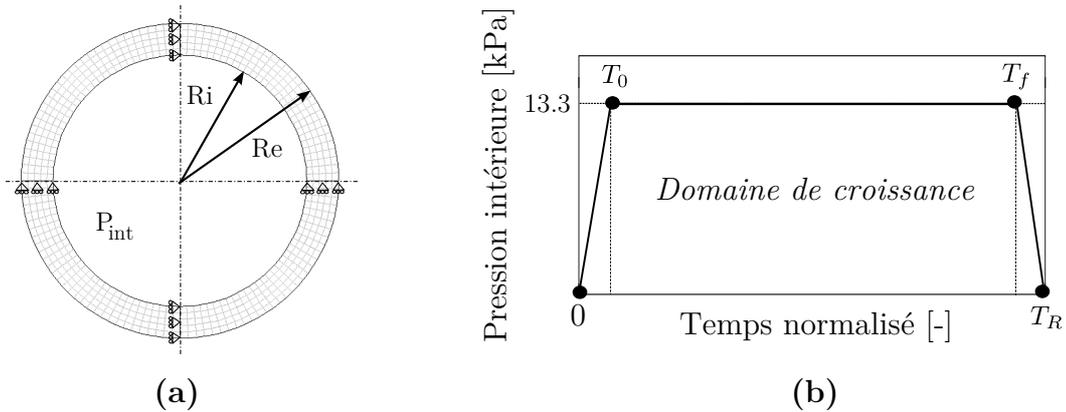


Figure 3.7. Maillage de l'anneau et paramètres de chargement du modèle numérique de croissance. (a) Géométrie de l'anneau maillée avec 600 éléments et représentation des conditions aux limites en déplacement et en pression intérieure. (b) Une mise en pression physiologique de l'anneau est effectuée entre le temps initial et le temps noté T_0 . La valeur de pression est ensuite maintenue constante à 13.3 kPa jusqu'au temps arbitraire de fin noté T_f . Enfin, les conditions de pressions sont enlevées pour évaluer les contraintes résiduelles à T_R .

3.3.1.2 Exemples de croissance d'anneaux artériels idéalisés

Le premier exemple que nous présentons est celui d'un anneau. La géométrie a été fixée au rapport de rayons moyen observé pour les artères saines humaines ($R_i = 0.8 R_e$). Les parois artérielles ont été maillées de façon régulière avec 600 éléments quadrangulaires répartis sur 5 épaisseurs (Fig. 3.7b). Concernant le comportement mécanique des anneaux, nous en avons considéré deux types :

- i. un modèle de comportement isotrope linéaire défini à partir de la fonction d'énergie néo-hookéenne,
- ii. un modèle de comportement anisotrope non-linéaire défini à partir de la loi à deux familles de fibres croisées proposée par Holzapfel et al. (2005b).

Pour le modèle isotrope linéaire, le module de cisaillement a été fixé à 150 kPa et le module de compressibilité à lui été fixé à $15 \cdot 10^3$ kPa, correspondant à un coefficient de Poisson de 0.49 (Ohayon et al., 2007). Concernant le modèle de Holzapfel et al. (2005b), nous avons utilisé leur set de données rhéologiques relatif à la média avec les constantes rhéologiques $\mu = 2.54$ kPa, $k_1 = 21.6$ kPa, $k_2 = 8.21$ [-], $\rho = 0.25$ [-] et l'angle d'orientation des fibres croisées $\beta = 20.61^\circ$. Le module de compressibilité a été considéré identique au modèle linéaire. Concernant le modèle de croissance, il est dépendant des fonctions d'énergie juste introduites mais aussi du coefficient K . Nous avons fait varier les valeurs de ce coefficient entre 10^{-7} et $10^{-5} (\text{Pa s})^{-1}$. Ces résultats sont représentés sur la figure 3.8. Commençons tout d'abord par remarquer l'importante variation de volume calculée pour les plus grandes valeurs du coefficient K . Sur la figure 3.8 nous avons limité l'échelle à un facteur 100 mais nos simulations ont atteint des variations encore supérieures. Notre modèle permet donc effectivement de représenter une variation de volume matériel. Le second point qu'il est important de noter concerne les valeurs du coefficients K . En effet, il apparaît clairement que ce coefficient ne joue que sur la cinétique d'évolution et ne modifie pas l'allure de la réponse. Autrement dit, le coefficient K permet ici de définir

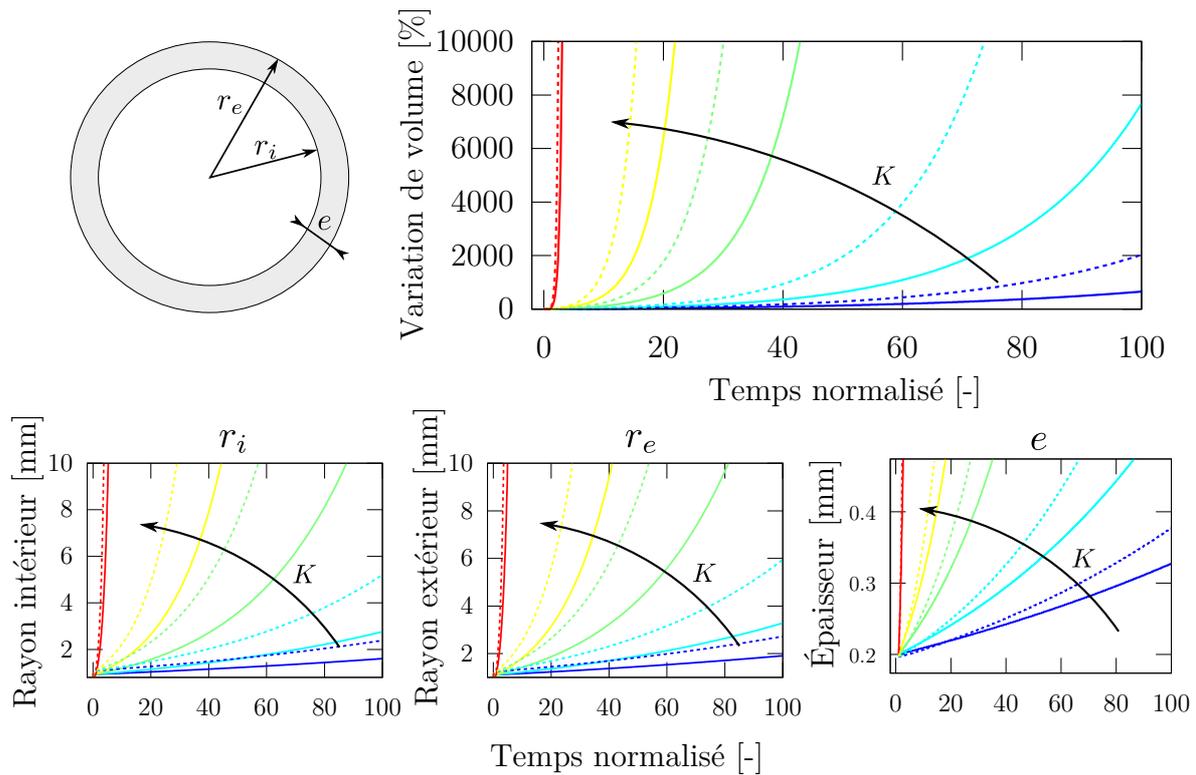


Figure 3.8. Résultats cinématiques de simulations de la croissance d'un anneau artériel idéalisé selon le type de comportement et pour différentes valeurs du paramètre K . Les résultats obtenus avec un comportement isotrope linéaire sont en trait plein et ceux avec un modèle de comportement anisotrope non-linéaire sont en pointillé. Les différentes valeurs de K vont du bleu au rouge avec les valeurs successives $K = 10^{-7}$, $2 \cdot 10^{-7}$, $5 \cdot 10^{-7}$, 10^{-6} et 10^{-5} (Pa s) $^{-1}$. (*Haut*) Variation relative du volume du corps matériel lors de la croissance. (*Bas*) Évolutions temporelles du rayon intérieur, du rayon extérieur et de l'épaisseur de l'anneau.

que le temps caractéristique de la réponse en croissance. On notera aussi que deux modèles de comportement avec le même coefficient de croissance K ne conduisent pas aux mêmes évolutions : la croissance obtenue avec le modèle anisotrope non-linéaire est systématiquement plus rapide qu'avec le modèle isotrope linéaire. Ces différences entre les modèles de comportement se retrouvent aux niveaux des caractéristiques géométriques. À la lecture des courbes d'évolution des rayons intérieurs, extérieurs et de l'épaisseur, nous constatons qu'elles ont toutes une allure similaire et donc que l'évolution de géométrie n'est en fait qu'une homothétie de la géométrie initiale. On notera au passage une petite différence au niveau de l'épaisseur au temps initial T_0 entre les modèles de comportement reflétant simplement le fait que la rigidité dans la direction radiale du modèle de comportement anisotrope est beaucoup plus faible que celle du modèle isotrope. Quoi qu'il en soit, si la forme géométrique axisymétrique est conservée, on notera le caractère exponentiel de la réponse, évidemment très loin d'atteindre un seuil de stabilisation. Le modèle de croissance ainsi conçu n'est donc pas limité en variation de volume, cette dernière pouvant alors être théoriquement infinie, du moins tant que la trace du tenseur de Eshelby n'est pas nulle. Ce modèle ne permet donc pas, *a priori*, de décrire correctement la croissance des artères saines.

3.3.1.3 Évolution de la structure géométrique

En accord avec les développements géométriques du §3.2.2.4, nous considérons que l'espace matériel peut être vu soit comme un espace de Weitzenböck, dont la torsion est fonction du gradient de $\ln(a)$, soit comme une variété riemannienne, caractérisée par sa courbure. Si le cas télé-parallèle semble le plus simple, dans le cas d'une géométrie cylindrique et si la connexion matérielle est supposée triviale, la torsion induite par le co-repère peut être non-nulle pour une valeur unitaire de a . Ce n'est pas le cas si nous considérons une connexion riemannienne. Nous adoptons donc ce point de vue. Partant de ce point, l'évolution de la structure géométrique du corps en croissance peut être caractérisée par sa courbure scalaire dont l'expression 3D a été donnée Eq.(3.52). Dans le cas d'une évolution bi-dimensionnelle, la courbure scalaire, issue de la connexion de Levi-Civita, est simplement donnée par

$$\mathcal{R} = -2\Delta \ln(a) = 2 \left[\left(\frac{\partial_X a}{a} \right)^2 + \left(\frac{\partial_Y a}{a} \right)^2 - \left(\frac{\partial_X \partial_X a + \partial_Y \partial_Y a}{a} \right) \right]. \quad (3.120)$$

Nous avons implémenté cette expression lors de nos simulations et avons constaté que le rapport entre la courbure scalaire et le facteur de croissance était représentatif du comportement de notre modèle. Ces observations sont représentées sur la figure 3.9. De façon intéressante, on constate que le comportement structural de notre modèle de croissance est caractérisé par trois phases lorsque nous démarrons les simulations à partir d'un état libre de contraintes. La première phase concerne l'accroissement plus que proportionnel de la norme de la courbure scalaire par rapport au facteur de croissance. En d'autres termes, les faibles variations du facteur de croissance engendrent immédiatement une courbure négative d'amplitude assez importante. Cette phase se conclue par une valeur extrême, différente selon le rayon mais quasiment simultanée lors de l'évolution. La norme de cette valeur est la plus importante au niveau de la paroi intérieure et est minimale au niveau de la paroi extérieure. Cette valeur dépend en particulier du modèle de comportement : elle a été trouvée systématiquement plus importante avec le modèle de comportement anisotrope non-linéaire par rapport au modèle isotrope linéaire. Par contre, le coefficient K du modèle n'agit pas sur cette valeur mais simplement sur sa position temporelle. Cette observation confirme donc le simple rôle cinétique de ce coefficient. La deuxième phase caractéristique du comportement structural de notre modèle est marquée par une compensation de la courbure scalaire générée par le facteur de croissance. On a observé une diminution de la norme la courbure scalaire concomitante à une augmentation du facteur de croissance. Enfin, ce modèle arbore une phase asymptotique caractérisée par sa courbure scalaire constante et bien visible par la valeur nulle que prend le rapport \mathcal{R}/a au temps long. Ce zéro atteste d'une complète liberté du facteur de croissance dont l'évolution n'a plus aucune conséquence sur la structure géométrique de l'espace tangent matériel. En résumé, notre modèle de croissance démarre son action par une modification de la structure matérielle puis après un petit retour en arrière (diminution de l'amplitude de la courbure) atteint un seuil de blocage. C'est cette caractéristique asymptotique qui permet d'expliquer, au moins en partie, le caractère infini des évolutions du volume matériel observées lors de nos simulations.

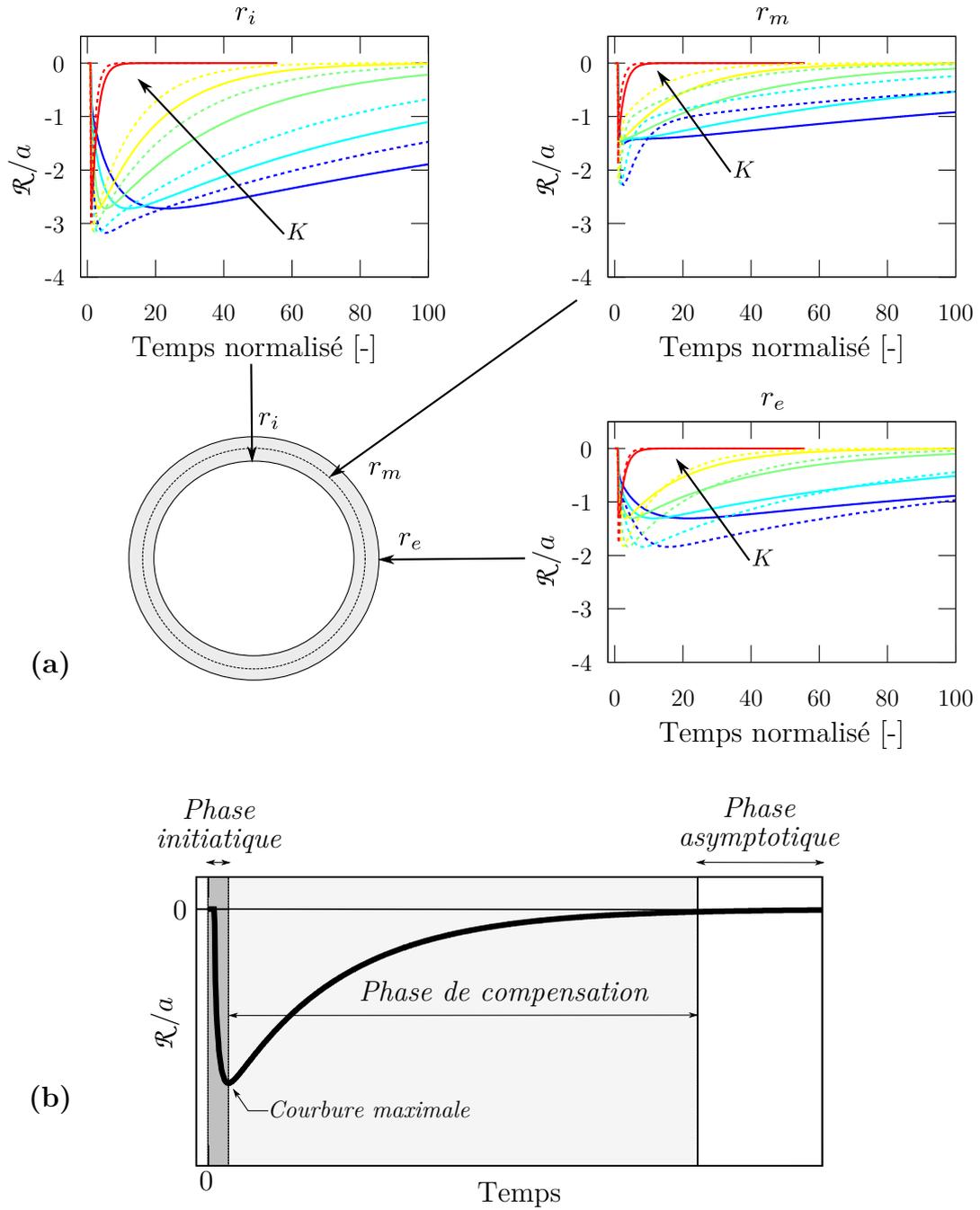


Figure 3.9. (a) Résultats structuraux de simulations de la croissance d'un anneau artériel idéalisé selon le type de comportement (linéaire en trait plein et anisotrope non-linéaire en pointillé) et pour différentes valeurs du paramètre K (du bleu au rouge : $K = 10^{-7}$, $2 \cdot 10^{-7}$, $5 \cdot 10^{-7}$, 10^{-6} et 10^{-5} (Pa s) $^{-1}$). Les variations temporelles du rapport de la courbure scalaire \mathcal{R} avec le facteur de croissance a indiquent dans un premier temps la présence d'un point de courbure maximale ensuite compensé par le facteur de croissance pour atteindre une valeur asymptotique nulle. Les variations de ce rapport selon les différents rayons sont simultanées. (b) Schématisation du comportement en trois phases du modèle de croissance. La phase initiatique est caractérisée par une augmentation de courbure scalaire et se termine au point de courbure maximale. Démarre alors une phase de compensation caractérisée par une diminution de la courbure provoquée par le facteur de croissance. Cette phase se développe jusqu'à atteindre une phase asymptotique au cours de laquelle l'évolution du facteur de croissance n'engendre aucune modification structurelle.

Ainsi, si nous insistons autant sur la notion d'évolution infinie c'est qu'elle est opposée à celle stabilisation qui est elle-même fondamentale pour estimer les niveaux de contraintes résiduelles engendrées par la croissance. En l'état actuel, notre modèle de croissance permet bien de générer des contraintes résiduelles mais se pose naturellement la question de leur interprétation. Si la croissance est non bornée, à quel temps doit-on arrêter le processus de croissance pour estimer les contraintes résiduelles ? Après avoir analysé le comportement de notre modèle, il apparaît clairement que les contraintes résiduelles estimées après la phase de compensation seront indépendantes du point d'arrêt du processus croissance. En effet, nous avons montré qu'après cette phase, toute évolution du facteur de croissance n'influe plus sur la structure géométrique et donc sur le niveau de contraintes, *a fortiori* résiduel. Ainsi, pour tout arrêt du processus de croissance après la phase de compensation, nous avons déterminé les contraintes résiduelles selon le modèle de comportement choisi pour l'anneau. Pour un anneau isotrope, nous avons calculé des contraintes circonférentielles résiduelles variant entre 1 kPa sur la surface intérieure et -3 kPa sur la surface extérieure. Pour un anneau anisotrope, nous avons calculé des contraintes circonférentielles résiduelles variant entre -22 kPa sur la surface intérieure et -8 kPa sur la surface extérieure. Dans les deux cas, ni la distribution, ni l'amplitude des contraintes résiduelles circonférentielles ne correspondent à ce qui est couramment admis quant au comportement des artères saines.

3.3.1.4 Le palliatif : prise en compte de la structure géométrique

Ce que nous venons de montrer à travers l'illustration fournie par nos résultats de simulations est que le processus de croissance tel qu'il est décrit par notre modèle est potentiellement infini. Or naturellement ce résultat ne correspond pas exactement à l'idée que l'on peut se faire de la croissance associée au développement des tissus biologiques. Partant de ce point, nous cherchons une formulation tenant compte de l'évolution de la structure géométrique du corps en croissance. En particulier, nous souhaitons construire un modèle à visée homéostatique, cette homéostasie étant obtenue par compétition entre la minimisation des inhomogénéités matérielles et celle des inhomogénéités structurelles. Dans le cas des tissus biologiques, la minimisation des inhomogénéités matérielles traduit simplement la volonté du tissu à être dans l'état le plus relaxé en conditions physiologiques. Ce processus conduit le plus souvent à une évolution importante de la structure matérielle. Pour contre-balancer cette évolution, nous pouvons ajouter une condition par l'intermédiaire du Lagrangien dit de structure

$$\mathcal{L}_{\text{str}} \equiv \frac{\mathcal{R}}{2\ell} \omega \wedge dt \quad (3.121)$$

dans lequel nous considérons comme seule mesure objective la courbure scalaire. La constante ℓ rappelle judicieusement la constante cosmologique du Lagrangien d'Einstein-Hilbert et pourra dans ce cas être associée à une longueur caractéristique du tissu (Lazar et Hehl, 2010). Lorsque le corps est sans contraintes résiduelles ou de façon équivalente lorsque la courbure de la connexion de Levi-Civita est plate, l'énergie associée est nulle. Par contre, dès que la courbure de la connexion n'est plus nulle, ce lagrangien va agir comme une pénalité, visant à minimiser la courbure. Ainsi, par l'introduction de ce terme,

nous espérons trouver une solution optimale, c'est à dire homéostatique, à un problème de croissance donné. Ces considérations conduisent à l'expression de la loi d'évolution

$$\partial_t \ln(a) = -\frac{K}{J_\vartheta} \left(\Sigma_K^K + \frac{\mathcal{R}}{2\ell} \right) \quad (3.122)$$

décrite par deux constantes K et ℓ , respectivement en $(\text{Pa s})^{-1}$ et en N^{-1} . Ce modèle d'évolution isotrope décrit une croissance lorsque la trace du tenseur de Eshelby et que la courbure scalaire sont négatives. Inversement, si ces deux termes sont positifs, une résorption sera observée. Enfin, et c'était l'objectif de cette construction, lorsque les deux termes sont opposés, le processus de croissance s'arrêtera.

3.3.2 Résultats préliminaires et discussion

Nous avons exploré les capacités de ce nouveau modèle, en intégrant la loi d'évolution précédente (3.122), à simuler la croissance d'un anneau artériel. Dans cette partie, nous examinons en particulier la naissance et le développement des contraintes résiduelles que cette dernière engendre. Rappelons que dans notre modèle de croissance, nous considérerons l'évolution d'une structure matérielle élastique dont les propriétés élastiques et de densité de masse restent constantes au cours de l'évolution. Nous modélisons donc un processus de croissance volumique dans lequel les flux de masse sont omis. Seul le champ de mouvement est considéré dans l'expression du tenseur de Eshelby. Par ailleurs, les effets inertiels ou associés à l'action de forces volumiques sont négligés et les résultats sont issus de simulations sous l'hypothèse de déformations planes. Lors de ces simulations, nous avons successivement considéré un modèle de comportement isotrope puis un modèle de comportement anisotrope non-linéaire de Holzapfel et al. (2005b). La loi de croissance isotrope est identique dans les deux cas et nous avons utilisé les valeurs $K = 510^{-10} (\text{Pa s})^{-1}$ et $\ell = 5 \cdot 10^{-8} \text{N}^{-1}$. Les résultats des cinématiques de croissance sont représentés sur la figure 3.10. À la lecture de l'évolution de volume, nous pouvons constater l'apparition d'une valeur extrême bien que le modèle ne soit ni spécifié avec des valeurs homéostatiques ou des bornes d'encadrement de la valeur du coefficient de croissance. Ce résultat original souligne donc la possibilité d'obtenir une stabilisation du processus de croissance en tenant compte de la donnée structurelle qu'est la courbure scalaire.

Toutefois, si notre modèle permet d'atteindre une valeur extrême, ce point a été dépassé puis suivi d'une phase de décroissance (courbes grises, Fig. 3.10 *haut*). Cette phase de décroissance consécutive à une forte augmentation de volume ne nous semble pas physiquement cohérente. Par conséquent, nous avons fait le choix d'arrêter la solution et d'analyser que les résultats de la seule phase de croissance (courbes rouges, Fig. 3.10 *haut*). En partant de ce point, notre modèle de croissance conduit à une multiplication de près de 4 fois du volume matériel et permet donc bien à simuler un processus de croissance. La cinématique de croissance montre une évolution de type sigmoïdale avec une phase d'initiation de la croissance, une zone d'évolution à peu près linéaire et enfin une zone de stabilisation. L'allure de cette évolution ne semble pas dépendre du modèle de comportement mécanique : les réponses sont très similaires entre le modèle de comporte-

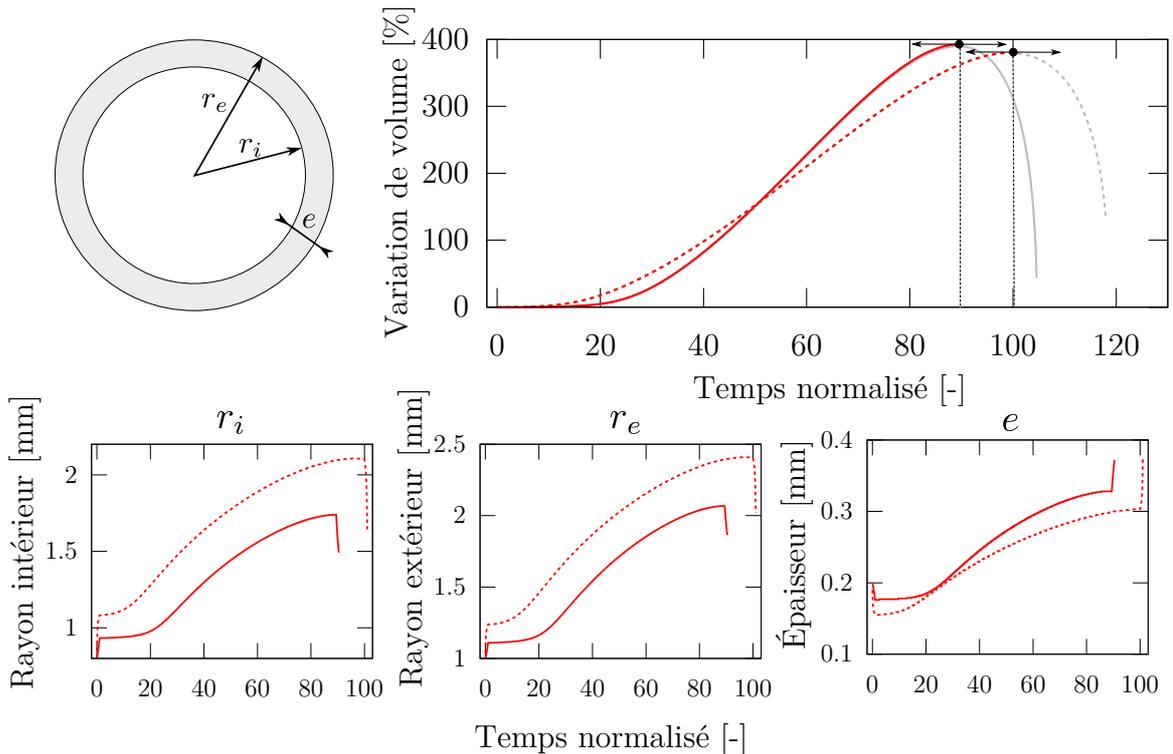


Figure 3.10. Résultats cinématiques de simulations de la croissance d'un anneau artériel idéalisé selon le type de comportement : les résultats obtenus avec un comportement isotrope linéaire sont en trait plein et ceux avec un modèle de comportement anisotrope non-linéaire sont en pointiller. (*Haut*) Variation relative du volume du corps matériel lors de la croissance. En gris est représenté le résultat vrai et en rouge la partie physiquement cohérente que l'on a conservé pour évaluer les contraintes résiduelles. Ce choix est relatif au point de tangence dépassé et indiqué par des flèches horizontales. (*Bas*) Évolutions temporelles du rayon intérieur, du rayon extérieur et de l'épaisseur de l'anneau.

ment isotrope linéaire ou le modèle de comportement anisotrope non-linéaire. Par contre, la différence de modèle a manifestement un effet sur la variation globale de volume, que nous avons trouvée un peu plus importante avec le modèle anisotrope non-linéaire. Ces variations de volume traduisent évidemment des variations de la section des anneaux. Ce qui apparaît à la lecture de la figure 3.10 (*Bas*), c'est une homothétie parfaite d'un facteur de 1.86 entre les caractéristiques géométriques initiales et résiduelles d'un anneau au comportement élastique isotrope linéaire. Par contre, pour un anneau dont le modèle de comportement est anisotrope non-linéaire, la variation du rayon intérieur a été trouvée plus importante que celle du rayon extérieur avec des facteurs respectifs de 2.05 et 2.01 entre les géométries initiales et résiduelles. L'ordre de ces facteurs nous indique que le processus de croissance a été plus intense du côté de la lumière et leur rapport indique une multiplication de l'épaisseur d'un facteur voisin de 1.97. Ces différences expliquent en partie celle observée au niveau de la variation de volume total.

En résumé, notre modèle de croissance semble traduire de façon cohérente la vision que l'on peut avoir du processus de croissance. L'amplitude des variations des caractéristiques géométriques induites par la croissance n'est pas démesurée et reste dans un cadre acceptable. L'allure sigmoïdale des évolutions semble naturelle et donc intuitivement

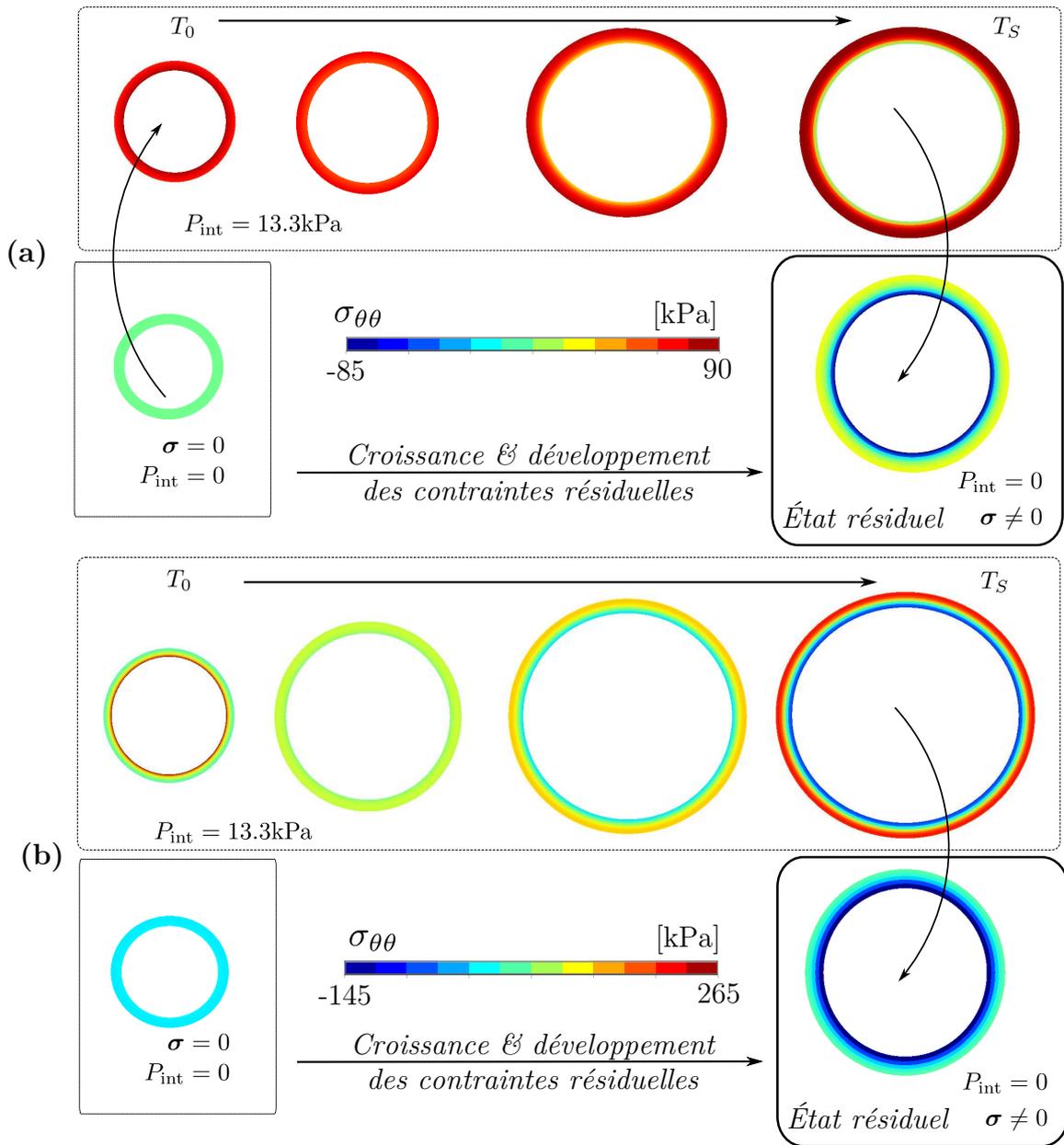


Figure 3.11. Évolution des contraintes circonférentielles lors de la croissance d'un anneau artériel idéalisé. (a) Cas d'un anneau au comportement élastique isotrope et linéaire; (b) Cas d'un anneau au comportement élastique anisotrope et non-linéaire. En partant d'une configuration libre de contraintes, l'anneau est pressurisé (T_0) puis soumis à un processus de croissance de T_0 à T_S . Les contraintes résiduelles sont obtenues en enlevant la pression intérieure de la configuration pressurisée stable.

adaptée. Rappelons que ce résultat original a été obtenu simplement par l'introduction de la courbure scalaire dans le modèle d'évolution du facteur de croissance.

Suite à cette présentation de nos résultats prometteurs de cinématique de croissance, il apparaît logique de focaliser notre attention sur l'analyse des contraintes dans la paroi. Une représentation de l'évolution des contraintes circonférentielles est donnée figure 3.11. À la lecture de ces résultats, le premier constat qu'il convient de faire concerne l'évolution

des contraintes lors de la croissance spécifiée avec ce modèle. Au temps initial (T_0), les contraintes circonférentielles sont maximales au niveau de la paroi intérieure et minimales à l'extérieur. Au cours du processus de croissance, cette distribution évolue en passant par état de traction circonférentielle relativement uniforme. Suite à quoi, la distribution des contraintes circonférentielles s'inverse et les contraintes maximales sont observées au niveau de la paroi intérieure, les contraintes minimales étant, au temps caractéristique de stabilité (T_S), situées à l'extérieur. L'état de contraintes résiduelles obtenu après ce processus de croissance est caractérisé par des contraintes circonférentielles de compression à l'intérieur et de traction à l'extérieur. Nous constatons donc, à la différence du modèle libre, une inversion de la distribution des contraintes circonférentielles entre le temps initial et le temps caractéristique de stabilité, tant avec un modèle de comportement isotrope linéaire qu'avec un modèle de comportement anisotrope non-linéaire (Fig. 3.11). Les résultats que nous avons obtenus montrent des contraintes circonférentielles résiduelles de compression sur la paroi intérieure et de traction sur l'extérieur. De façon intéressante, on notera que ces distributions de contraintes résiduelles sont similaires à celles que nous avons obtenu expérimentalement dans le chapitre 2. Plus généralement, ces considérations correspondent à ce qui est communément observé expérimentalement et par conséquent admis quant au comportement mécanique des parois saines. Par contre, notre modèle conduit à des niveaux d'amplitude beaucoup moins symétriques par rapport au rayon moyen avec une norme maximale de l'amplitude des contraintes au niveau de la paroi intérieure. Notons aussi que l'amplitude des contraintes résiduelles que nous avons obtenu dépend du modèle de comportement utilisé. Dans le cas d'un modèle de comportement isotrope linéaire, nous avons obtenus une valeur voisine de -90 kPa au niveau de la paroi intérieure et une valeur voisine de $+20$ kPa au niveau de la paroi extérieure. Avec le modèle de comportement anisotrope non-linéaire de Holzapfel et al. (2005b), nous avons obtenus une valeur voisine de -265 kPa au niveau de la paroi intérieure et une valeur voisine de $+35$ kPa au niveau de la paroi extérieure. Ces amplitudes de contraintes circonférentielles ne correspondent pas à ce qui est communément admis.

Par conséquent, si notre modèle de croissance semble, dans une certaine mesure, capable de décrire le développement des contraintes résiduelles au sein des artères saines, il ne permet pas encore de reproduire correctement leur distribution. Le point de stabilité intrinsèque identifié ne semble donc pas correspondre à une certaine réalité physiologique. Aussi, pour recouvrer des contraintes d'amplitude normale, il faudrait probablement intégrer d'autres informations au modèle, qu'elles soient de nature à encadrer le facteur de croissance ou relatives à un comportement mécanique homéostatique.

En résumé, l'approche théorique utilisée pour notre modèle de croissance reste prometteuse, mais ne permet pas encore de décrire correctement le développement des contraintes résiduelles au sein des artères.

Rappels des principaux résultats

Pour conclure sur ces résultats préliminaires, nous noterons que notre modèle a permis de faire émerger une notion de limite intrinsèque, c'est à dire sans spécifier ni de borne cinématique, ni de valeur homéostatique. Ce résultat original a été rendu possible par la prise en compte de données structurales de l'espace tangent matériel par l'in-

termédiaire de la courbure scalaire. À notre connaissance c'est la première fois qu'un tel modèle a été établi et les illustrations proposées témoignent des premiers succès de cette approche. En effet, nos résultats cinématiques se sont révélés intéressants par la présence d'une valeur maximale intrinsèque de la variation du volume. Ces variations de volume ont été concomitantes avec l'apparition de contraintes résiduelles que nous avons pu quantifier. Cependant, la relative incohérence de la distribution des contraintes physiologiques obtenues avec un modèle de comportement anisotrope par rapport aux résultats expérimentaux soulève plusieurs limitations à notre approche.

Limitations

Rappelons que pour la construction de ce modèle, nous sommes parti du modèle de croissance (Eq. 3.118) le plus simple possible. Nous avons montré dans un premier temps qu'un modèle de croissance non-contraint conduit potentiellement à un processus infini. De façon originale, nous avons montré qu'un modèle non contraint peu être caractérisé par trois phases associées à un comportement de la courbure scalaire de la connexion matérielle et au facteur de croissance. En particulier, nous avons justifié l'évolution infinie par un facteur de croissance augmentant indépendamment de toute considération de structure. Pour compenser ce défaut, nous avons intégré un terme associé à la courbure scalaire dans l'expression de la loi de croissance (Eq. 3.122). Nous avons établi cette construction à des fins homéostatiques, espérant un équilibre entre les effets du tenseur de Eshelby et la partie qui ressemble à un lagrangien de gravitation. Lors de la mise en pratique de ce modèle, nous avons en partie obtenu le résultat voulu. En effet, notre modèle a bien permis de faire émerger une notion de valeur maximale intrinsèque. Par contre, nous avons dû arrêter la solution en ce point pour éviter sa décroissance – qui ne nous semble pas physiquement cohérente avec notre compréhension des processus de croissance. Cette démarche d'arrêt soulève inévitablement la question du domaine de validité du modèle.

Pour restreindre le domaine de validité, une formulation encadrée de type loi saturée est l'exemple standard. C'est en partie ce qui a motivé de nombreux auteurs à considérer au lieu d'un simple coefficient dans le modèle de croissance libre, une fonction bornée du facteur de croissance $K \equiv K(a)$. La fonction la plus utilisée semble être celle proposée par Lubarda et Hoger (2002). Cette fonction s'écrit avec nos notations

$$K(a) = \begin{cases} k^+ \left[\frac{a^+ - a}{a^+ - 1} \right]^{m^+} & \text{pour } \Sigma_K^K < 0 \\ k^- \left[\frac{a - a^-}{1 - a^-} \right]^{m^-} & \text{pour } \Sigma_K^K > 0 \end{cases} \quad (3.123)$$

et demande donc, entre autres, la spécification des valeurs minimales (a^-) et maximales (a^+) du facteur de croissance. Cette loi de croissance de type saturé a notamment été utilisée par Kuhl et al. (2007) pour simuler la croissance des artères athérosclérotiques. Toutefois et comme attendu, le résultat des simulations est largement anticipé par le

choix des bornes du facteur de croissance. La question qui se pose alors est comment déterminer expérimentalement ces bornes ?

Par ailleurs, lors de la mise en place de ces applications préliminaires, nous avons montré que le modèle de croissance isotrope construit ne permet pas de décrire convenablement l'évolution des contraintes résiduelles lors de la croissance. En effet, les niveaux de contraintes obtenus sont très éloignés de ce qu'il est communément accepté dans la communauté biomécanique. Si nous voulons obtenir une classe de solutions vraisemblables plus en accord avec les mesures expérimentales, il apparaît nécessaire de modifier le modèle et de le compléter. D'une façon générale, le dilemme auquel nous faisons face, est relatif à la notion d'évolution intrinsèque que nous avons essayé de développer. En partant de l'expression d'un modèle générique de croissance, il est communément admis qu'il est possible de formuler deux types de modèles : (i) si $K \equiv K(a)$ est une fonction bornée du facteur de croissance, auquel cas notre résultat dépend du choix des bornes de a ; (ii) il est possible d'introduire, comme Ambrosi et al. (2008), une valeur homéostatique de la trace du tenseur de Eshelby, auquel cas notre résultat dépend du choix de cette valeur. Ces deux modèles se résument comme

$$\partial_t \ln(a) = -\frac{K(a)}{J_\vartheta} \Sigma_K^K \quad \text{(i) saturé} \quad (3.124a)$$

$$\partial_t \ln(a) = -\frac{K}{J_\vartheta} (\Sigma_K^K - \bar{\Sigma}_K^K) \quad \text{(ii) homéostatique} \quad (3.124b)$$

Compte tenu des résultats que nous avons obtenus, nous devons envisager la présence de ces deux types d'informations dans le modèle. Enfin, nous souhaitons insister que le fait que cette approche préliminaire est incomplète et qu'il apparaît aussi fondamental de l'enrichir avec des composantes biologiques.

Malgré ces nombreuses limitations, nous souhaitons conclure sur le caractère original de notre approche que nous avons pas encore eu le temps d'explorer pleinement. Toutefois, nous pensons que la démarche de construction que nous avons mis en place pourra nous permettre à moyen terme d'obtenir des résultats beaucoup plus intéressants et instructifs sur le développement des contraintes résiduelles.

3.4 Conclusion

Ce n'est depuis le milieu des années 1990 que les études se sont concentrées sur le caractère vivant des tissus et ont conduit à l'émergence de la mécanobiologie (Taber, 1995). Mais comme mentionné par Humphrey (2009a), les modèles actuels ne parviennent pas encore à décrire correctement les évolutions inhérentes au caractère vivant et il y a, toujours selon Humphrey, un *besoin en modélisation mécanobiologique*. Notons que dans ce challenge, les processus de contraction, de croissance et de remodelage sont des candidats de premier choix tant ils requièrent encore d'études pour être réellement compris (Humphrey, 2008b; Taylor et Humphrey, 2009; Wagensel et Mecham, 2009). Or ces processus d'évolution sont indéniablement associés à la présence de contraintes résiduelles. Malgré tout, il n'existe encore que très peu de travaux expérimentaux de leur quantification et

théoriques de modélisation de leur développement. C'est à ce manque que nous avons voulu contribuer.

La littérature scientifique est assez peu extensive sur la notion de contraintes résiduelles et se limite souvent à la seule preuve expérimentale de leur existence. Nous souhaitons comprendre par la modélisation l'origine des contraintes résiduelles. Cette recherche de sens nous a conduit à faire une relecture active des hypothèses géométriques de la mécanique des milieux continus et à aborder de façon moderne et rigoureuse son exploitation dans la description des milieux vivants. Même si dans cette construction nous nous sommes efforcés de donner un sens physique aux différents termes intervenants dans les expressions, notre compréhension du développement des contraintes résiduelles reste encore incomplète. Toutefois, nous concevons ces travaux comme des bases fondamentales nécessaires au développement d'une théorie mécano-biologique.

Ainsi, les éléments apportés dans ce chapitre sont dans une certaine mesure assez généraux mais ils témoignent de notre plus profonde motivation qui est de pouvoir modéliser un jour, de façon simultanée, les évolutions de structure et de fonction des tissus. Nous avons voulu aborder la notion d'évolution par ses conséquences sur la structure matérielle et pensons raisonnablement pouvoir intégrer la description des processus biologiques dans ce formalisme. Nous avons d'ailleurs déjà commencé un travail en ce sens pour décrire le processus inflammatoire impliqué dans le développement des plaques d'athérosclérose. Ces travaux trop peu avancés n'ont pas été intégrés à ce manuscrit, mais leur mention ici permet de situer l'approche globale que nous essayons de constituer.

Malgré tout ce travail souffre probablement d'une ambition démesurée, difficile à réaliser dans le temps imparti des études doctorales. La preuve la plus prégnante est offerte par l'absence d'application innovante. Toutefois, la richesse des sujets traités dans ce chapitre constitue une base sérieuse de modélisation qui sera très probablement utilisée et développée à l'avenir.

Conclusion générale & Perspectives

L'objet de ce travail était d'apporter des éléments de compréhension sur le rôle des contraintes résiduelles au sein des plaques d'athérosclérose. En particulier, nous souhaitons étudier (i) dans quelle mesure les contraintes résiduelles pouvaient affecter le degré de vulnérabilité des plaques et (ii) essayer de comprendre, en se basant sur l'expérimentation animale, si les contraintes résiduelles affectent les processus inflammatoires en son sein. D'un point de vue plus mécanique, la question à laquelle nous nous sommes attaché concerne la compréhension par la modélisation de leur origine et de leur développement. Nous ne sommes pas (encore) parvenu à cet objectif mais nous avons apporté de nouvelles idées pouvant conduire à une redéfinition du problème.

Articulées autour de la notion de contraintes résiduelles au sein des tissus artériels sains et/ou pathologiques, les contributions de ce travail se déclinent selon trois niveaux, identifiables à chacun des trois chapitres de ce mémoire. Dans le premier chapitre, nous avons présenté une vue d'ensemble contemporaine de mécanique vasculaire et de la principale problématique qu'est l'athérosclérose. Ce chapitre est le fruit de lectures croisées et d'échanges fructueux avec des biologistes et médecins, concaténées avec une vision résolument mécanique. Une synthèse d'une telle nature n'existait pas encore dans la communauté biomécanique de la plaque et nous espérons qu'elle puisse servir aux nouveaux chercheurs investissant ce domaine.

Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés à la quantification expérimentale des contraintes résiduelles au sein de l'aorte de souris apoE^{-/-}. Ce modèle animal est à l'heure actuelle le plus utilisé pour la compréhension des processus biologiques de développement des plaques. La question à laquelle nous avons essayé de répondre était : *dans quelle mesure les contraintes résiduelles affectent les processus inflammatoires au sein de la plaque ?* Une telle étude mécano-biologique n'avait pas encore été menée sur la plaque. Le premier point central de cette recherche de corrélation était donc de pouvoir estimer les niveaux de contraintes au sein des plaques. De façon originale et à partir de données géométriques d'anneaux ouverts selon la méthode de l'angle d'ouverture et de données rhéologiques des constituants des plaques de souris obtenus par caractérisation en microscopie à force atomique, nous avons réussi à reconstruire les états de contraintes et déformations résiduelles au sein des artères saines et pathologiques de ce modèle murin. Ce résultat est le fruit de développements mécaniques tant sur le

choix d'un modèle de comportement, de sa caractérisation et de son implémentation, que sur une formulation numérique astucieuse du problème de reconstruction des anneaux ouverts. Ces reconstructions ont notamment permis de comprendre et d'expliquer, au moins en partie, pourquoi les plaques de souris, contrairement aux plaques humaines, ne rompent pas. Ce résultat est fondamental et doit guider le développement d'autres modèles animaux pour comprendre réellement les mécanismes de complication des plaques. Toutefois, malgré ces avancées originales, nous n'avons pas réussi à établir de corrélation entre la distribution des contraintes ou des déformations avec l'intensité du phénomène inflammatoire au sein des plaques estimée par la densité de macrophages. D'un point de vue mécano-biologique, ce qui émerge de cette étude est la relative indépendance des problèmes mécaniques et biologiques associés à l'inflammation. Ce point contre-dit toutes les intuitions et doit être approfondi par des études sur des échantillons d'animaux beaucoup plus importants.

Comme les contraintes résiduelles sont un marqueur naturel du développement des tissus, nous avons entrepris de modéliser (pour comprendre) le développement des contraintes résiduelles. L'objectif de ce travail, présenté dans le troisième chapitre, était de poser de nouvelles bases de modélisation mécano-biologique. Si toute entité biologique est caractérisée par sa bivalence *structure-fonction*, nous avons abordé le problème à partir de la notion de structure. En particulier, nous avons essayé de faire émerger des éléments de compréhension du développement des contraintes résiduelles. Toutefois, les travaux effectués ne constituent qu'une étape préliminaire et n'ont pas encore été explorés pleinement.

Limitations

Comme toute activité de recherche, les travaux présentés dans ce mémoire ne sont pas dénués de limitations. Par exemple, l'ensemble des études numériques présentées ont été réalisées sous l'hypothèse de déformations planes. Cette hypothèse est pratique et offre un cadre de modélisation raisonnable dans bien des cas. Toutefois, il faut bien admettre une certaine méconnaissance de la nature des sollicitations tri-dimensionnelles réelles auxquelles sont soumises les artères. Ces points demandent à être évalués précisément et sont donc une limite évidente de tous nos résultats, en particulier de reconstruction des contraintes résiduelles.

Par ailleurs, lors de ces reconstructions, même si nous avons fait un effort dans la description du comportement élastique, anisotrope et non-linéaire des artères, nous avons complètement négligé les contributions actives (de contraction) et visqueuses. Si ces oublis n'entament pas la validité des résultats à l'état résiduel, il est clair que ces hypothèses ne sont pas sans conséquences sur le niveau des contraintes physiologiques estimées. Cette limitation est à mettre en parallèle avec notre explication de non-rupture des plaques qui doit donc être vérifiée en considérant un modèle de comportement plus complet et, pour être cohérents avec notre première limitation, dans un environnement tri-dimensionnel

impliquant quelques inter-acteurs là aussi négligés.

Une autre limitation relative aux travaux présentés dans le deuxième chapitre concerne le faible nombre d'animaux engagés dans cette étude. Il apparaît évident qu'un échantillon plus grand permettrait sûrement de dégager des comportements émergents. Dans un telle situation, nous aurions peut être pu établir une corrélation mécano-biologique entre les contraintes et l'intensité du processus inflammatoire.

Enfin, la limitation la plus importante afférente aux travaux présentés dans ce mémoire concerne la construction encore inachevée d'un cadre de modélisation métrique-affine en mécano-biologie. En effet, à ce stade de développement, il est légitime de se poser la question de l'utilité de ces outils dans la description du comportement des milieux vivants. Nous pensons que cette approche ouvre de nouvelles perspectives de modélisation et nous avons essayé d'en motiver la construction en associant chaque terme à une évolution d'une structure biologique. Toutefois et comme nous l'avons illustré en faisant le choix d'un simple modèle de croissance, apparaissent très vite de nouvelles difficultés dans la formulation des modèles de comportement dissipatif, que nous espérons dépasser très prochainement.

Perspectives

Pour reprendre les propos de Holzapfel et Ogden (2010a), mentionnons que nous ne sommes actuellement qu'au début d'un des challenges les plus importants afférant à la compréhension du développement physiologique et pathologique des parois artérielles. Ainsi, les nouvelles questions issues de ces travaux sont plus nombreuses que celles auxquelles nous avons répondu et les perspectives de recherche ne manquent pas.

Le premier point qui semble fondamental est de vérifier cette « non-corrélation » entre les contraintes mécaniques au sein des plaques et l'intensité du processus inflammatoire. Des expériences similaires à celles que nous avons conduit mais sur un modèle animal plus proche de l'homme – comme peut l'être le porc – permettraient sûrement d'améliorer la compréhension de l'impact des contraintes résiduelles sur le comportement des artères athérosclérotiques humaines.

Par ailleurs, il serait très intéressant de disposer d'un modèle expérimental *in vitro* d'athérogenèse. Ce dernier permettrait d'étudier de façon dynamique l'évolution du processus et ainsi d'améliorer grandement la compréhension de l'athérosclérose. Notons que quelque part, il semblerait que les réponses aux questions que nous nous posons soient justement associées à sa mise en place, qui n'est pas sans challenge pour les biologistes.

D'un point de vue plus fondamental, il apparaît aussi nécessaire de construire des expériences sur des artères saines afin de mieux comprendre les processus de contraction, de croissance et de remodelage en mettant notamment en parallèle le niveau de contraintes

résiduelles et l'activité biologique.

Enfin, l'axe de recherche que nous souhaitons voir se développer concerne la modélisation de la complexité sous-jacente à celle de l'athérosclérose. Du point de vue de l'auteur, il serait opportun de continuer le développement d'un formalisme mécanobiologique dans le cadre métrique-affine de la théorie des champs, connue et reconnue pour sa capacité à décrire les interactions. En suivant cette voie, la séquence de travail pourrait être d'adapter ce cadre de modélisation à la modélisation de la croissance puis du remodelage et de la contraction cellulaire avant de fusionner ces différentes contributions et de vérifier expérimentalement les prescriptions du modèle. Après quoi, seulement, il semble raisonnable d'aborder la modélisation de la complexité inhérente à l'athérogénèse et de tester différents scénarios de croissance de plaque.

Bibliographie

- Agabiti-Rosei, E., Mancia, G., O'Rourke, M., Roman, M., Safar, M., Smulyan, H., Wang, J., Wilkinson, I., Williams, B., Vlachopoulos, C., 2007. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy : a consensus document. *Hypertension* 50 (1), 154–160.
- Agiasofitou, E., Lazar, M., 2010. On the Nonlinear Continuum Theory of Dislocations : A Gauge Field Theoretical Approach. *Journal of Elasticity* 99 (2), 163–178.
- Ahlgren, Å. R., Åstrand, H., Sandgren, T., Vernersson, E., Sonesson, B., Lnné, T., 2001. Dynamic behaviour of the common femoral artery : age and gender of minor importance. *Ultrasound in Medicine & Biology* 27 (2), 181 – 188.
- Alastrué, V., Garía, A., Peña, E., Rodríguez, J., Martínez, M., Doblaré, M., 2010. Numerical framework for patient-specific computational modelling of vascular tissue. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 26 (1), 35–51.
- Alastrué, V., Martínez, M., Doblaré, M., 2008. Modelling adaptative volumetric finite growth in patient-specific residually stressed arteries. *Journal of Biomechanics*.
- Alastrué, V., Peña, E., Martínez, M., Doblaré, M., 2007. Assessing the Use of the “Opening Angle Method” to Enforce Residual Stresses in Patient-Specific Arteries. *Annals of Biomedical Engineering*, 1–17.
- Alford, P., Humphrey, J., Taber, L., 2008. Growth and remodeling in a thick-walled artery model : effects of spatial variations in wall constituents. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 7 (4), 245–262.
- Alford, P., Taber, L., 2008. Computational study of growth and remodelling in the aortic arch. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering* 11 (5), 525–538.
- Ambrosi, D., Guillou, A., 2007. Growth and dissipation in biological tissues. *Continuum Mechanics and Thermodynamics* 19 (5), 245–251.
- Ambrosi, D., Guillou, A., Di Martino, E., 2008. Stress-modulated remodeling of a non-homogeneous body. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 7 (1), 63–76.
- Ambrosi, D., Preziosi, L., 2009. Cell adhesion mechanisms and stress relaxation in the mechanics of tumours. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 8 (5), 397–413.
- American Heart Association, 2010.
URL <http://www.americanheart.org>
- Asakura, T., Karino, T., 1990. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circulation research* 66 (4), 1045–1066.

- Baek, S., Gleason, R., Rajagopal, K., Humphrey, J., 2007. Theory of small on large : Potential utility in computations of fluid–solid interactions in arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 196 (31-32), 3070–3078.
- Baldewising, R., Danilouchkine, M., Mastik, F., Schaar, J., Serruys, P., van der Steen, A., 2008. An inverse method for imaging the local elasticity of atherosclerotic coronary plaques. *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 12 (3), 277–289.
- Balzani, D., Neff, P., Schroder, J., Holzapfel, G., 2006. A polyconvex framework for biological soft tissues. Adjustment to experimental data. *International Journal of Solids and Structures* 43, 6052–6070.
- Balzani, D., Schröder, J., Gross, D., 2007. Numerical simulation of residual stresses in arterial walls. *Computational Materials Science* 39 (1), 117–123.
- Bazilevs, Y., Calo, V., Zhang, Y., Hughes, T., 2006. Isogeometric fluid–structure interaction analysis with applications to arterial blood flow. *Computational Mechanics* 38 (4), 310–322.
- Beattie, D., Xu, C., Vito, R., Glagov, S., Whang, M., 1998. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *Journal of biomechanical engineering* 120, 602.
- Bennett, M., Evan, G., Schwartz, S., 1995. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *Journal of Clinical Investigation* 95 (5), 2266–2274.
- Bergel, D., 1960. The visco-elastic properties of the arterial wall. Thèse de doctorat, University of London.
- Berliner, J., Navab, M., Fogelman, A., Frank, J., Demer, L., Edwards, P., Watson, A., Lusis, A., 1995. Atherosclerosis : basic mechanisms : oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91 (9), 2488.
- Berliner, J. A., Watson, A. D., Jul 2005. A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Engl J Med* 353 (1), 9–11.
- Blasi, C., 2008. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 201 (1), 17–32.
- Bluestein, D., Alemu, Y., Avrahami, I., Gharib, M., Dumont, K., Ricotta, J., Einav, S., 2008. Influence of microcalcifications on vulnerable plaque mechanics using FSI modeling. *Journal of biomechanics* 41 (5), 1111–1118.
- Blume, J., 1989. Compatibility conditions for a left Cauchy-Green strain field. *Journal of elasticity* 21 (3), 271–308.
- Bobryshev, Y., 2006. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron* 37 (3), 208–222.
- Boothby, W., 1986. An introduction to differentiable manifolds and Riemannian geometry. Elsevier.
- Brown, M., Goldstein, J., 1997. The SREBP pathway : regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 89 (3), 331–340.
- Brown, M., Goldstein, J., 1999. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (20), 11041.

- Bustamante, R., Holzapfel, G., 2010. Methods to compute 3d residual stress distributions in hyperelastic tubes with application to arterial walls. *International Journal of Engineering Science* 48 (11), 1066 – 1082, special Issue in Honor of K.R. Rajagopal.
- Butt, H.-J., Cappella, B., Kappl, M., 2005. Force measurements with the atomic force microscope : Technique, interpretation and applications. *Surface Science Reports* 59, 1–152.
- Cacho, F., Doblare, M., Holzapfel, G., 2007. A procedure to simulate coronary artery bypass graft surgery. *Medical and Biological Engineering and Computing* 45 (9), 819–827.
- Cai, H., 1988. Loi de comportement en grandes déformations du muscle à fibres actives : Application à la mécanique du coeur humain et à sa croissance. Thèse de doctorat, Université de Savoie.
- Campbell, J., Popadyne, L., Nestel, P., Campbell, G., 1983. Lipid accumulation in arterial smooth muscle cells. Influence of phenotype. *Atherosclerosis* 47 (3), 279–295.
- Canty, E., Kadler, K., 2005. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *Journal of cell science* 118 (7), 1341.
- Carboni, M., Desch, G., Weizsäcker, H., 2007. Passive mechanical properties of porcine left circumflex artery and its mathematical description. *Medical engineering & physics* 29 (1), 8–16.
- Cardamone, L., Valentín, A., Eberth, J., Humphrey, J., 2009. Origin of axial prestretch and residual stress in arteries. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 8 (6), 431–446.
- Carew, T., Vaishnav, R., Patel, D., 1968. Compressibility of the arterial wall. *Circulation research* 23 (1), 61.
- Caro, C., Fitz-Gerald, J., Schroter, R., 1971. Atheroma and Arterial Wall Shear Observation, Correlation and Proposal of a Shear Dependent Mass Transfer Mechanism for Atherogenesis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 177 (1046), 109–133.
- Carta, L., Wagenseil, J., Knutsen, R., Mariko, B., Faury, G., Davis, E., Starcher, B., Mecham, R., Ramirez, F., 2009. Discrete Contributions of Elastic Fiber Components to Arterial Development and Mechanical Compliance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29 (12), 2083.
- Cartan, E., 1923. Sur les variétés à connexion affine et la théorie de la relativité généralisée (première partie). *Ann. Sci. École Norm. Sup.* 40 (3), 325–412.
- Cartan, E., 1935. La Méthode de Repère Mobile, La Théorie des Groupes Continus, et Les Espaces Généralisés. *Bull. Amer. Math. Soc.* 41, 774.
- Chadwick, R., 1982. Mechanics of the left ventricle. *Biophysical journal* 39 (3), 279–288.
- Chen, F., Eriksson, P., Kimura, T., Herzfeld, I., Valen, G., 2005. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coronary Artery Disease* 16 (3), 191.
- Cheng, G., Loree, H., Kamm, R., Fishbein, M., Lee, R., 1993. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 87 (4), 1179–1187.
- Choquet-Bruhat, Y., DeWitt-Morette, C., Dillard-Bleick, M., 1982. Analysis, manifolds, and physics. North-Holland.

- Chothia, C., Jones, E., 1997. The molecular structure of cell adhesion molecules. *Annual review of biochemistry* 66 (1), 823–862.
- Chow, B., Lu, P., Ni, L., 2006. *Hamilton's Ricci flow*. American Mathematical Society.
- Chuong, C., Fung, Y., 1984. Compressibility and constitutive equation of arterial wall in radial compression experiments. *Journal of biomechanics* 17 (1), 35–40.
- Chuong, C., Fung, Y., 1986. On residual stresses in arteries. *Journal of Biomechanical Engineering* 108, 189.
- Clarke, M., Bennett, M., 2009. Cause or Consequence : What Does Macrophage Apoptosis Do in Atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29 (2), 153.
- Clayton, J., Bammann, D., McDowell, D., 2005. A geometric framework for the kinematics of crystals with defects. *Philosophical Magazine* 85 (33), 3983–4010.
- Cobbold, C., Sherratt, J., Maxwell, S., 2002. Lipoprotein oxidation and its significance for atherosclerosis : a mathematical approach. *Bulletin of mathematical biology* 64 (1), 65–95.
- Coleman, R., Hayek, T., Keidar, S., Aviram, M., 2006. A mouse model for human atherosclerosis : long-term histopathological study of lesion development in the aortic arch of apolipoprotein E-deficient (E0) mice. *Acta Histochemica* 108 (6), 415–424.
- Coquereaux, R., 2002. *Espace fibrés et connexions. Une introduction aux géométries classiques et quantiques de la physique théorique.*, (Version 3.00).
URL <http://www.cpt.univ-mrs.fr/~coque/linkxtoxbook.html>
- Cowin, S., 1999. Structural Change in Living Tissues. *Meccanica* 34 (5), 379–398.
- Cowin, S., Hegedus, D., 1976. Bone remodeling I : theory of adaptive elasticity. *Journal of Elasticity* 6 (3), 313–326.
- Cox, M. A. J., Driessen, N. J. B., Boerboom, R. A., Bouten, C. V. C., Baaijens, F. P. T., 2008. Mechanical characterization of anisotropic planar biological soft tissues using finite indentation : experimental feasibility. *J Biomech* 41 (2), 422–429.
- Cox, M. A. J., Driessen, N. J. B., Bouten, C. V. C., Baaijens, F. P. T., Jun 2006. Mechanical characterization of anisotropic planar biological soft tissues using large indentation : a computational feasibility study. *J Biomech Eng* 128 (3), 428–436.
- Cox, R., 1978a. Comparison of carotid artery mechanics in the rat, rabbit, and dog. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 234 (3), H280–H288.
- Cox, R., 1978b. Regional variation of series elasticity in canine arterial smooth muscles. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 234 (5), H542–H551.
- Cullen, P., Rauterberg, J., Lorkowski, S., 2005. The pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis : Diet and Drugs*, 3–70.
- Curtiss, L., 2009. Reversing Atherosclerosis? *The New England journal of medicine* 360 (11), 1144–1146.
- Custodis, F., Baumhakel, M., Schlimmer, N., List, F., Gensch, C., Bohm, M., Laufs, U., 2008. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 117 (18), 2377.

- Davies, M., 1996. Stability and Instability : Two Faces of Coronary Atherosclerosis The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 94 (8), 2013–2020.
- Davignon, J., Ganz, P., 2004. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109 (23_suppl_1), III–27–III–32.
- De Andrade, V., Guillen, L., Pereira, J., 2000. Gravitational energy-momentum density in teleparallel gravity. *Physical review letters* 84 (20), 4533–4536.
- De Leon, M., De Diego, D., Santamaria-Merino, A., 2004. Symmetries in classical field theory. *International Journal of Geometric Methods in Modern Physics* 1 (5), 651–710.
- Debernardi, N., Roijers, R., Krams, R., de Crom, R., Mutsaers, P., van der Vusse, G., 2010. Microcalcifications in atherosclerotic lesion of apolipoprotein E-deficient mouse. *International journal of experimental pathology* 91, 485–494.
- Delfino, A., Stergiopoulos, N., Moore, J., et al., 1997. Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics* 30 (8), 777–786.
- Demiray, H., 1972. A note on the elasticity of soft biological tissues. *Journal of Biomechanics* 5 (3), 309–311.
- Demiray, H., Vito, R. P., 1991. A layered cylindrical shell model for an aorta. *International Journal of Engineering Science* 29 (1), 47–54.
- Desai, A., Zhao, Y., Warren, J., 2008. Development of atherosclerosis in Balb/c apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovascular Pathology* 17 (4), 233–240.
- DiCarlo, A., 2005. Surface and bulk growth unified. *Mechanics of Material Forces*, 53–64.
- Dobrin, P., 1973. Influence of initial length on length-tension relationship of vascular smooth muscle. *American Journal of Physiology* 225 (3), 664–670.
- Driessen, N., Cox, M., Bouten, C., Baaijens, F., 2008. Remodelling of the angular collagen fiber distribution in cardiovascular tissues. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 7 (2), 93–103.
- Driessen, N., Wilson, W., Bouten, C., Baaijens, F., 2004. A computational model for collagen fibre remodelling in the arterial wall. *Journal of theoretical biology* 226 (1), 53–64.
- Ehret, A., Itskov, M., 2007. A polyconvex hyperelastic model for fiber-reinforced materials in application to soft tissues. *Journal of Materials Science* 42 (21), 8853–8863.
- Einstein, A., 1916. The foundation of the general theory of relativity. *Annalen der Physik* 49 (769-822), 31, (English translation).
- Elżanowski, M., Epstein, M., Śniatycki, J., 1990. G-structures and material homogeneity. *Journal of Elasticity* 23 (2), 167–180.
- Epstein, M., 2002. The Eshelby tensor and the theory of continuous distributions of inhomogeneities. *Mechanics research communications* 29 (6), 501–506.
- Epstein, M., 2007. Configurational balance and entropy sinks. *International Journal of Fracture* 147 (1), 35–43.
- Epstein, M., 2010. *The Geometrical Language of Continuum Mechanics*. Cambridge University Press.
- Epstein, M., Bucataru, I., 2003. Continuous distributions of dislocations in bodies with microstructure. *Journal of elasticity* 70 (1), 237–254.
- Epstein, M., Burton, D., Tucker, R., 2006. Relativistic anelasticity. *Classical and Quantum Gravity* 23, 3545–3571.

- Epstein, M., de León, M., 2000. Homogeneity without uniformity : towards a mathematical theory of functionally graded materials. *International Journal of Solids and Structures* 37 (51), 7577 – 7591.
- Epstein, M., Elżanowski, M., 2007. *Material Inhomogeneities and Their Evolution : A Geometric Approach*. Springer.
- Epstein, M., Maugin, G., 1990. The energy-momentum tensor and material uniformity in finite elasticity. *Acta Mechanica* 83 (3), 127–133.
- Epstein, M., Maugin, G., 1996. On the geometrical material structure of anelasticity. *Acta Mechanica* 115 (1), 119–131.
- Epstein, M., Maugin, G., 2000. Thermomechanics of volumetric growth in uniform bodies. *International Journal of Plasticity* 16 (7-8), 951–978.
- Eriksson, E., Xie, X., Werr, J., Thoren, P., Lindbom, L., 2001. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *Journal of Experimental Medicine* 194 (2), 205–217.
- Falk, E., 2006. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 47 (8 Suppl C), C7–C12.
- Falk, E., Schwartz, S., Galis, Z., Rosenfeld, M., 2007. Putative murine models of plaque rupture. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 27 (4), 969–972.
- Falk, E., Shah, P., Fuster, V., 1995. Coronary plaque disruption. *Circulation* 92 (3), 657–71.
- Febbraio, M., Podrez, E., Smith, J., Hajjar, D., Hazen, S., Hoff, H., Sharma, K., Silverstein, R., 2000. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *Journal of Clinical Investigation* 105 (8), 1049–1056.
- Ferrara, A., Pandolfi, A., 2008. Numerical modelling of fracture in human arteries. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 1.
- Figuroa, C., Vignon-Clementel, I., Jansen, K., Hughes, T., Taylor, C., 2006. A coupled momentum method for modeling blood flow in three-dimensional deformable arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 195 (41-43), 5685–5706.
- Figuroa, C. A., Baek, S., Taylor, C., Humphrey, J., 2009. A computational framework for fluid-solid-growth modeling in cardiovascular simulations. *Computer methods in applied mechanics and engineering* 198 (45-46), 3583–3602.
- Finet, G., 1994. *Imagerie échographique endovasculaire*. Thèse de doctorat, Thèse de l'Université de Lyon.
- Finet, G., Ohayon, J., Rioufol, G., 2004. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque : impact on stability or instability. *Coronary Artery Disease* 15 (1), 13.
- Fishman, A., 1982. Endothelium : a distributed organ of diverse capabilities. *Annals of the New York Academy of Sciences* 401, 1–8.
- Forger, M., Römer, H., 2004. Currents and the energy-momentum tensor in classical field theory : a fresh look at an old problem. *Annals of Physics* 309 (2), 306–389.
- Frewer, M., 2009. More clarity on the concept of material frame-indifference in classical continuum mechanics. *Acta mechanica* 202 (1), 213–246.

- Fromageau, J., Saijo, Y., Maurice, R., Roy-Cardinal, M., Cloutier, G., 2008. Ivus elastography of complex human coronary plaques treated by directional atherectomy : Technical issues and preliminary clinical results. In : MICCAI-CVII.
- Fung, Y., 1981. Biomechanics : Mechanical Properties of Living Tissues, 1st Edition. Springer-Verlag New York, USA.
- Fung, Y., 1991. What are the residual stresses doing in our blood vessels? *Annals of Biomedical Engineering* 19 (3), 237–249.
- Fung, Y., Fronek, K., Patitucci, P., 1979. Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 237 (5), H620.
- Furchgott, R., Zawadzki, J., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 (5789), 373–376.
- Fuster, V., Moreno, P. R., Fayad, Z. A., Corti, R., Badimon, J. J., 2005. Atherothrombosis and High-Risk Plaque : Part I : Evolving Concepts. *J Am Coll Cardiol* 46 (6), 937–954.
- Gambillara, V., Montorzi, G., Haziza-Pigeon, C., Stergiopoulos, N., Silacci, P., 2005. Arterial Wall Response to ex vivo Exposure to Oscillatory Shear Stress. *J Vasc Res* 42 (6), 535–544.
- Ganghoffer, J., Haussy, B., 2005. Mechanical modeling of growth considering domain variation. Part I : constitutive framework. *International journal of solids and structures* 42 (15), 4311–4337.
- Gao, H., Long, Q., Graves, M., Gillard, J., Li, Z., 2009. Study of reproducibility of human arterial plaque reconstruction and its effects on stress analysis based on multispectral in vivo magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30 (1), 85–93.
- Garikipati, K., Olberding, J., Narayanan, H., Arruda, E., Grosh, K., Calve, S., 2006. Biological remodelling : Stationary energy, configurational change, internal variables and dissipation. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 54 (7), 1493–1515.
- Gasser, T., Ogden, R., Holzapfel, G., 2006. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *Journal of the royal society interface* 3 (6), 15.
- Geng, Y., Wu, Q., Muszynski, M., Hansson, G., Libby, P., 1996. Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells Induced by In Vitro Stimulation With Interferon- γ , Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin- 1β . *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 16 (1), 19–27.
- Gerbeau, J., Vidrascu, M., 2003. A quasi-Newton algorithm based on a reduced model for fluid-structure interaction problems in blood flows. *Mathematical Modelling and Numerical Analysis* 37 (4), 631–647.
- Giannakopoulos, A., Triantafyllou, A., 2007. Spherical indentation of incompressible rubber-like materials. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 55 (6), 1196–1211.
- Gijzen, F., Allanic, E., Van de Vosse, F., Janssen, J., 1999. The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries : unsteady flow in a 90 curved tube. *Journal of Biomechanics* 32 (7), 705–713.
- Gimbrone Jr, M., 1999. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *American Journal of Pathology* 155 (1), 1.

- Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C., Stankunavicius, R., Kolettis, G., 1987. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine* 316 (22), 1371–1375.
- Glass, C., Witztum, J., 2001. Atherosclerosis : : The Road Ahead. *Cell* 104 (4), 503–516.
- Gleason, R., Dye, W., Wilson, E., Humphrey, J., 2008. Quantification of the mechanical behavior of carotid arteries from wild-type, dystrophin-deficient, and sarcoglycan- δ knockout mice. *Journal of Biomechanics* 41 (15), 3213–3218.
- Gleason, R., Wilson, E., Humphrey, J., 2007. Biaxial biomechanical adaptations of mouse carotid arteries cultured at altered axial extension. *Journal of biomechanics* 40 (4), 766–776.
- Goodman, D., 1989. George Lyman Duff memorial lecture. Cholesterol revisited. Molecule, medicine, and media. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 9 (4), 430–438.
- Green, A. E., Zerna, W., 1968. *Theoretical elasticity*, 2nd Edition. Clarendon Press.
- Greenwald, S., Moore Jr, J., Rachev, A., Kane, T., Meister, J., 1997. Experimental investigation of the distribution of residual strains in the artery wall. *Journal of biomechanical engineering* 119, 438.
- Gregersen, H., Zhao, J., Lu, X., Zhou, J., Falk, E., 2007. Remodelling of the zero-stress state and residual strains in apoE-deficient mouse aorta. *Biorheology* 44 (2), 75–89.
- Gronwald, F., 1997. Metric-Affine Gauge Theory of Gravity : I. Fundamental Structure and Field Equations. *International Journal of Modern Physics D* 6, 263–303.
- Gronwald, F., Hehl, F., 1996. On the gauge aspects of gravity. Arxiv preprint gr-qc/9602013.
- Guo, X., Kassab, G., 2003. Variation of mechanical properties along the length of the aorta in C57bl/6 mice. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 285 (6), 2614–2622.
- Guo, X., Lu, X., Kassab, G., 2005. Transmural strain distribution in the blood vessel wall. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 288 (2), H881.
- Gurtin, M., 2000. *Configurational forces as basic concepts of continuum physics*. Springer Verlag.
- Hahn, C., Schwartz, M., 2009. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10 (1), 53–62.
- Han, H., Fung, Y., 1991. Species dependence of the zero-stress state of aorta : pig versus rat. *Journal of biomechanical engineering* 113, 446.
- Hansen, F., Mangell, P., Sonesson, B., L
”anne, T., 1995. Diameter and compliance in the human common carotid artery—variations with age and sex. *Ultrasound in medicine & biology* 21 (1), 1–9.
- Hansson, G., 2001. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 21 (12), 1876–1890.
- Hansson, G., 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 352 (16), 1685.
- Hansson, G. K., 2009. Atherosclerosis—an immune disease : The anitschkov lecture 2007. *Atherosclerosis* 202 (1), 2 – 10.

- Hariton, I., deBotton, G., Gasser, T., Holzapfel, G., 2007. Stress-driven collagen fiber remodeling in arterial walls. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 6 (3), 163–175.
- Haskett, D., Johnson, G., Zhou, A., Utzinger, U., Vande Geest, J., 2010. Microstructural and biomechanical alterations of the human aorta as a function of age and location. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* (in press), 1–12.
- Hayashi, K., Handa, H., Nagasawa, S., Okumura, A., Moritake, K., 1980. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of biomechanics* 13 (2), 175–179.
- Hehl, F., McCrea, J., Mielke, E., Ne'eman, Y., 1995. Metric-affine gauge theory of gravity : field equations, Noether identities, world spinors, and breaking of dilation invariance. *Physics Reports* 258 (1-2), 1–171.
- Hehl, F., Obukhov, Y., 2007. Élie Cartan's torsion in geometry and in field theory, an essay 32 (2-3), 157–194.
- Herrmann, J., Lerman, A., 2001. The endothelium : dysfunction and beyond. *Journal of Nuclear Cardiology* 8 (2), 197–206.
- Hertz, H., 1881. Über die berührung fester elastischer körper. *Journal für die reine und angewandte Mathematik* 92, 156–171.
- Hofmann Bowman, M., Gawdzik, J., Bukhari, U., Husain, A., Toth, P., Kim, G., Earley, J., McNally, E., 2011. S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E-null mice by activating an osteogenic gene regulatory program. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31 (2), 337.
- Hoger, A., Van Dyke, T., Lubarda, V., 2004. Symmetrization of the growth deformation and velocity gradients in residually stressed biomaterials. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Physik (ZAMP)* 55 (5), 848–860.
- Holman, R., McGill Jr, H., Strong, J., Geer, J., 1958. The Natural History of Atherosclerosis : The Early Aortic Lesions as Seen in New Orleans in the Middle of the 20th Century*. *The American Journal of Pathology* 34 (2), 209–235.
- Holzapfel, G., 2000. *Nonlinear solid mechanics : a continuum approach for engineering*. John Wiley & Sons Inc.
- Holzapfel, G., 2004. Computational biomechanics of soft biological tissue. In : Erwin Stein, R. d. B., Hughes, T. J. (Eds.), *Encyclopedia Of Computational Mechanics*. Vol. 2. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, Ch. 18, pp. 605–635.
- Holzapfel, G., 2009. Arterial Tissue in Health and Disease : Experimental Data, Collagen-Based Modeling and Simulation, Including Aortic Dissection. In : Holzapfel, G. A., Ogden, R. W. (Eds.), *Biomechanical modelling at the molecular, cellular and tissue levels*. Springer Verlag, Ch. 4, pp. 259–344.
- Holzapfel, G., Gasser, T., 2001. A viscoelastic model for fiber-reinforced composites at finite strains : Continuum basis, computational aspects and applications. *Computer methods in applied mechanics and engineering* 190 (34), 4379–4403.
- Holzapfel, G., Gasser, T., 2007. Computational stress-deformation analysis of arterial walls including high-pressure response. *International journal of cardiology* 116 (1), 78–85.

- Holzapfel, G., Gasser, T., Ogden, R., 2000. A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models. *Journal of Elasticity* 61 (1), 1–48.
- Holzapfel, G., Gasser, T., Stadler, M., 2002a. A structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls : Continuum formulation and finite element analysis. *European Journal of Mechanics/A Solids* 21 (3), 441–463.
- Holzapfel, G., Ogden, R., 2010a. Constitutive modelling of arteries. *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Science* 466 (2118), 787–799.
- Holzapfel, G., Ogden, R., 2010b. Modelling the layer-specific three-dimensional residual stresses in arteries, with an application to the human aorta. *Journal of the Royal Society Interface* 7 (46), 787.
- Holzapfel, G., Sommer, G., Regitnig, P., 2004. Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques. *Journal of biomechanical engineering* 126 (5), 657–665.
- Holzapfel, G., Stadler, M., Gasser, T., 2005a. Changes in the mechanical environment of stenotic arteries during interaction with stents : Computational assessment of parametric stent designs. *Journal of biomechanical engineering* 127 (1), 166–180.
- Holzapfel, G., Stadler, M., Schulze-Bauer, C., 2002b. A layer-specific three-dimensional model for the simulation of balloon angioplasty using magnetic resonance imaging and mechanical testing. *Annals of Biomedical Engineering* 30 (6), 753–767.
- Holzapfel, G., Weizsäcker, H., 1998. Biomechanical behavior of the arterial wall and its numerical characterization. *Computers in biology and medicine* 28 (4), 377–392.
- Holzapfel, G. A., Sommer, G., Auer, M., Regitnig, P., Ogden, R. W., Apr 2007. Layer-specific 3d residual deformations of human aortas with non-atherosclerotic intimal thickening. *Ann Biomed Eng* 35 (4), 530–545.
- Holzapfel, G. A., Sommer, G., Gasser, C. T., Regitnig, P., Nov 2005b. Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289 (5), H2048–H2058.
- Hong, M., Mintz, G., Lee, C., Suh, I., Hwang, E., Jeong, Y., Park, D., Kim, Y., Han, K., Cheong, S., et al., 2007. Serial intravascular ultrasound evidence of both plaque stabilization and lesion progression in patients with ruptured coronary plaques : Effects of statin therapy on ruptured coronary plaque. *Atherosclerosis* 191 (1), 107–114.
- Hsu, F., 1968. The influences of mechanical loads on the form of a growing elastic body. *Journal of Biomechanics* 1 (4), 303–311.
- Humphrey, J., 2002. *Cardiovascular solid mechanics : cells, tissues, and organs*. Springer Verlag.
- Humphrey, J., 2003. Review Paper : Continuum biomechanics of soft biological tissues. *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 459 (2029), 3–46.
- Humphrey, J., 2008a. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels. *Cell biochemistry and biophysics* 50 (2), 53–78.
- Humphrey, J., 2009a. Need for a Continuum Biochemomechanical Theory of Soft Tissue and Cellular Growth and Remodeling. In : Holzapfel, G. A., Ogden, R. W. (Eds.),

- Biomechanical modelling at the molecular, cellular and tissue levels. Springer Verlag, Ch. 1, pp. 1–82.
- Humphrey, J., 2009b. Vascular Mechanics, Mechanobiology, and Remodeling. *Journal of mechanics in medicine and biology* 9 (2), 243.
- Humphrey, J., Na, S., 2002. Elastodynamics and arterial wall stress. *Annals of Biomedical Engineering* 30 (4), 509–523.
- Humphrey, J., Strumpf, R., Yin, F., 1990a. Determination of a Constitutive Relation for Passive Myocardium : I. A new functional form. *Journal of Biomechanical Engineering* 112, 333.
- Humphrey, J., Strumpf, R., Yin, F., 1990b. Determination of a Constitutive Relation for Passive Myocardium : II. Parameter Estimation. *Journal of Biomechanical Engineering* 112, 340.
- Humphrey, J., Yin, F., 1987. A new constitutive formulation for characterizing the mechanical behavior of soft tissues. *Biophysical journal* 52 (4), 563–570.
- Humphrey, J. D., 2008b. Biological Soft Tissues. *Springer Handbook of Experimental Solid Mechanics*. Springer US, Ch. 7, pp. 169–186.
- Ibragimov, A., McNeal, C., Ritter, L., Walton, J., 2005. A mathematical model of atherogenesis as an inflammatory response. *Mathematical Medicine and Biology* 22, 305–333.
- Ibragimov, A., McNeal, C., Ritter, L., Walton, J., 2007. A dynamic model of atherogenesis as an inflammatory response. *Dynamics of Continuous Discrete and Impulsive System A* 14, 185–189.
- Ibragimov, A., McNeal, C., Ritter, L., Walton, J., 2008. Stability analysis of a model of atherogenesis : An energy estimate approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 9 (2), 121–142.
- Imatani, S., Maugin, G., 2002. A constitutive model for material growth and its application to three-dimensional finite element analysis. *Mechanics Research Communications* 29 (6), 477–483.
- Insull, W., 2009. The pathology of atherosclerosis : plaque development and plaque responses to medical treatment. *The American Journal of Medicine* 122 (1S), 3–14.
- Iozzo, R., 1998. Matrix proteoglycans : from molecular design to cellular function. *Annual review of biochemistry* 67 (1), 609–652.
- Ishibashi, S., Goldstein, J., Brown, M., Herz, J., Burns, D., 1994. Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low density lipoprotein receptor-negative mice. *Journal of Clinical Investigation* 93 (5), 1885–1893.
- Ishikawa, T., Guimaraes, L. F. R., Oshima, S., Yamane, R., 1998. Effect of non-newtonian property of blood on flow through a stenosed tube. *Fluid Dynamics Research* 22 (5), 251 – 264.
- Itin, Y., 2004. Does the coframe geometry can serve as a unification scheme? Arxiv preprint gr-qc/0409071.
- Itin, Y., 2007. Coframe geometry and gravity. arXiv Preprint.
- Jacob, M., Bernard, H., 2006. Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *M/S : médecine sciences* 22 (3), 273–278.
- Johnson, J., Jackson, C., 2001. Atherosclerotic plaque rupture in the apolipoprotein E knockout mouse. *Atherosclerosis* 154 (2), 399–406.

- Jones, G., Jiang, F., McCormick, S., Dusting, G., 2005. Elastic lamina defects are an early feature of aortic lesions in the apolipoprotein E knockout mouse. *Journal of vascular research* 42 (3), 237–246.
- Kalita, P., Schaefer, R., 2008. Mechanical models of artery walls. *Archives of Computational Methods in Engineering* 15 (1), 1–36.
- Kalpakides, V., Maugin, G., 2004. Canonical formulation and conservation laws of thermoelasticity without dissipation. *Reports on Mathematical Physics* 53 (3), 371–391.
- Keele, K., 1952. Leonardo da Vinci on movement of the heart and blood.
- Keller, E., Segel, L., 1971. Model for chemotaxis. *Journal of Theoretical Biology* 30 (2), 225–234.
- Khazaei, M., Moien-Afshari, F., Laher, I., 2008. Vascular endothelial function in health and diseases. *Pathophysiology* 15 (1), 49–67.
- Khurana, R., Simons, M., Martin, J., Zachary, I., 2005. Role of Angiogenesis in Cardiovascular Disease A Critical Appraisal. *Circulation* 112 (12), 1813–1824.
- Kijowski, J., Magli, G., 1992. Relativistic elastomechanics as a Lagrangian field theory. *Journal of Geometry and Physics* 9 (3), 207–223.
- Kijowski, J., Magli, G., 1997. Unconstrained variational principle and canonical structure for relativistic elasticity. *Reports on Mathematical Physics* 39 (1), 99–112.
- Kilpatrick, D., Goudet, C., Sakaguchi, Y., Bassiouny, H., Glagov, S., Vito, R., 2001. Effect of plaque composition on fibrous cap stress in carotid endarterectomy specimens. *Journal of biomechanical engineering* 123, 635–638.
- Kiousis, D., Rubinigg, S., Auer, M., Holzapfel, G., 2009. A Methodology to Analyze Changes in Lipid Core and Calcification Onto Fibrous Cap Vulnerability : The Human Atherosclerotic Carotid Bifurcation as an Illustratory Example. *Journal of biomechanical engineering* 131, 121002.
- Klarbring, A., Olsson, T., Stalhand, J., 2007. Theory of residual stresses with application to an arterial geometry. *Archives of Mechanics* 59 (4/5), 341.
- Kock, S., Nygaard, J., Eldrup, N., Fründ, E., Klærke, A., Paaske, W., Falk, E., Yong Kim, W., 2008. Mechanical stresses in carotid plaques using MRI-based fluid–structure interaction models. *Journal of biomechanics* 41 (8), 1651–1658.
- Kohno, M., Yokokawa, K., Yasunari, K., Minami, M., Kano, H., Hanehira, T., Yoshikawa, J., 1998. Induction by lysophosphatidylcholine, a major phospholipid component of atherogenic lipoproteins, of human coronary artery smooth muscle cell migration. *Circulation* 98 (4), 353.
- Ku, D., Giddens, D., Zarins, C., Glagov, S., 1985. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 5 (3), 293–302.
- Kuhl, E., Balle, F., 2005. Computational modeling of hip replacement surgery : Total hip replacement vs. hip resurfacing. *Technische Mechanik* 25 (2), 107–114.
- Kuhl, E., Holzapfel, G., 2007. A continuum model for remodeling in living structures. *Journal of Materials Science* 42 (21), 8811–8823.
- Kuhl, E., Maas, R., Himpel, G., Menzel, A., 2007. Computational modeling of arterial wall growth. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 6 (5), 321–331.

- Kuhl, E., Menzel, A., Steinmann, P., 2003. Computational modeling of growth. *Computational Mechanics* 32 (1), 71–88.
- Kuhl, E., Steinmann, P., 2003. Theory and numerics of geometrically nonlinear open system mechanics. *Int J Numer Meth Eng* 58, 1593–1615.
- Kumar, R. K., Balakrishnan, K., 2005. Influence of lumen shape and vessel geometry on plaque stresses : possible role in the increased vulnerability of a remodelled vessel and the " shoulder" of a plaque. *British Medical Journal* 91 (11), 1459.
- Landau, L., Lifshitz, E., 1962. *Theory of fields*. Fizmatgiz, Moscow.
- Landau, L. D., Lifshitz, E. M., 1959. *Theory of elasticity*. Pergamon Press.
- Landmesser, U., Hornig, B., Drexler, H., 2004. Endothelial function : a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 109 (21_suppl_1).
- Lazar, M., Fassioli, F., Olaya-Castro, A., Leydesdorff, L., Rafols, I., Hansen, A., Skagerstam, B., Tørrå, G., D'Agostini, G., Huber, G., et al., 2010. On the fundamentals of the three-dimensional translation gauge theory of dislocations. *Mathematics and Mechanics of Solids*.
- Lazar, M., Hehl, F., 2010. Cartan's spiral staircase in physics and, in particular, in the gauge theory of dislocations. *Foundations of Physics*, 1–28.
- Le Floc'h, S., 2009. *Modulographie vasculaire : Application à l'identification in-vivo du module de Young local des plaques d'athérosclérose*. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier (In french).
- Le Floc'h, S., Cloutier, G., Finet, G., Tracqui, P., Pettigrew, R., Ohayon, J., 2010. On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques : in vitro vessel phantom study. *Physics in Medicine and Biology* 55, 5701.
- Le Floc'h, S., Ohayon, J., Tracqui, P., Finet, G., Gharib, A., Maurice, R., Cloutier, G., Pettigrew, R., 2009. Vulnerable Atherosclerotic Plaque Elasticity Reconstruction Based on a Segmentation-Driven Optimization Procedure Using Strain Measurements : Theoretical Framework. *IEEE transactions on medical imaging* 28 (7), 1–13.
- Leach, J., Rayz, V., Mofrad, M., Saloner, D., 2010. An efficient two-stage approach for image-based FSI analysis of atherosclerotic arteries. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 9 (2), 213–223.
- Lee, E., 1969. Elastic plastic deformation at finite strain, *ASME. Trans. J. Appl. Mech* 54, 1–6.
- Lee, R., Grodzinsky, A., Frank, E., Kamm, R., Schoen, F., 1991. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 83 (5), 1764–1770.
- Lee, R., Libby, P., 1997. The unstable atheroma. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 17 (10), 1859–1867.
- Lehoux, S., Tronc, F., Tedgui, A., 2002. Mechanisms of blood flow-induced vascular enlargement. *Biorheology* 39 (3), 319–324.
- Levick, J., 2000. *An introduction to cardiovascular physiology*. Arnold.
- Libby, P., 2001. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104 (3), 365–372.
- Libby, P., Ridker, P., Maseri, A., 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105 (9), 1135.

- Lin, D., Dimitriadis, E., Horkay, F., 2006. Advances in the mechanical characterization of soft materials by nanoindentation. *Recent Res Dev Biophys* 5, 333–370.
- Lin, D., Yin, F., 1998. A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture or tetanus. *Journal of biomechanical engineering* 120, 504.
- Loree, H., Grodzinsky, A., Park, S., Gibson, L., Lee, R., 1994. Static circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue. *Journal of biomechanics* 27 (2), 195–204.
- Loree, H., Kamm, R., Stringfellow, R., Lee, R., 1992. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circulation research* 71 (4), 850.
- Love, A. E. H., 1944. *A Treatise on the Mathematical Theory of Elasticity*, 4th Edition. Dover Publications (1st. ed. Cambridge University Press 1927), New York.
- Lu, J., Papadopoulos, P., 2000. A covariant constitutive description of anisotropic nonlinear elasticity. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Physik (ZAMP)* 51 (2), 204–217.
- Lubarda, V., 2004. Constitutive theories based on the multiplicative decomposition of deformation gradient : Thermoelasticity, elastoplasticity, and biomechanics. *Applied Mechanics Reviews* 57, 95–108.
- Lubarda, V., Hoger, A., 2002. On the mechanics of solids with a growing mass. *International journal of solids and structures* 39 (18), 4627–4664.
- Lusis, A., 2000. Atherosclerosis : Vascular biology. *Nature* 407 (6801), 233–241.
- Machyshyn, I., Bovendeerd, P., van de Ven, A., Rongen, P., van de Vosse, F., 2010. Stability against dynamic remodeling of an arterial tissue. *Journal of Engineering Mathematics* 67 (3), 175–192.
- Mallat, Z., Tedgui, A., 2001. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circulation research* 88 (10), 998–1003.
- Mangiarotti, L., Sardanashvili, G., 2000. *Connections in classical and quantum field theory*. World Scientific Pub Co Inc.
- Marin, D., de Leon, M., 2004. Classification of Material G-structures. *Mediterranean Journal of Mathematics* 1 (4), 375–416.
- Marsden, J., Hughes, T., 1983. *Mathematical foundations of elasticity*. Dover Publications.
- Marsden, J., Pekarsky, S., Shkoller, S., West, M., 2001. Variational methods, multisymplectic geometry and continuum mechanics. *Journal of Geometry and Physics* 38 (3-4), 253–284.
- Masson, I., Boutouyrie, P., Laurent, S., Humphrey, J., Zidi, M., 2008. Characterization of arterial wall mechanical behavior and stresses from human clinical data. *Journal of biomechanics* 41 (12), 2618–2627.
- Matsumoto, T., Hayashi, K., Ide, K., 1995. Residual strain and local strain distributions in the rabbit atherosclerotic aorta. *Journal of biomechanics* 28 (10), 1207–1217.
- Matsumoto, T., Tsuchida, M., Sato, M., 1996. Change in intramural strain distribution in rat aorta due to smooth muscle contraction and relaxation. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 271 (4), H1711–H1716.

- Maugin, G., 1978. On the covariant equations of the relativistic electrodynamics of continua. I. General equations. *Journal of Mathematical Physics* 19, 1198–1205.
- Maugin, G., 1993. *Material inhomogeneities in elasticity*. Chapman & Hall/CRC.
- Maugin, G., 2000. Towards an analytical mechanics of dissipative materials. *Universitae Politecnico di Torino* 58, 171–180.
- Maugin, G., 2003. Pseudo-plasticity and pseudo-inhomogeneity effects in materials mechanics. *Journal of Elasticity* 71 (1), 81–103.
- Maugin, G., 2006a. On canonical equations of continuum thermomechanics. *Mechanics Research Communications* 33 (5), 705–710.
- Maugin, G., 2006b. On the thermomechanics of continuous media with diffusion and/or weak nonlocality. *Archive of Applied Mechanics* 75 (10), 723–738.
- Maugin, G., 2007. Basics of the Material Mechanics of Materials (M3) for arbitrary continua. *Rend. Sem. Mat. Universitae Politecnico di Torino* 65, 205–215.
- Maurice, R., Brusseau, É., Finet, G., Cloutier, G., 2005. On the potential of the Lagrangian speckle model estimator to characterize atherosclerotic plaques in endovascular elastography : in vitro experiments using an excised human carotid artery. *Ultrasound in medicine & biology* 31 (1), 85–91.
- Maurice, R., Ohayon, J., Finet, G., Cloutier, G., 2004. Adapting the Lagrangian speckle model estimator for endovascular elastography : Theory and validation with simulated radio-frequency data. *The Journal of the Acoustical Society of America* 116, 1276–1286.
- Mayerl, C., Lukasser, M., Sedivy, R., Niederegger, H., Seiler, R., Wick, G., 2006. Atherosclerosis research from past to present—on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Archiv* 449 (1), 96–103.
- McDonald, D., 1960. *Blood flow in arteries*. E. Arnold.
- Meaney, E., Alva, F., Moguel, R., Meaney, A., Alva, J., Webel, R., 2000. Formula and nomogram for the sphygmomanometric calculation of the mean arterial pressure. *British Medical Journal* 84 (1), 64.
- Melo, L., Gnecci, M., Ward, C., Dzau, V., 2007. Vascular Remodeling in Health and Disease. *Cardiovascular Medicine*, 1541–1565.
- Menčík, J., 2007. Determination of mechanical properties by instrumented indentation. *Meccanica* 42 (1), 19–29.
- Menzel, A., 2005. Modelling of anisotropic growth in biological tissues. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 3 (3), 147–171.
- Menzel, A., 2007. A fibre reorientation model for orthotropic multiplicative growth. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 6 (5), 303–320.
- Miehe, C., 1994. Aspects of the formulation and finite element implementation of large strain isotropic elasticity. *International Journal for Numerical Methods in Engineering* 37 (12), 1981–2004.
- Mooney, M., 1940. A theory of large elastic deformation. *Journal of Applied Physics* 11, 582–592.
- Moulton, K., Heller, E., Konerding, M., Flynn, E., Palinski, W., Folkman, J., 1999. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 99 (13), 1726.
- Mura, T., 1987. *Micromechanics of defects in solids*. Springer.

- Murnaghan, F., 1951. *Finite Deformation of an Elastic Solid*. Wiley, New York.
- Na, S., Sun, Z., Meiningner, G., Humphrey, J., 2004. On atomic force microscopy and the constitutive behavior of living cells. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 3 (2), 75–84.
- Nakashima, Y., Plump, A., Raines, E., Breslow, J., Ross, R., 1994. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 14 (1), 133.
- Nash, M., Hunter, P., 2000. Computational mechanics of the heart. *Journal of elasticity* 61 (1), 113–141.
- Navab, M., Hama, S., Ready, S., Ng, C., Van Lenten, B., Laks, H., Fogelman, A., 2002. Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease. *Current opinion in lipidology* 13 (4), 363.
- Noether, E., 1918. Invariante variationsprobleme. *Gott. Nachr* 235, (English translation).
- Noll, W., 1967. Materially uniform simple bodies with inhomogeneities. *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 27 (1), 1–32.
- Noll, W., 1973. Lectures on the foundations of continuum mechanics and thermodynamics. *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 52 (1), 62–92.
- Noll, W., 2004. Five contributions to natural philosophy.
URL <http://www.math.cmu.edu/~wn0g/noll/FC.pdf>
- Noll, W., 2006. A frame-free formulation of elasticity. *Journal of Elasticity* 83 (3), 291–307.
- Obukhov, Y., Rubilar, G., 2006. Invariant conserved currents in gravity theories with local Lorentz and diffeomorphism symmetry. *Physical Review D* 74 (6), 064002.
- Ogden, R., 1972. Large deformation isotropic elasticity-on the correlation of theory and experiment for incompressible rubberlike solids. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 565–584.
- Ogden, R., 1982. Elastic deformations of rubberlike solids. *Mechanics of solids : The Rodney Hill 60 th anniversary volume.*(A 83-25302 10-39) Oxford, Pergamon Press, 1982,, 499–537.
- Ogden, R., 2009. Anisotropy and nonlinear elasticity in arterial wall mechanics. In : Holzapfel, G. A., Ogden, R. W. (Eds.), *Biomechanical modelling at the molecular, cellular and tissue levels*. Springer Verlag, Ch. 3, pp. 179–258.
- Ohayon, J., Cai, H., Jouk, P., Usson, Y., Azancot, A., 2002. A Model of the Structural and Functional Development of the Normal Human Fetal Left Ventricle Based on a Global Growth Law. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 5 (2), 113–126.
- Ohayon, J., Chadwick, R., 1988. Effects of collagen microstructure on the mechanics of the left ventricle. *Biophysical journal* 54 (6), 1077–1088.
- Ohayon, J., Dubreuil, O., Tracqui, P., Le Floc’h, S., Rioufol, G., Chalabreysse, L., Thivolet, F., Pettigrew, R., Finet, G., 2007. Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques : potential impact for evaluating the risk of plaque rupture. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 293 (3), H1987.
- Ohayon, J., Finet, G., Gharib, A., Herzka, D., Tracqui, P., Heroux, J., Rioufol, G., Kotys, M., Elagha, A., Pettigrew, R., 2008. Necrotic core thickness and positive arterial

- remodeling index : Emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.
- Ohayon, J., Finet, G., Treyve, F., Rioufol, G., Dubreuil, O., 2005. A three-dimensional finite element analysis of stress distribution in a coronary atherosclerotic plaque : in vivo prediction of plaque rupture location. In : Payan, Y. (Ed.), *Biomechanics Applied to Computer Assisted Surgery*. Vol. 37. Ch. 14, pp. 225–241.
- Ohayon, J., Teppaz, P., Finet, G., Rioufol, G., 2001. In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method. *Coronary Artery Disease* 12 (8), 655–663.
- Okamoto, E., Suzuki, T., Aikawa, M., Imataka, K., Fujii, J., Kuro-o, M., Nakahara, K., Hasegawa, A., Yazaki, Y., Nagai, R., 1996. Diversity of the synthetic-state smooth-muscle cells proliferating in mechanically and hemodynamically injured rabbit arteries. *Laboratory investigation ; a journal of technical methods and pathology* 74 (1), 120.
- Olsson, T., Klarbring, A., 2008. Residual stresses in soft tissue as a consequence of growth and remodeling : application to an arterial geometry. *European Journal of Mechanics/A Solids* 27 (6), 959–974.
- Olsson, T., Stålhand, J., Klarbring, A., 2006. Modeling initial strain distribution in soft tissues with application to arteries. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 5 (1), 27.
- Omens, J., Fung, Y., 1990. Residual strain in rat left ventricle. *Circulation research* 66 (1), 37.
- OMS, 2009. Cardiovascular diseases. website.
URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
- Ougrinovskaia, A., Thompson, R., Myerscough, M., 2010. An ODE Model of Early Stages of Atherosclerosis : Mechanisms of the Inflammatory Response. *Bulletin of Mathematical Biology* 72, 1534–1561.
- Palinski, W., Napoli, C., 2002. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 22 (11), 1745–1750.
- Pendse, A., Arbones-Mainar, J., Johnson, L., Altenburg, M., Maeda, N., 2009. Apolipoprotein E knock-out and knock-in mice : atherosclerosis, metabolic syndrome, and beyond. *The Journal of Lipid Research* 50 (Supplement), S178–S182.
- Perktold, K., Florian, H., Hilbert, D., 1987. Analysis of pulsatile blood flow : A carotid siphon model. *Journal of biomedical engineering* 9 (1), 46–53.
- Perktold, K., Hilbert, D., 1986. Numerical simulation of pulsatile flow in a carotid bifurcation model. *Journal of biomedical engineering* 8 (3), 193–199.
- Perktold, K., Rappitsch, G., 1995. Computer simulation of local blood flow and vessel mechanics in a compliant carotid artery bifurcation model. *Journal of Biomechanics* 28 (7), 845–856.
- Peskin, C., 1977. Numerical analysis of blood flow in the heart. *Journal of Computational Physics* 25 (3), 220–252.
- Peskin, C., 1980. Fiber architecture of the left ventricle., unpublished notes, Courant Institute of Mathematical Science.
- Plump, A., Smith, J., Hayek, T., Aalto-Setälä, K., Walsh, A., Verstuyft, J., Rubin, E., Breslow, J., 1992. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein

- E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell* 71 (2), 343–353.
- Puntigam, R., Soleng, H., 1997. Volterra distortions, spinning strings, and cosmic defects. *Classical and Quantum Gravity* 14, 1129.
- Quarteroni, A., Tuveri, M., Veneziani, A., 2000. Computational vascular fluid dynamics : problems, models and methods. *Computing and Visualization in Science* 2 (4), 163–197.
- Rabbani, R., Topol, E., 1999. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovascular Research* 41 (2), 402.
- Rachev, A., 2003. Remodeling of arteries in response to changes in their mechanical environment. *Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems*, 221–271.
- Rachev, A., Greenwald, S. E., 2003. Residual strains in conduit arteries. *Journal of Biomechanics* 36 (5), 661 – 670, *cardiovascular Biomechanics*.
- Rachev, A., Hayashi, K., 1999. Theoretical study of the effects of vascular smooth muscle contraction on strain and stress distributions in arteries. *Annals of biomedical engineering* 27 (4), 459–468.
- Rachev, A., Manoach, E., Berry, J., Moore Jr, J., 2000. A model of stress-induced geometrical remodeling of vessel segments adjacent to stents and artery/graft anastomoses. *Journal of Theoretical Biology* 206 (3), 429–443.
- Rachev, A., Stergiopoulos, N., Meister, J., 1996. Theoretical study of dynamics of arterial wall remodeling in response to changes in blood pressure. *Journal of biomechanics* 29 (5), 635–642.
- Raghavan, M., Trivedi, S., Nagaraj, A., Mc Pherson, D., Chandran, K., 2004. Three-Dimensional Finite Element Analysis of Residual Stress in Arteries. *Annals of Biomedical Engineering* 32 (2).
- Rakotomanana, L., 1998. Contribution à la modélisation géométrique et thermodynamique d'une classe de milieux faiblement continus. *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 141 (3), 199–236.
- Richardson, P., 2002. Biomechanics of plaque rupture : progress, problems, and new frontiers. *Annals of Biomedical Engineering* 30 (4), 524–536.
- Richardson, P., Davies, M., Born, G., 1989. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *The Lancet* 334 (8669), 941–944.
- Riley, W. A., Evans, G. W., Sharrett, A. R., Burke, G. L., Barnes, R. W., 1997. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness : The aric study. *Ultrasound in Medicine & Biology* 23 (2), 157 – 164.
- Ritter, L., Ibragimov, A., Walton, J., McNeal, C., 2009. Stability analysis using an energy estimate approach of a reaction-diffusion model of atherogenesis. *Dynamical Systems*, 630–639.
- Rivlin, R., 1948a. Large elastic deformations of isotropic materials. I. Fundamental concepts. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* 240 (822), 459–490.
- Rivlin, R., 1948b. Large Elastic Deformations of Isotropic Materials. IV. Further Developments of the General Theory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* 241 (822), 379–397.

- Rivlin, R., Saunders, D., 1951. Large elastic deformations of isotropic materials. VII. Experiments on the deformation of rubber. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences* 243 (865), 251–288.
- Rodriguez, E., Hoger, A., McCulloch, A., 1994. Stress-dependent finite growth law in soft elastic tissue. *J. Biomech* 27, 455–467.
- Rodríguez, J., Goicolea, J., Gabaldón, F., 2007. A volumetric model for growth of arterial walls with arbitrary geometry and loads. *Journal of Biomechanics* 40 (5), 961–971.
- Romano, G., Diaco, M., Barretta, R., 2006. On the theory of material inhomogeneities. *Mechanics Research Communications* 33 (6), 758–763.
- Rosenfeld, M., Polinsky, P., Virmani, R., Kauser, K., Rubanyi, G., Schwartz, S., 2000. Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the ApoE knockout mouse. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 20 (12), 2587.
- Ross, R., 1979. The pathogenesis of atherosclerosis. *Mechanisms of ageing and development* 9 (5-6), 435–440.
- Ross, R., 1981. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis : a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1 (5), 293.
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 340 (2), 115.
- Roy, C., 1881. The elastic properties of the arterial wall. *The Journal of Physiology* 3 (2), 125–159.
- Ruffer, M., 1911. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 BC-525 AD). *The Journal of Pathology and Bacteriology* 15 (4), 453–462.
- Sacks, M., 2000. Biaxial mechanical evaluation of planar biological materials. *Journal of Elasticity* 61 (1), 199–246.
- Sahni, O., Jansen, K., Taylor, C., Shephard, M., 2009. Automated adaptive cardiovascular flow simulations. *Engineering with Computers* 25 (1), 25–36.
- Santelices, L., Rutman, S., Prantil-Baun, R., Vorp, D., Ahearn, J., 2008. Relative Contributions of Age and Atherosclerosis to Vascular Stiffness. *Clinical and Translational Science* 1 (1), 62–66.
- Sasaki, T., Kuzuya, M., Nakamura, K., Cheng, X., Shibata, T., Sato, K., Iguchi, A., 2006. A simple method of plaque rupture induction in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 26 (6), 1304–1309.
- Schwartz, MD, P. S., Murry, MD, P. C., 1998. Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions. *Annual review of medicine* 49 (1), 437–460.
- Schwartz, S., Galis, Z., Rosenfeld, M., Falk, E., 2007. Plaque rupture in humans and mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 27 (4), 705–713.
- Scott, J., 2001. Structure and function in extracellular matrices depend on interactions between anionic glycosaminoglycans. *Pathologie Biologie* 49 (4), 284–289.
- Segev, R., Epstein, M., 1996. On theories of growing bodies. *Contemporary research in the mechanics and mathematics of materials. CIMNE, Barcelona*, 119–130.
- Segev, R., Rodnay, G., 1999. On volumetric growth and material frames. *Extracta Mathematicae* 14 (2), 191–203.
- Seimon, T., Wang, Y., Han, S., Senokuchi, T., Schrijvers, D., Kuriakose, G., Tall, A., Tabas, I., 2009. Macrophage deficiency of p38 α MAPK promotes apoptosis and plaque

- necrosis in advanced atherosclerotic lesions in mice. *The Journal of clinical investigation* 119 (4), 886.
- Simo, J., Hughes, T., 2000. *Computational inelasticity*. Springer.
- Simo, J., Marsden, J., 1984. On the rotated stress tensor and the material version of the Doyle-Ericksen formula. *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 86 (3), 213–231.
- Simo, J., Marsden, J., Krishnaprasad, P., 1988. The Hamiltonian structure of nonlinear elasticity : the material and convective representations of solids, rods, and plates. *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 104 (2), 125–183.
- Simo, J., Taylor, R., 1982. Penalty function formulations for incompressible nonlinear elastostatics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 35 (1), 107–118.
- Simo, J., Taylor, R., 1991. Quasi-incompressible finite elasticity in principal stretches. Continuum basis and numerical algorithms. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 85 (3), 273–310.
- Simo, J., Taylor, R., Pister, K., 1985. Variational and projection methods for the volume constraint in finite deformation elasto-plasticity. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 51 (1-3), 177–208.
- Skalak, R., Dasgupta, G., Moss, M., Otten, E., Dullemeijer, P., Vilmann, H., 1982. Analytical description of growth. *Journal of Theoretical Biology* 94 (3), 555–577.
- Skalak, R., Zargaryan, S., Jain, R., Netti, P., Hoger, A., 1996. Compatibility and the genesis of residual stress by volumetric growth. *Journal of mathematical biology* 34 (8), 889–914.
- Stålhand, J., 2009. Determination of human arterial wall parameters from clinical data. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 8 (2), 141–148.
- Stålhand, J., Klarbring, A., 2006. Parameter Identification in Arteries Using Constraints. *Mechanics of biological tissues*. Springer, Wien, 295–305.
- Stålhand, J., Klarbring, A., Holzapfel, G. A., 2008. Smooth muscle contraction : Mechanochemical formulation for homogeneous finite strains. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 96 (1-3), 465–481.
- Stary, H., 2000. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions : an update. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20 (5), 1177–1178.
- Stary, H., Chandler, A., Dinsmore, R., Fuster, V., Glagov, S., Insull Jr, W., Rosenfeld, M., Schwartz, C., Wagner, W., Wissler, R., 1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15 (9), 1512–1531.
- Stary, H., Chandler, A., Glagov, S., Guyton, J., Insull Jr, W., Rosenfeld, M., Schaffer, S., Schwartz, C., Wagner, W., Wissler, R., 1994. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 14 (5), 840–856.
- Steinberg, D., 1989. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation* 80 (4), 1070–1078.
- Steinberg, D., 1997. Lewis A. Conner memorial lecture : oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95 (4), 1062–1071.

- Steinberg, D., 2002. Atherogenesis in perspective : hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature medicine* 8 (11), 1211–1217.
- Steinberg, D., 2008. The statins in preventive cardiology. *The New England journal of medicine* 359 (14), 1426.
- Steinman, D., Vorp, D., Ethier, C., 2003. Computational modeling of arterial biomechanics : insights into pathogenesis and treatment of vascular disease. *Journal of vascular surgery* 37 (5), 1118–1128.
- Steinmann, P., Maugin, G. (Eds.), 2005. *Mechanics of material forces. Advances in Mechanics and Mathematics.* Springer.
- Suzuki, H., Kurihara, Y., Takeya, M., Kamada, N., Kataoka, M., Jishage, K., Ueda, O., Sakaguchi, H., Higashi, T., Suzuki, T., et al., 1997. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 386 (6622), 292.
- Tabas, I., 2005. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis : the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 25 (11), 2255–2264.
- Tabas, I., 2009. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology* 10 (1), 36–46.
- Tabas, I., Williams, K., Boren, J., 2007. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis : update and therapeutic implications. *Circulation* 116 (16), 1832–1844.
- Taber, L., 1995. Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis. *Appl. Mech. Rev* 48 (8), 487–545.
- Taber, L., 1998. A model for aortic growth based on fluid shear and fiber stresses. *Journal of biomechanical engineering* 120, 348–354.
- Taber, L., 2004. *Nonlinear theory of elasticity : applications in biomechanics.* World Scientific Pub Co Inc.
- Taber, L., Eggers, D., 1996. Theoretical study of stress-modulated growth in the aorta. *Journal of theoretical biology* 180 (4), 343–357.
- Taber, L., Perucchio, R., 2000. Modeling heart development. *Journal of elasticity* 61 (1), 165–197.
- Takamizawa, K., 1991. Stress-Free Configuration of a Thick-Walled Cylindrical Model of the Artery : An Application of Riemann Geometry to the Biomechanics of Soft Tissues. *Journal of applied mechanics* 58, 840–843.
- Takamizawa, K., Hayashi, K., 1987. Strain energy density function and uniform strain hypothesis for arterial mechanics. *Journal of biomechanics* 20 (1), 7–17.
- Tamminen, M., Mottino, G., Qiao, J., Breslow, J., Frank, J., 1999. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 19 (4), 847.
- Tanaka, K., Nagata, D., Hirata, Y., Tabata, Y., Nagai, R., Sata, M., 2011. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*.
- Tang, D., Yang, C., Kobayashi, S., Zheng, J., Woodard, P., Teng, Z., Billiar, K., Bach, R., Ku, D., 2009. 3D MRI-based anisotropic FSI models with cyclic bending for human coronary atherosclerotic plaque mechanical analysis. *Journal of biomechanical engineering* 131, 061010–1–11.

- Tang, D., Yang, C., Mondal, S., Liu, F., Canton, G., Hatsukami, T., Yuan, C., 2008. A negative correlation between human carotid atherosclerotic plaque progression and plaque wall stress : in vivo MRI-based 2D/3D FSI models. *Journal of biomechanics* 41 (4), 727–736.
- Tang, D., Yang, C., Zheng, J., Woodard, P., Saffitz, J., Sicard, G., Pilgram, T., Yuan, C., 2005. Quantifying effects of plaque structure and material properties on stress distributions in human atherosclerotic plaques using 3D FSI models. *Journal of biomechanical engineering* 127, 1185–1195.
- Taylor, C., Draney, M., Ku, J., Parker, D., Steele, B., Wang, K., Zarins, C., 1999. Predictive medicine : computational techniques in therapeutic decision-making. *Computer Aided Surgery* 4 (5), 231–247.
- Taylor, C., Hughes, T., Zarins, C., 1998a. Finite element modeling of blood flow in arteries. *Computer methods in applied mechanics and engineering* 158 (1-2), 155–196.
- Taylor, C., Hughes, T., Zarins, C., 1998b. Finite element modeling of three-dimensional pulsatile flow in the abdominal aorta : relevance to atherosclerosis. *Annals of Biomedical Engineering* 26 (6), 975–987.
- Taylor, C., Humphrey, J., 2009. Open problems in computational vascular biomechanics : Hemodynamics and arterial wall mechanics. *Computer methods in applied mechanics and engineering* 198 (45-46), 3514–3523.
- Taylor, K., Glagov, S., Zarins, C., 1989. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. Quantitative ultrastructural study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 9 (6), 881–894.
- Tedgui, A., Mallat, Z., 2006. Cytokines in atherosclerosis : pathogenic and regulatory pathways. *Physiological reviews* 86 (2), 515.
- Tennent, G., Hutchinson, W., Kahan, M., Hirschfield, G., Gallimore, J., Lewin, J., Sabin, C., Dhillon, A., Pepys, M., 2008. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE^{-/-}-mice. *Atherosclerosis* 196 (1), 248–255.
- Texon, M., 1960. The hemodynamic concept of atherosclerosis. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 36 (4), 263–274.
- Thiriet, M., 2007. *Biology and Mechanics of Blood Flows*. Springer Verlag.
- Thorp, E., Li, Y., Bao, L., Yao, P., Kuriakose, G., Rong, J., Fisher, E., Tabas, I., 2009. Brief report : increased apoptosis in advanced atherosclerotic lesions of ApoE^{-/-}-mice lacking macrophage Bcl-2. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29 (2), 169.
- Thubrikar, M., 2007. *Vascular mechanics and pathology*. Springer.
- Thyberg, J., 1998. Phenotypic modulation of smooth muscle cells during formation of neointimal thickenings following vascular injury. *Histology and histopathology* 13 (3), 871.
- Topoleski, L., Salunke, N., 2000. Mechanical behavior of calcified plaques : a summary of compression and stress-relaxation experiments. *Zeitschrift für Kardiologie* 89 (14), 85–91.
- Tozeren, A., 1983. A static analysis of the left ventricle. *J. Biomech Eng.* 105, 35–46.

- Tracqui, P., Broisat, A., Toczek, J., Mesnier, N., Ohayon, J., Riou, L., 2011. Mapping elasticity moduli of atherosclerotic plaque in situ via atomic force microscopy. *Journal of Structural Biology* 174 (1), 115 – 123.
- Tracqui, P., Ohayon, J., 2009. An integrated formulation of anisotropic force–calcium relations driving spatio-temporal contractions of cardiac myocytes. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 367 (1908), 4887–4905.
- Treloar, L., 1943. The elasticity of a network of long-chain molecules. I. *Transactions of the Faraday Society* 39, 36–41.
- Tricot, O., Mallat, Z., Heymes, C., Belmin, J., Leseche, G., Tedgui, A., 2000. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 101 (21), 2450–2453.
- Truesdell, C., Noll, W., 1965. The nonlinear field theories. Vol. III/3 of *Handbuch der physik*. Springer-Verlag, Berlin.
- Truesdell, C., Toupin, R., 1960. The classical field theories. Vol. III/1 of *Handbuch der physik*. Springer-Verlag, Berlin.
- Ushiki, T., 2002. Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Archives of histology and cytology* 65 (2), 109–126.
- Usyk, T., Mazhari, R., McCulloch, A., 2000. Effect of laminar orthotropic myofiber architecture on regional stress and strain in the canine left ventricle. *Journal of Elasticity* 61 (1), 143–164.
- Vaishnav, R., Vossoughi, J., 1987. Residual stress and strain in aortic segments. *Journal of Biomechanics* 20 (3), 235–237.
- Valentín, A., Cardamone, L., Baek, S., Humphrey, J., 2009. Complementary vasoactivity and matrix remodelling in arterial adaptations to altered flow and pressure. *Journal of The Royal Society Interface* 6 (32), 293–306.
- Van de Vosse, F., De Hart, J., Van Oijen, C., Bessems, D., Gunther, T., Segal, A., Wolters, B., Stijnen, J., Baaijens, F., 2003. Finite-element-based computational methods for cardiovascular fluid-structure interaction. *Journal of engineering mathematics* 47 (3), 335–368.
- Van Epps, J., Vorp, D., 2007. Mechanopathobiology of atherogenesis : a review. *Journal of Surgical Research* 142 (1), 202–217.
- Van Epps, J., Vorp, D., 2008. A New Three-Dimensional Exponential Material Model of the Coronary Arterial Wall to Include Shear Stress Due to Torsion. *Journal of Biomechanical Engineering* 130, 051001–1–8.
- Vena, P., Gastaldi, D., Succi, L., Pennati, G., 2008. An anisotropic model for tissue growth and remodeling during early development of cerebral aneurysms. *Computational Materials Science*.
- Vengrenyuk, Y., Kaplan, T., Cardoso, L., Randolph, G., Weinbaum, S., 2010. Computational Stress Analysis of Atherosclerotic Plaques in ApoE Knockout Mice. *Annals of biomedical engineering* 38 (3), 738–747.
- Veress, A., Cornhill, J., Herderick, E., Thomas, J., 1998. Age-related development of atherosclerotic plaque stress : a population-based finite-element analysis. *Coronary artery disease* 9 (1), 13.

- Veress, A., Vince, D., Anderson, P., Cornhill, J., Herderick, E., Klingensmith, J., Kuban, B., Greenberg, N., Thomas, J., 2000. Vascular mechanics of the coronary artery. *Zeitschrift für Kardiologie* 89 (14), 92–100.
- Vignes, C., Papadopoulos, P., 2010. Material growth in thermoelastic continua : Theory, algorithmics, and simulation. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 199, 979–996.
- Virmani, R., Burke, A., Farb, A., Kolodgie, F., 2006. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 47 (8 Suppl), C13–8.
- Virmani, R., Kolodgie, F., Burke, A., Farb, A., Schwartz, S., 2000. Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20 (5), 1262–1275.
- Virmani, R., Kolodgie, F., Burke, A., Finn, A., Gold, H., Tulenko, T., Wrenn, S., Narula, J., 2005. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25 (10), 2054–2061.
- Vito, R., Dixon, S., 2003. Blood vessel constitutive models–1995-2002. *Annual review of biomedical engineering* 5, 413.
- Volterra, V., 1907. Sur l'équilibre des corps élastiques multiplement connexes. *Annales scientifiques de l'École Normale Supérieure* 24 (3), 401–517.
- von Maltzahn, W., Warriyar, R., Keitzer, W., 1984. Experimental measurements of elastic properties of media and adventitia of bovine carotid arteries. *Journal of biomechanics* 17 (11), 839–847.
- Wagenseil, J., Mecham, R., 2009. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiological reviews* 89 (3), 957–989.
- Wagenseil, J., Nerurkar, N., Knutsen, R., Okamoto, R., Li, D., Mecham, R., 2005. Effects of elastin haploinsufficiency on the mechanical behavior of mouse arteries. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 289 (3), H1209.
- Wang, S., Martin, L., Schadt, E., Meng, H., Wang, X., Zhao, W., Ingram-Drake, L., Nebohacova, M., Mehrabian, M., Drake, T., et al., 2009. Disruption of the Aortic Elastic Lamina and Medial Calcification Share Genetic Determinants in Mice. *Circulation : Cardiovascular Genetics* 2 (6), 573.
- Ward, M., Pasterkamp, G., Yeung, A., Borst, C., 2000. Arterial remodeling : mechanisms and clinical implications. *Circulation* 102 (10), 1186–1191.
- Widlansky, M., Gokce, N., Keaney Jr, J., Vita, J., 2003. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 42 (7), 1149–1160.
- Williamson, S., Lam, Y., Younis, H., Huang, H., Patel, S., Kaazempur-Mofrad, M., Kamm, R., 2003. On the sensitivity of wall stresses in diseased arteries to variable material properties. *Journal of biomechanical engineering* 125, 147–155.
- Wise, D., 2006. MacDowell-Mansouri gravity and Cartan geometry. Arxiv preprint gr-qc/0611154.
- Witztum, J., Steinberg, D., 2004. The hyperlipoproteinemias. *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Pennsylvania : Saunders 1263.
- Woessner Jr, J., 1991. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *The FASEB journal* 5 (8), 2145–2154.

- Wolinsky, H., Glagov, S., 1967a. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circulation Research* 20 (1), 99–111.
- Wolinsky, H., Glagov, S., 1967b. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circulation Research* 20 (4), 409–421.
- Womersley, J., 1955. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *The journal of physiology* 127 (3), 553.
- Yamada, Y., Doi, T., Hamakubo, T., Kodama, T., 1998. Scavenger receptor family proteins : roles for atherosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences* 54 (7), 628–640.
- Yang, C., Tang, D., Atluri, S., 2010. Three-Dimensional Carotid Plaque Progression Simulation Using Meshless Generalized Finite Difference Method Based on Multi-Year MRI Patient-Tracking Data. *Computer Modeling in Engineering & Sciences(CMES)* 57 (1), 51–76.
- Yang, C., Tang, D., Kobayashi, S., Zheng, J., Woodard, P., Teng, Z., Bach, R., Ku, D., 2008. Cyclic Bending Contributes to High Stress in a Human Coronary Atherosclerotic Plaque and Rupture Risk : In Vitro Experimental Modeling and Ex Vivo MRI-Based Computational Modeling Approach. *Molecular & cellular biomechanics : MCB* 5 (4), 259.
- Yang, C., Tang, D., Yuan, C., Hatsukami, T., Zheng, J., Woodard, P., 2007. In Vivo/Ex Vivo MRI-Based 3D Non-Newtonian FSI Models for Human Atherosclerotic Plaques Compared with Fluid/Wall-Only Models. *Computer modeling in engineering & sciences : CMES* 19 (3), 233.
- Yang, C. N., 1979. Einstein and his impact on the physics of the second half of the twentieth century. oai :cds.cern.ch :982867. Tech. Rep. CERN-TH-2710, CERN, Geneva.
- Yang, F., Holzapfel, G., Schulze-Bauer, C., Stollberger, R., Thedens, D., Bolinger, L., Stolpen, A., Sonka, M., 2003. Segmentation of wall and plaque in in vitro vascular MR images. *The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging)* 19 (5), 419–428.
- Yao, Y., Bennett, B., Wang, X., Rosenfeld, M., Giachelli, C., Lusic, A., Bostrom, K., 2010. Inhibition of Bone Morphogenetic Proteins Protects Against Atherosclerosis and Vascular Calcification. *Circulation Research* 107 (4), 485.
- Yavari, A., 2010. A Geometric Theory of Growth Mechanics. *Journal of Nonlinear Science* 20, 781–830.
- Yavari, A., Marsden, J. E., 2009. Covariant balance laws in continua with microstructure. *Reports on Mathematical Physics* 63 (1), 1 – 42.
- Yavari, A., Marsden, J. E., Ortiz, M., 2006. On spatial and material covariant balance laws in elasticity. *Journal of Mathematical Physics* 47 (4), 042903.
- Yoshida, H., Quehenberger, O., Kondratenko, N., Green, S., Steinberg, D., 1998. Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36, and macrophage scavenger receptors in resident mouse peritoneal macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 18 (5), 794.
- Younis, H., Kaazempur-Mofrad, M., Chan, R., Isasi, A., Hinton, D., Chau, A., Kim, L., Kamm, R., 2004. Hemodynamics and wall mechanics in human carotid bifurca-

- tion and its consequences for atherogenesis : investigation of inter-individual variation. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 3 (1), 17–32.
- Zarins, C., Giddens, D., Bharadvaj, B., Sottiurai, V., Mabon, R., Glagov, S., 1983. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circulation Research* 53 (4), 502–514.
- Zeadin, M., Butcher, M., Werstuck, G., Khan, M., Yee, C., Shaughnessy, S., 2009. Effect of leptin on vascular calcification in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29 (12), 2069.
- Zeinali-Davarani, S., Choi, J., Baek, S., 2009. On parameter estimation for biaxial mechanical behavior of arteries. *Journal of biomechanics* 42 (4), 524–530.
- Zhang, H., Hu, W., Ramirez, F., 1995. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *Journal of Cell Biology* 129 (4), 1165.
- Zheng, J., El Naqa, I., Rowold, F., Pilgram, T., Woodard, P., Saffitz, J., Tang, D., 2005. Quantitative assessment of coronary artery plaque vulnerability by high-resolution magnetic resonance imaging and computational biomechanics : a pilot study ex vivo. *Magnetic resonance in medicine* 54 (6), 1360–1368.
- Zienkiewicz, O., Taylor, R., Zhu, J., 2005. *The finite element method : its basis and fundamentals*, 6th Edition. Elsevier Butterworth Heinemann.
- Zohdi, T., 2005. A simple model for shear stress mediated lumen reduction in blood vessels. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 4 (1), 57–61.
- Zohdi, T., 2010. Charged wall growth in channel flow. *International Journal of Engineering Science* 48 (1), 15–20.
- Zohdi, T., Holzapfel, G., Berger, S., 2004. A phenomenological model for atherosclerotic plaque growth and rupture. *Journal of theoretical biology* 227 (3), 437–443.
- Zulliger, M., Rachev, A., Stergiopoulos, N., 2004. A constitutive formulation of arterial mechanics including vascular smooth muscle tone. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 287 (3), H1335–H1343.

Annexes

A

Implémentation des lois de comportement anisotropes non-linéaires

Comme les artères peuvent être considérées comme des composites fibrés, nous avons été intéressés par l'implémentation de lois de comportement hyper-élastiques anisotropes et non-linéaires des parois artérielles. Cette annexe a pour objectif d'expliquer leur implémentation dans le code de calcul ANSYS. Nous commençons par rappeler les bases permettant d'exprimer les quantités spatiales dans le co-repère tourné. Après quoi, nous donnons les éléments clés permettant l'implémentation co-rotationnelle du tenseur des contraintes de Cauchy et de l'opérateur tangent nécessaires à chaque itération de Newton-Raphson. Enfin, nous donnons les dérivations explicites des trois modèles de comportement suivants :

1. Modèle anisotrope à deux familles de fibres conjuguées de Holzapfel et al. (2000),
2. Modèle anisotrope à quatre familles de fibres de Baek et al. (2007), dans lequel deux familles de fibres sont conjuguées,
3. Modèle anisotrope à deux familles de fibres conjuguées de Holzapfel et al. (2005b).

A.1 Formulation co-rotationnelle

Rappelons que pour un problème d'élasticité anisotrope en grandes déformations, nous recherchons la transformation φ qui associe à tout point matériel du corps matériel \mathcal{B} , ayant pour métrique \mathbf{G} , sa position $\mathbf{x} = \varphi(p, t)$ dans la configuration spatiale de métrique \mathbf{g} . Le gradient de cette transformation est défini par $\mathbf{F} = d\varphi(p, t)$ avec le Jacobien $J = \det \mathbf{F} > 0$. Pour décrire les directions de fibres associées à l'anisotropie, nous introduisons les tenseurs structuraux $\mathbf{A}_\alpha = \mathbf{f}_\alpha \otimes \mathbf{f}_\alpha$ symétriques par constructions et dans chacun desquels le vecteur matériel unitaire \mathbf{f}_α décrit la direction de la fibre α sur le corps matériel \mathcal{B} . Avec ces tenseurs structuraux \mathbf{A}_α (ou pseudo-métriques) associés aux directions de fibres matérielles α , la densité d'énergie de déformation peut être vue comme la fonction

$$\tilde{\psi} : (\mathbf{F}, \mathbf{G}^{-1}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g}) \rightarrow \mathbb{R} \quad (\text{A.1})$$

par unité de volume initial. Le principe de covariance stipule l'invariance de l'énergie de déformation pour tout difféomorphisme matériel ou spatial (Simo et al., 1988), ce qui

revient à considérer dans le cas anisotrope (comparer avec Lu et Papadopoulos (2000), équations 31 et 37)

$$\varphi^{-1} \circ \tilde{\psi}(\mathbf{F}, \mathbf{G}^{-1}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g}) = \tilde{\psi}(\varphi^*(\mathbf{F}), \mathbf{G}^{-1}, \mathbf{A}_\alpha, \varphi^*(\mathbf{g})) = \tilde{\psi}(\mathbf{I}, \mathbf{G}^{-1}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{C}) \quad (\text{A.2})$$

$$\tilde{\psi}(\mathbf{F}, \mathbf{G}^{-1}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g}) \circ \varphi^{-1} = \tilde{\psi}(\varphi_*(\mathbf{F}), \varphi_*(\mathbf{G}^{-1}), \varphi_*(\mathbf{A}_\alpha), \mathbf{g}) = \tilde{\psi}(\mathbf{I}, \mathbf{b}, \mathbf{a}_\alpha, \mathbf{g}) \quad (\text{A.3})$$

avec les mesures de déformation $\mathbf{C} = \varphi^*(\mathbf{g})$ et $\mathbf{b} = \varphi_*(\mathbf{G}^{-1})$, respectivement appelées les tenseurs de Cauchy-Green droit et gauche et $\mathbf{a}_\alpha = \varphi_*(\mathbf{A}_\alpha)$ le transformé du tenseur structurel matériel \mathbf{A}_α . Cette propriété de covariance conduit aux versions matérielles et spatiales de la formule de Doyle-Ericksen (Lu et Papadopoulos, 2000)

$$\mathbf{C} \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \mathbf{C}} = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \mathbf{G}^{-1}} \mathbf{G}^{-1} + \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \mathbf{A}_\alpha} \mathbf{A}_\alpha \quad (\text{A.4})$$

$$\mathbf{g} \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \mathbf{g}} = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \mathbf{b}} \mathbf{b} + \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \mathbf{a}_\alpha} \mathbf{a}_\alpha \quad (\text{A.5})$$

où la première équation n'est jamais que la version convectée de la seconde. Pour finir cette introduction sur le concept de covariance ou d'objectivité, il est maintenant clair que les équations (A.2) et (A.3) conduisent à reformuler la fonction de densité d'énergie $\tilde{\psi}$ en fonction du groupe d'invariants (par rotation) $\{I_1, I_2, I_3, I_4^\alpha, I_5^\alpha\}$ qui, de façon naturelle, peut être vu comme l'exploitation des formules de Doyle-Ericksen (A.4) et (A.5). En effet, selon cette vision, les invariants de ce groupe se définissent comme (comparez avec les définitions usuelles données par Holzapfel, 2000)

$$I_1 = \text{tr}(\mathbf{C} \mathbf{G}^{-1}) = \text{tr}(\mathbf{g} \mathbf{b}) \quad (\text{A.6})$$

$$I_2 = \frac{1}{2} \left[I_1^2 - \text{tr}(\mathbf{C} \mathbf{G}^{-1})^2 \right] = \frac{1}{2} \left[I_1^2 - \text{tr}(\mathbf{g} \mathbf{b})^2 \right] \quad (\text{A.7})$$

$$I_3 = \det \mathbf{C} = \det \mathbf{b} = J^2 \quad (\text{A.8})$$

$$I_4^\alpha = \text{tr}(\mathbf{C} \mathbf{A}_\alpha) = \text{tr}(\mathbf{g} \mathbf{a}_\alpha) \quad (\text{A.9})$$

$$I_5^\alpha = \text{tr}(\mathbf{C} \mathbf{G}^{-1} \mathbf{C} \mathbf{A}_\alpha) = \text{tr}(\mathbf{g} \mathbf{b} \mathbf{g} \mathbf{a}_\alpha). \quad (\text{A.10})$$

Notez que dans ces définitions, le caractère convectif de la formulation matérielle apparaît très clairement ; mais ce qui nous intéresse concerne l'invariance par rotation. En effet, comme toute fonction de ces invariants est un invariant, les fonction d'énergie exprimées à partir de ces quantités sont donc invariantes par rotation.

Formulation variationnelle

Les variations de cette fonction d'énergie $\delta_\xi \psi [\partial \varphi] = d_\varepsilon \psi [\partial (\phi^\varepsilon \circ \varphi)]|_{\varepsilon=0}$, où ϕ^ε est l'écoulement généré par le champ de vecteur $\xi = \xi^i \partial_i$, sont associées à la dérivée de Lie

$$\mathfrak{L}_\xi \psi = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{g}} : \mathfrak{L}_\xi \mathbf{g} = \boldsymbol{\tau} : \mathbf{d} \quad (\text{A.11})$$

où $\mathbf{d} = \text{sym}(\mathbf{g} \mathbf{l})$, est la partie symétrique de la version complètement covariante du gradient de vitesse de transformation $\mathbf{l} = \xi_{;j}^i \partial_i \otimes dx^j$ et où $\boldsymbol{\tau} = 2 \partial_{\mathbf{g}} \psi$ est le tenseur des contraintes de Kirshhoff. En réitérant l'opération, nous obtenons la dérivée de Lie du tenseur des contraintes de Kirshhoff

$$\mathcal{L}_\xi \boldsymbol{\tau} = \frac{\partial \boldsymbol{\tau}}{\partial \mathbf{g}} : \mathcal{L}_\xi \mathbf{g} = \mathbf{c} : \mathbf{d}. \quad (\text{A.12})$$

où \mathbf{c} est l'opérateur tangent, défini par

$$(\mathbf{c})^{ijkl} = 2 \frac{\partial \tau^{ij}}{\partial g_{kl}}. \quad (\text{A.13})$$

À ce stade, nous avons défini un opérateur tangent \mathbf{c} sur lequel nous n'avons mis aucune contrainte concernant l'invariance par rotation. Pour en tenir compte, commençons par rappeler que la dérivée de Lie du tenseur des contraintes de Kirshhoff peut aussi se définir à partir de la relation

$$\mathcal{L}_\xi \boldsymbol{\tau} = d_t \boldsymbol{\tau} - \mathbf{l} \boldsymbol{\tau} - \boldsymbol{\tau} \mathbf{l}^T \quad (\text{A.14})$$

où il est maintenant temps d'introduire le tenseur des taux de rotation $\boldsymbol{\omega} = \text{asym}(\mathbf{g} \mathbf{l})$ correspondant à la partie anti-symétrique du gradient de vitesse de transformation $\mathbf{g} \mathbf{l} = \mathbf{d} + \boldsymbol{\omega}$. Normalement toute loi objective est invariante par rotation, c'est à dire que pour tout tenseur $\mathbf{Q} \in O(3)$ du groupe orthogonal, le tenseur de Kirshhoff doit vérifier (Simo et Marsden, 1984)

$$\boldsymbol{\tau}(\mathbf{Q} \mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{Q}^T \mathbf{g} \mathbf{Q}) \equiv \mathbf{Q} \boldsymbol{\tau}(\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g}) \mathbf{Q}^T. \quad (\text{A.15})$$

Cette relation est suffisamment explicite et peut être réécrite en utilisant le théorème de décomposition polaire qui associe à toute transformation une unique décomposition $\mathbf{F} = \mathbf{R} \mathbf{U}$ où \mathbf{R} est un tenseur de rotation orthogonal et \mathbf{U} un tenseur symétrique défini positif de déformation pure. On obtient ainsi immédiatement Simo et Marsden (comparer avec 1984, Éq. 3.8)

$$\boldsymbol{\tau}(\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g}) \equiv \mathbf{R}_* [\boldsymbol{\tau}(\mathbf{U}, \mathbf{G}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g})]. \quad (\text{A.16})$$

Si on note $\hat{\boldsymbol{\tau}} \equiv \boldsymbol{\tau}(\mathbf{U}, \mathbf{G}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g})$ le tenseur dans le (co-)repère avant rotation et si on garde la dénomination $\boldsymbol{\tau} \equiv \boldsymbol{\tau}(\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{A}_\alpha, \mathbf{g})$, il vient alors que le passage de l'un à l'autre se fait simplement par simple changement de repère $\hat{\boldsymbol{\tau}} = \mathbf{R}^* (\boldsymbol{\tau})$ ou $\boldsymbol{\tau} = \mathbf{R}_* (\hat{\boldsymbol{\tau}})$. À partir de ce point, on peut montrer aisément que le transformé dans le repère spatial de la dérivée de Lie du tenseur de Kirshhoff exprimé dans le co-repère avant rotation et équivalent à la dérivée de Lie du tenseur de Kirshhoff exprimé dans le repère spatial augmentée de termes convectifs. Cette relation se traduit explicitement par

$$\mathbf{R}_* (\mathcal{L}_\xi \hat{\boldsymbol{\tau}}) = \mathcal{L}_\xi \boldsymbol{\tau} + \mathbf{d} \boldsymbol{\tau} + \boldsymbol{\tau} \mathbf{d} = \mathcal{J} \mathcal{C} : \mathbf{d} \quad (\text{A.17})$$

avec \mathcal{C} l'opérateur tangent de Jaumann, défini (avec les symétries mineures) par

$$(\mathcal{C})^{ijkl} = \frac{1}{J} (\mathbf{c})^{ijkl} + \frac{1}{2J} (g^{ik} \tau^{jl} + \tau^{ik} g^{jl} + g^{il} \tau^{jk} + \tau^{il} g^{jk}). \quad (\text{A.18})$$

Détermination du co-repère avant rotation

Pour déterminer le tenseur de rotation \mathbf{R} , nous avons suivi la méthode proposée par Simo et Hughes (2000, ch. 7- pp242-244) et sommes partis de l'identité de Cayley-Hamilton

$$-\mathbf{U}^3 + U_I \mathbf{U}^2 - U_{II} \mathbf{U} + U_{III} \mathbf{I} = 0 \quad (\text{A.19})$$

avec les invariants de la matrice des composantes du tenseur de déformation pure \mathbf{U}

$$U_I = \text{tr } \mathbf{U}, \quad U_{II} = \frac{1}{2} (U_I^2 - \text{tr } \mathbf{U}^2), \quad U_{III} = \det \mathbf{U}. \quad (\text{A.20})$$

En utilisant la relation $\mathbf{C} = \mathbf{U}^2$ et en multipliant cette relation par l'inverse de \mathbf{U} , il vient immédiatement

$$\mathbf{U}^{-1} = \frac{1}{U_{III}} (\mathbf{C} - U_I \mathbf{U} + U_{II} \mathbf{I}) \quad \rightarrow \quad \mathbf{R} = \mathbf{F} \mathbf{U}^{-1}. \quad (\text{A.21})$$

Il faut donc pour déterminer \mathbf{R} calculer les valeurs principales de \mathbf{U} qui ne sont jamais que les racines carrées de celles de \mathbf{C} , données par le polynôme caractéristique

$$P(\lambda) = -\lambda^3 + \lambda^2 C_I - \lambda C_{II} + C_{III} \quad (\text{A.22})$$

où les invariants de \mathbf{C} suivent la définition de ceux de \mathbf{U} . Comme \mathbf{C} peut être vu, dans une base donnée, comme une matrice symétrique définie positive de rang 3, l'équation (A.22) a trois racines réelles données par

$$\lambda_i = \frac{C_I}{3} + \frac{2}{3} \sqrt{C_I^2 - 2C_{II}} \cos \left(\frac{\beta + 2\pi(i-1)}{3} \right), \quad i = 1, 2, 3 \quad (\text{A.23})$$

avec

$$\beta = \arccos \left(\frac{2C_I^3 - 9C_I C_{II} + 27C_{III}}{2\sqrt{(C_I^2 - 2C_{II})^3}} \right). \quad (\text{A.24})$$

Pour résoudre ce problème, nous avons utilisé l'algorithme détaillé par Simo et Hughes (2000, box 7.1 page 244) que nous avons implémenté sous forme de fonction `polarRU()`.

Expressions co-rotationnelles

Le tenseur de Kirshhoff exprimé dans le co-repère tourné est simplement donnée par

$$\hat{\boldsymbol{\tau}} = \mathbf{R}^* (\boldsymbol{\tau}) = R_i^{-a} \tau^{ij} R_j^{-b} \partial_a \otimes \partial_b \quad (\text{A.25})$$

avec $\mathbf{R} = \mathbf{F} \mathbf{U}^{-1}$ le tenseur de rotation. De façon analogue, l'opérateur tangent de Jaumann $\hat{\mathcal{C}}$ nécessaire à chaque itération et au niveau de chaque point d'intégration s'exprime dans ce repère comme

$$(\hat{\mathcal{C}})^{abcd} = R_i^{-a} R_j^{-b} (\mathcal{C})^{ijkl} R_k^{-c} R_l^{-d}. \quad (\text{A.26})$$

Notation de Voigt

En utilisant les propriétés de symétrie des tenseurs des contraintes et de vitesse de déformations, il est commode d'utiliser la notation de Voigt en convertissant les paires d'indices vers un seul indice $\{11\ 22\ 33\ 12\ 23\ 31\} = \{11\ 22\ 33\ 21\ 32\ 13\} \Rightarrow \{1\ 2\ 3\ 4\ 5\ 6\}$ tel que le taux de Jaumann du tenseur des contraintes de Cauchy s'exprime en notation de Voigt

$$\{\dot{\boldsymbol{\sigma}}\} = [\mathcal{C}] \cdot \{\mathbf{d}\} \quad (\text{A.27})$$

avec $\{\mathbf{d}\}$ la notation de Voigt du tenseur des taux de déformations $\mathbf{d} = \text{sym}(\nabla_x \boldsymbol{\varphi})$, explicitement défini par

$$\{\mathbf{d}\} = \{d_{11}\ d_{22}\ d_{33}\ 2d_{12}\ 2d_{23}\ 2d_{13}\}^T. \quad (\text{A.28})$$

En accord avec ces notations, l'opérateur tangent de Jaumann peut être reformulé sous la forme

$$[\mathcal{C}] = \begin{bmatrix} \mathcal{C}_{1111} & \mathcal{C}_{1122} & \mathcal{C}_{1133} & \mathcal{C}_{1112} & \mathcal{C}_{1123} & \mathcal{C}_{1113} \\ \propto & \mathcal{C}_{2222} & \mathcal{C}_{2233} & \mathcal{C}_{2212} & \mathcal{C}_{2223} & \mathcal{C}_{2213} \\ \propto & \propto & \mathcal{C}_{3333} & \mathcal{C}_{3312} & \mathcal{C}_{3323} & \mathcal{C}_{3313} \\ \propto & \propto & \propto & \mathcal{C}_{1212} & \mathcal{C}_{1223} & \mathcal{C}_{1213} \\ \propto & \propto & \propto & \propto & \mathcal{C}_{2323} & \mathcal{C}_{2313} \\ \propto & \propto & \propto & \propto & \propto & \mathcal{C}_{1313} \end{bmatrix}, \quad (\text{A.29})$$

où le symbole \propto indique la symétrie des termes. Les contributions convectives de cette opérateur, issues des contraintes, sont définies par

$$[\mathcal{C}] - \frac{1}{J} [\mathbf{c}] = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 4\sigma_1 & 0 & 0 & 2\sigma_4 & 0 & 2\sigma_6 \\ \propto & 4\sigma_2 & 0 & 2\sigma_4 & 2\sigma_5 & 0 \\ \propto & \propto & 4\sigma_3 & 0 & 2\sigma_5 & 2\sigma_6 \\ \propto & \propto & \propto & \sigma_1 + \sigma_2 & \sigma_6 & \sigma_5 \\ \propto & \propto & \propto & \propto & \sigma_2 + \sigma_3 & \sigma_4 \\ \propto & \propto & \propto & \propto & \propto & \sigma_1 + \sigma_3 \end{bmatrix}. \quad (\text{A.30})$$

Ainsi, dès que le tenseur des contraintes de Cauchy $\{\boldsymbol{\sigma}\}$ et l'opérateur tangent de Jaumann $[\mathcal{C}]$ sont déterminés, il est nécessaire de les exprimer dans le co-repère tourné. La matrice de changement de base, notée $[\mathbf{Q}]$, est définie à partir du tenseur de rotation orthogonal $\mathbf{R}^{-1} \equiv \mathbf{R}^T$, sous la forme

$$[\mathbf{Q}] = \begin{bmatrix} [\mathbf{Q}_{11}] & [\mathbf{Q}_{12}] \\ [\mathbf{Q}_{21}] & [\mathbf{Q}_{22}] \end{bmatrix}. \quad (\text{A.31})$$

avec

$$[\mathbf{Q}_{11}] = \begin{bmatrix} R_{11}^2 & R_{21}^2 & R_{31}^2 \\ R_{12}^2 & R_{22}^2 & R_{32}^2 \\ R_{13}^2 & R_{23}^2 & R_{33}^2 \end{bmatrix}, \quad (\text{A.32})$$

$$[\mathbf{Q}_{12}] = 2 \begin{bmatrix} R_{11}R_{21} & R_{21}R_{31} & R_{11}R_{31} \\ R_{12}R_{22} & R_{22}R_{32} & R_{12}R_{32} \\ R_{13}R_{23} & R_{23}R_{33} & R_{13}R_{33} \end{bmatrix}, \quad (\text{A.33})$$

$$[\mathbf{Q}_{21}] = \begin{bmatrix} R_{11}R_{12} & R_{21}R_{22} & R_{31}R_{32} \\ R_{12}R_{13} & R_{22}R_{23} & R_{32}R_{33} \\ R_{13}R_{11} & R_{23}R_{21} & R_{33}R_{31} \end{bmatrix}, \quad (\text{A.34})$$

$$[\mathbf{Q}_{22}] = \begin{bmatrix} R_{11}R_{22} + R_{21}R_{12} & R_{21}R_{32} + R_{31}R_{22} & R_{11}R_{32} + R_{31}R_{12} \\ R_{12}R_{23} + R_{22}R_{13} & R_{22}R_{33} + R_{32}R_{23} & R_{12}R_{33} + R_{32}R_{13} \\ R_{13}R_{21} + R_{23}R_{11} & R_{23}R_{31} + R_{33}R_{21} & R_{13}R_{31} + R_{33}R_{11} \end{bmatrix}. \quad (\text{A.35})$$

Enfin, les expressions co-rotationnelles du tenseur des contraintes de Cauchy et de l'opérateur tangent de Jaumann sont obtenues à partir des relations algébriques

$$\{\hat{\boldsymbol{\sigma}}\} = [\mathbf{Q}] \cdot \{\boldsymbol{\sigma}\}, \quad (\text{A.36})$$

$$[\hat{\mathcal{C}}] = [\mathbf{Q}] \cdot [\mathcal{C}] \cdot [\mathbf{Q}]^T. \quad (\text{A.37})$$

Nous avons implémenté cette formulation par l'intermédiaire d'une fonction dénommée `trans_matrix_6()`.

A.2 Orientation des éléments et anisotropie

Certes nous venons de voir dans quel repère exprimer l'opérateur tangent, mais encore faut-il avoir les composantes des tenseurs structuraux pour définir les directions d'anisotropie. Pour déterminer l'orientation initiale des éléments \mathbf{f}_0 , nous avons veillé à concevoir un maillage suffisamment régulier de telle sorte que l'on puisse s'appuyer directement sur la position des noeuds. Pour les éléments à deux dimensions de ANSYS, comme le `plane 182` ou le `plane 183`, l'orientation de l'élément est déterminée par la relation triviale

$$\mathbf{f}_0 = \frac{(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j) + (\mathbf{X}_l - \mathbf{X}_k)}{\|(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j) + (\mathbf{X}_l - \mathbf{X}_k)\|}, \quad (\text{A.38})$$

où les indices se réfèrent au noeud correspondant (voir la figure A.1). de façon similaire, pour les éléments tri-dimensionnels comme le `solid 185` ou le `solid 186` [voir figure A.1], la direction de la fibre circonférentielle est définie par

$$\mathbf{f}_0 = \frac{(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j) + (\mathbf{X}_l - \mathbf{X}_k) + (\mathbf{X}_m - \mathbf{X}_n) + (\mathbf{X}_p - \mathbf{X}_o)}{\|(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j) + (\mathbf{X}_l - \mathbf{X}_k) + (\mathbf{X}_m - \mathbf{X}_n) + (\mathbf{X}_p - \mathbf{X}_o)\|}. \quad (\text{A.39})$$

Comme tout code de calcul moderne, ANSYS n'est basé que sur les coordonnées spatiales, nous devons récupérer à chaque itération et en chaque point d'intégration la position actuelle des noeuds et leurs déplacements respectifs pour déterminer leurs positions initiales avec

$$\mathbf{X}_i = \mathbf{x}_i - \mathbf{u}_i. \quad (\text{A.40})$$

Après quoi, une fois que l'orientation \mathbf{f}_0 est connue, on calcule directement les directions d'anisotropie matérielles \mathbf{f}_0^x avant de les transformer en tenseur structural spatial avec

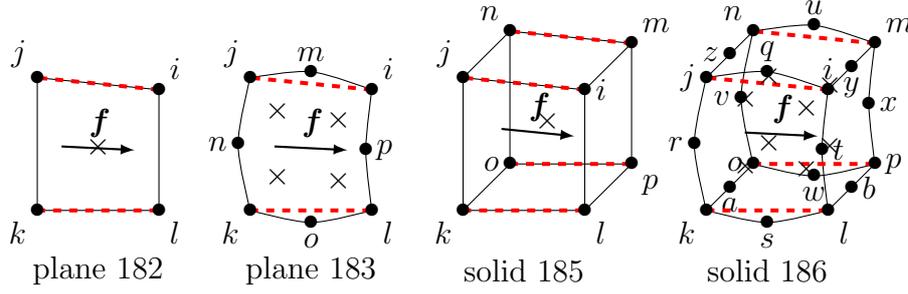


Figure A.1. Illustration de la définition de l'orientation des éléments ANSYS basée sur la médiane des arêtes en rouge.

$$\bar{\mathbf{a}}^\alpha = J^{-\frac{2}{3}} \mathbf{F}(\mathbf{f}_0^\alpha) \otimes \mathbf{F}(\mathbf{f}_0^\alpha) . \quad (\text{A.41})$$

Cette méthode, quoi que relativement simple s'est avérée suffisante pour nos calculs. Il est important de noter que cette formulation de l'anisotropie est directement associée à la qualité du maillage et qu'une attention particulière sur ce dernier est nécessaire pour avoir des résultats cohérents.

A.3 Dérivations des lois de comportement

Dans cette section nous donnons les expressions explicites du tenseur de Kirshhoff et de l'opérateur tangent de Jaumann pour les trois modèles considérés. Comme le Baek et al. (2007) est une simple extension à quatre familles de fibres du modèle de Holzapfel et al. (2000), nous concentrons nos efforts sur les modèles de Holzapfel et al. (2000) et Holzapfel et al. (2005b).

Rappels En suivant la théorie des invariants et la méthode classique de décomposition des effets volumiques et déviateurs, nous pouvons récrire la forme générique de la fonction d'énergie de déformation sous la forme

$$\psi = \psi_{\text{vol}}(J) + \psi_{\text{mat}}(\bar{I}_1) + \sum_{\alpha \in \mathcal{B}} \psi_{\text{fib}}^\alpha(\bar{I}_4^\alpha) \quad (\text{A.42})$$

avec les définitions des invariants

$$J = \det \mathbf{F} , \quad \bar{I}_1 = J^{-\frac{2}{3}} g_{ij} b^{ij} , \quad \bar{I}_4^\alpha = J^{-\frac{2}{3}} g_{ij} a_\alpha^{ij} . \quad (\text{A.43})$$

où nous avons utilisé l'abréviation $\bar{\bullet} = J^{-\frac{2}{3}} \bullet$. Les dérivations de ces invariants par rapport à la métrique spatiale sont définis par

$$\frac{\partial J}{g_{ij}} = \frac{J}{2} g^{ij} , \quad \frac{\partial \bar{I}_1}{g_{ij}} = \bar{b}^{ij} - \frac{\bar{I}_1}{3} g^{ij} , \quad \frac{\partial \bar{I}_4^\alpha}{g_{ij}} = \bar{a}_\alpha^{ij} - \frac{\bar{I}_4^\alpha}{3} g^{ij} . \quad (\text{A.44})$$

Mentionnons aussi la dérivation bien utile du tenseur identité du quatrième ordre, ou plus exactement son opposé, déterminé à partir de la relation

$$\frac{\partial g^{ij}}{g_{kl}} = -\frac{1}{2} (g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk}) . \quad (\text{A.45})$$

A.3.1 Modèle de Holzapfel (2000)

La fonction d'énergie proposée par Holzapfel et al. (2000) est définie par

$$\psi = \psi_{\text{vol}}(J) + \psi_{\text{mat}}(\bar{I}_1) + \sum_{\alpha \in \mathcal{B}} \psi_{\text{fib}}^\alpha(\bar{I}_4^\alpha) \quad (\text{A.46})$$

avec les trois contributions de forme explicite

$$\psi_{\text{vol}} = \frac{\kappa}{2} (J - 1)^2 , \quad (\text{A.47a})$$

$$\psi_{\text{mat}} = \frac{\mu}{2} (\bar{I}_1 - 3) , \quad (\text{A.47b})$$

$$\psi_{\text{fib}}^\alpha = \frac{k_1^\alpha}{2 k_2^\alpha} \left(\exp \left[k_2^\alpha (\bar{I}_4^\alpha - 1)^2 \right] - 1 \right) . \quad (\text{A.47c})$$

Les expressions du tenseur des contraintes de Kirshhoff respectivement associées au trois contributions s'écrivent

$$\tau_{\text{vol}}^{ij} = \kappa J (J - 1) g^{ij} , \quad (\text{A.48a})$$

$$\tau_{\text{mat}}^{ij} = \mu (\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} , \quad (\text{A.48b})$$

$$\tau_{\text{fib}}^{ij} = \sum_{\alpha \in \mathcal{B}} 2 (\psi_{\text{fib}}^\alpha)_{,\alpha} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} . \quad (\text{A.48c})$$

avec

$$(\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} = \bar{b}^{ij} - \frac{\bar{I}_1}{3} g^{ij} , \quad (\text{A.49})$$

$$(\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} = \bar{a}^{ij} - \frac{\bar{I}_4}{3} g^{ij} , \quad (\text{A.50})$$

$$(\psi_{\text{fib}}^\alpha)_{,\alpha} = k_1^\alpha (\bar{I}_4^\alpha - 1) \exp \left[k_2^\alpha (\bar{I}_4^\alpha - 1)^2 \right] . \quad (\text{A.51})$$

En utilisant cette représentation découplée, les dérivées de ce tenseur par rapport à la métrique spatiale conduisent aux définitions des contributions volumiques et déviatrice isotrope de l'opérateur tangent

$$(\mathbf{c}_{\text{vol}})^{ijkl} = \kappa J [(2J - 1) g^{ij} g^{kl} - (J - 1) (g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk})] , \quad (\text{A.52a})$$

$$(\mathbf{c}_{\text{mat}})^{ijkl} = \frac{2}{3} \mu \left[\frac{\bar{I}_1}{2} (g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk}) + \frac{\bar{I}_1}{3} g^{ij} g^{kl} - (g^{ij} \bar{b}^{kl} + \bar{b}^{ij} g^{kl}) \right] . \quad (\text{A.52b})$$

Enfin, pour la contribution déviatrice anisotrope, nous avons utilisé à la fois la dérivation partielle par rapport à J et à \mathbf{a} et avons obtenu

$$(\mathbf{c}_{\text{fib}})^{ijkl} = \sum_{\alpha \in \mathcal{B}} \left\{ 4 (\psi_{\text{fib}}^\alpha)_{,\alpha\alpha} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{kl} + \frac{4}{3} (\psi_{\text{fib}}^\alpha)_{,\alpha} \left[\frac{\bar{I}_4^\alpha}{2} (g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk}) + \frac{\bar{I}_4^\alpha}{3} g^{ij} g^{kl} - (g^{ij} \bar{a}_\alpha^{kl} + \bar{a}_\alpha^{ij} g^{kl}) \right] \right\} \quad (\text{A.53})$$

avec

$$(\psi_{\text{fib}}^\alpha)_{,\alpha\alpha} = k_1^\alpha \left(1 + 2 k_2^\alpha (\bar{I}_4^\alpha - 1)^2 \right) \exp \left[k_2^\alpha (\bar{I}_4^\alpha - 1)^2 \right] . \quad (\text{A.54})$$

A.3.2 Modèle de Holzapfel (2005)

La fonction d'énergie proposée par Holzapfel et al. (2005b) est définie par

$$\psi = \psi_{\text{vol}}(J) + \psi_{\text{mat}}(\bar{I}_1) + \psi_{\text{fib}}(\bar{I}_1, \bar{I}_4) \quad (\text{A.55})$$

avec les trois contributions de forme explicite

$$\psi_{\text{vol}} = \frac{\kappa}{2} (J - 1)^2 , \quad (\text{A.56a})$$

$$\psi_{\text{mat}} = \frac{\mu}{2} (\bar{I}_1 - 3) , \quad (\text{A.56b})$$

$$\psi_{\text{fib}} = \frac{k_1}{k_2} \left[\exp \left(k_2 \left[(1 - \rho) (\bar{I}_1 - 3)^2 + \rho (\bar{I}_4 - 1)^2 \right] \right) - 1 \right] . \quad (\text{A.56c})$$

Les expressions du tenseur des contraintes de Kirshhoff respectivement associées au trois contributions s'écrivent

$$\tau_{\text{vol}}^{ij} = \kappa J (J - 1) g^{ij} , \quad (\text{A.57a})$$

$$\tau_{\text{mat}}^{ij} = \mu (\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} , \quad (\text{A.57b})$$

$$\tau_{\text{fib}}^{ij} = \left\{ (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1} (\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} + (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_4} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} \right\} . \quad (\text{A.57c})$$

avec

$$(\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} = \bar{b}^{ij} - \frac{\bar{I}_1}{3} g^{ij} , \quad (\text{A.58a})$$

$$(\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} = \bar{a}^{ij} - \frac{\bar{I}_4}{3} g^{ij} , \quad (\text{A.58b})$$

$$(\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1} = (1 - \rho) (\bar{I}_1 - 3) \mathcal{F} , \quad (\text{A.58c})$$

$$(\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_4} = \rho (\bar{I}_4 - 1) \mathcal{F} , \quad (\text{A.58d})$$

$$\mathcal{F} = 4 k_1 \exp \left(k_2 \left[(1 - \rho) (\bar{I}_1 - 3)^2 + \rho (\bar{I}_4 - 1)^2 \right] \right) . \quad (\text{A.58e})$$

Là encore, utilisant cette représentation découplée, les dérivées de ce tenseur par rapport à la métrique spatiale conduisent aux définitions des contributions volumiques et

déviatrice isotrope de l'opérateur tangent

$$(\mathbf{c}_{\text{vol}})^{ijkl} = \kappa J [(2J - 1) g^{ij} g^{kl} - (J - 1) (g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk})] , \quad (\text{A.59a})$$

$$(\mathbf{c}_{\text{mat}})^{ijkl} = \frac{2}{3} \mu \left[\frac{\bar{I}_1}{2} (g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk}) + \frac{\bar{I}_1}{3} g^{ij} g^{kl} - (g^{ij} \bar{b}^{kl} + \bar{b}^{ij} g^{kl}) \right]. \quad (\text{A.59b})$$

Enfin, pour la contribution déviatrice anisotrope, nous avons utilisé à la fois la dérivation partielle par rapport à J et à \mathbf{a} et avons obtenu

$$\begin{aligned} (\mathbf{c}_{\text{fib}})^{ijkl} = & (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1\bar{I}_1} (\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} (\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{kl} + (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_4\bar{I}_4} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{kl} \\ & + (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1\bar{I}_4} [(\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{ij} (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{kl} + (\text{dev } \bar{\mathbf{a}})^{ij} (\text{dev } \bar{\mathbf{b}})^{kl}] \\ & - \frac{2}{3} (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1} (g^{ij} \bar{b}^{kl} + \bar{b}^{ij} g^{kl}) - \frac{2}{3} (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_4} (g^{ij} \bar{a}^{kl} + \bar{a}^{ij} g^{kl}) \\ & + \left[\frac{\bar{I}_1}{3} (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1} + \frac{\bar{I}_4}{3} (\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_4} \right] \times \left[(g^{ik} g^{jl} + g^{il} g^{jk}) + \frac{2}{3} g^{ij} g^{kl} \right] \end{aligned} \quad (\text{A.60})$$

avec

$$(\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1\bar{I}_1} = 2 (1 - \rho) \left[1 + 2 k_2 (1 - \rho) (\bar{I}_1 - 3)^2 \right] \mathcal{F} , \quad (\text{A.61a})$$

$$(\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_1\bar{I}_4} = 2 \rho (1 - \rho) (\bar{I}_1 - 3) (\bar{I}_4 - 1) \mathcal{F} , \quad (\text{A.61b})$$

$$(\psi_{\text{fib}})_{,\bar{I}_4\bar{I}_4} = 2 \rho \left[1 + 2 k_2 \rho (\bar{I}_4 - 1)^2 \right] \mathcal{F} . \quad (\text{A.61c})$$

Remarques finales

À partir des expressions données du tenseur des contraintes et de l'opérateur tangent, il est nécessaire de procéder au changement de repère pour avoir une expression covariante suffisamment consistante pour effectuer chaque itération de Newton-Raphson. Enfin, comme il est habituel de travailler avec des éléments isoparamétriques, nous devons récrire ces expressions en terme de coordonnées cartésiennes, i.e. $G_{AB} = \delta_{AB}$ et $g_{ij} = \delta_{ij}$. Ainsi, dans ce qui précède, nous venons de définir tout ce qui est nécessaire à l'implémentation d'une loi de comportement dans un code de calcul commercial comme ANSYS. Cette synthèse n'existait pas, à notre connaissance, dans la littérature et nous a demandé un travail certain que nous souhaitons partager.

B

Publications



Contents lists available at ScienceDirect

Mechanics of Materials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mechmat

An original force–displacement relationship for spherical inclusions in multilayered viscoelastic finite media

Nicolas Mesnier^a, Philippe Tracqui^a, Jacques Ohayon^{a,b,*}

^a Laboratoire TIMC-IMAG, Equipe DynaCell, CNRS UMR 5525, Institut d'Ingénierie de l'Information de Santé, Faculté de Médecine de Grenoble, 38706 La Tronche Cedex, France

^b Engineering School Polytech Savoie, University of Savoie, 73376 Le Bourget du Lac, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 February 2009

Received in revised form 3 November 2009

Keywords:

Living cells
Magnetic tweezers
Multilayer
Biorheology
Elasticity
Viscoelasticity

ABSTRACT

This paper presents original solutions of the force–displacement relationships for a rigid spherical bead embedded in a composite medium made of n -isotropic linearly viscoelastic finite layers. Analytical solutions were provided for both compressible and incompressible elastic and viscoelastic solids, assuming no-slip conditions between the rigid spherical inclusion and its adjacent medium as well as between each layer of the composite medium. Thanks to these general formulas, we investigated the effect of finite size media on the force–bead displacement response and derived the exact relationship linking apparent and intrinsic elastic moduli of the medium. Such theoretical solutions can be interestingly applied to identify layer's heterogeneities and to characterize accurately the mechanical properties of living material like cells when using translational microrheology assays. This point is especially illustrated by modeling animal cell cytoskeleton as a bilayer composite medium probed by magnetic tweezers. Interestingly, our results highlighted the influence of finite cell size effects, while allowing to distinguish viscoelastic properties of deep cell cytoskeleton from those of cellular cortex. Moreover, we established that translational microrheology experiments are well suited to characterize locally the viscoelasticity properties of the layer in contact with the probe as soon as this layer thickness is larger than ten bead diameters.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Microrheology is now established as an important experimental tool for probing mechanical properties of living cells. Indeed it is now widely recognized that cell behavior heavily rely on their mechanical properties and intracellular stress distribution (Ingber, 2006; Wang et al., 2001). Several micromanipulation techniques have been developed during the past 10 years for probing biological materials

(micropipette aspiration (Boudou et al., 2006; Sato et al., 1990), cell poking (Coughlin and Stamenovic, 2003; Goldmann et al., 1998), atomic force microscopy (Dimitriadis et al., 2002; Dulinska et al., 2006), microplates (Caille et al., 2002; Desprat et al., 2005), optical tweezers (Balland et al., 2005; Mills et al., 2004; Kamgoué et al., 2007), optical stretchers (Ananthkrishnan et al., 2006; Wottawah et al., 2005), magnetic tweezers (de Vries et al., 2005; Walter et al., 2006), magnetic twisting cytometry (Lenormand et al., 2004; Ohayon et al., 2004; Ohayon and Tracqui, 2005; Wang and Ingber, 1994) or particle tracking (Lau et al., 2003; Salamon et al., 2006; Tseng et al., 2002)), and appropriated mechanical models need to be designed and refined in order to quantify accurately the mechanical properties of living cells or tissues from the knowledge of their mechanical responses. Indeed, the cell cytoskeleton,

* Corresponding author. Address: Laboratoire TIMC-IMAG, Equipe DynaCell, CNRS UMR 5525, Institut d'Ingénierie de l'Information de Santé, Faculté de Médecine de Grenoble, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel.: +33 456 55 01 24; fax: +33 456 55 00 22.

E-mail addresses: Nicolas.Mesnier@imag.fr (N. Mesnier), Philippe.Tracqui@imag.fr (P. Tracqui), Jacques.Ohayon@imag.fr (J. Ohayon).

composed of actin filaments, intermediate filaments and microtubules, is a heterogeneous network that defines the overall cell stiffness. Different micromanipulations studies on cells, conducted in association with drugs inducing actin or microtubule disassembly, indicate that living cells behave mechanically as multilayered structures for which superficial and deep effects can be identified. This leads to the consideration of a cortical cytoskeleton and a deep cytoskeleton, with different mechanical properties that could be related to actin polymerisation/depolymerisation in the cortical layer and to microtubule polymerisation/depolymerisation in the deep cytoskeleton. Since the cortical layer is composed of a dense network of actin filaments, it is often modeled as a viscoelastic medium with a dominant solid behaviour. On the other hand, the viscous cytoplasm affects more strongly the mechanical properties of the deep cytoskeleton, which is then often modeled as a viscoelastic medium with a dominant fluid behaviour.

Magnetic cytometry experiments were first conducted to estimate adherent cell viscoelasticity from the cell response to the displacement of beads attached onto the cellular membrane (Crick and Hughes, 1950; Ziemann et al., 1994; Bausch et al., 1999; Hosu et al., 2003; Laurent et al., 2003). More recently, de Vries et al. (2005) designed and constructed an original multi-pole magnetic tweezers setup for investigating intracellular mechanical properties. While providing a real technical advance, such experiments may provide accurate estimates of cell mechanical properties only if experimental data analyses are based on reliable mechanical model of the cell response.

Considering the cell as a unique homogeneous isotropic medium, Lin et al. (2005) presented an elegant elastic solution for such translational microrheology experiments, taking into account cell compressibility and finite size. Nevertheless, this solution – used to extract the Young's modulus from the force–displacement measurements – is only valid when cell heterogeneity and viscoelastic effects are neglected. However, it has been reported that cell heterogeneity may be important in several experiments conducted on biomaterials or cells (Lim et al., 2006; Tracqui and Ohayon, 2007; Kamgoué et al., 2007).

In this context, we present original solutions of the force–displacement relationships for a rigid spherical bead embedded in a composite medium made of n -isotropic linearly viscoelastic finite layers. Thus, this study extends the approach of Lin et al. (2005) and provides exact expression of the force resulting from a given imposed translation as a function of the relative size, shear modulus and Poisson's ratio of each layer of the composite medium. We first derived an original solution for purely elastic compressible layers assuming no-slip boundary conditions at the bead–medium interface as well as between consecutive layers, up to a fixed external surface. Then, this analytical elastic solution was successfully extended to viscoelastic n -layer composite medium using the elastic-viscoelastic correspondence principle (Findley et al., 1989).

Interestingly, our results highlight the influence of finite cell size effects. We especially point out the existence of a critical relative thickness value of the first layer in contact with the microbead, above which the infinite monolayer solution of Phan-Thien (1993) remains valid. In addition,

our theoretical solution allows to distinguish viscoelastic properties of the deep cell cytoskeleton from those of the cellular cortex.

2. Idealization of the cell-bead system and related mechanical problem formulation

Fig. 1 illustrates the experiment performed by de Vries et al. (2005) to characterize the mechanical properties of isolated cells. In their experiment, a translational magnetic force is applied on an intracellular spherical bead. Let us first notice that such micromanipulation does not provide directly a quantification of elastic Young's modulus of the probed cellular material (Ohayon et al., 2004; Ohayon and Tracqui, 2005). In the case of a rigid spherical bead, submitted to a known applied force (F) and fully embedded in an infinite isotropic incompressible linear elastic medium, one can estimate the apparent medium stiffness modulus (E_{app}) from the resulting bead translation (d) as (Phan-Thien, 1993):

$$E_{app} = \frac{2F}{S\delta} \quad (1)$$

where $S = 4\pi R_0^2$ is the spherical bead surface, R_0 is the bead radius and $\delta = d/R_0$ is the normalized rigid bead translation. This apparent stiffness modulus differs from the Young's modulus of the layer surrounding the micro-

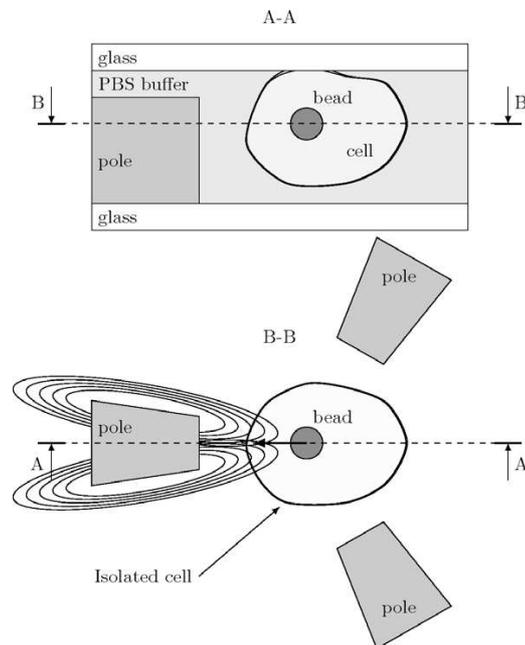


Fig. 1. Schematic picture describing the micromanipulation setup used by de Vries et al. (2005) and supporting our idealized view of the isolated cell-bead system. (A–A) Side view illustrating the cell adhesion on the upper glass surface, which supports the spherical cell geometry we considered in our model. (B–B) Upper view indicating how translational magnetic forces are transmitted to the intracellular bead.

bead, since it may integrated geometrical effects such as medium finite thickness. In this study, we are first looking for the exact mathematical solution defining the relationship between the applied force and the resulting translation of a single spherical rigid bead of radius R_0 embedded in a composite structure made of n isotropic, spherical, concentric and finite compressible elastic layers of radius R_i , Young's modulus $E^{(i)}$ and Poisson's ratio $\nu^{(i)}$, where $i = 1, n$.

For this multilayer medium we will demonstrate that it exists a correcting function Φ which relates the apparent stiffness modulus (E_{app}) to the Young's modulus ($E^{(1)}$) of the layer with thickness $(R_1 - R_0)$ surrounding the bead (Fig. 2) through a relationship of the form:

$$E_{app} = \Phi E^{(1)} \tag{2}$$

The first original contribution of our work is to provide the analytical expression of Φ as a function of the mechanical properties and geometries of the n elastic layers. In addition, this theoretical development has been extended to the case of composite medium made of n viscoelastic concentric layers.

3. Analytical solution for purely elastic n -layer medium

The theory of linear elasticity was used to solve the problem defined above, assuming that each layer behaves as an isotropic linearly elastic medium following the constitutive Hooke's law. Thus, in each layer ($i = 1, n$), the condition for local equilibrium may be expressed in terms of the displacement vector $\mathbf{u}^{(i)}$ as (Landau and Lifshitz, 1959; Green and Zerna, 1968)

$$\nabla \nabla \cdot \mathbf{u}^{(i)} + (1 - 2 \nu^{(i)}) \nabla^2 \mathbf{u}^{(i)} = 0. \tag{3}$$

The following boundary conditions were considered in our study: (i) no-slip condition was assumed at the bead-cell interface (at $r = R_0$), (ii) a small translation $d(t)$ was imposed on the rigid bead, (iii) perfect adhesion was assumed at the interface between each pair of adjacent layers (at $r = R_i, i = 1, n - 1$), and (iv) zero displacements were imposed on the external medium surface ($r = R_n$). Such conditions are expressed respectively as

$$\mathbf{u}^{(1)}(R_0, t) = d(t) (\cos(\theta) \mathbf{e}_r - \sin(\theta) \mathbf{e}_\theta) \tag{4}$$

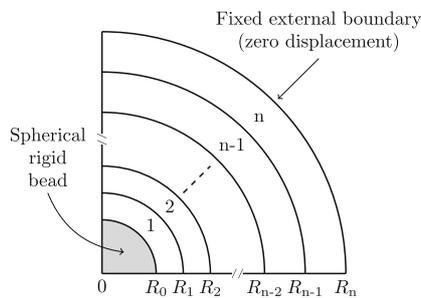


Fig. 2. Schematic representation of the n -layer viscoelastic medium made of successive concentric layers with radius R_i . For symmetry reason, only one fourth of the full geometry was presented.

$$\mathbf{u}^{(i)}(R_i, t) = \mathbf{u}^{(i+1)}(R_i, t), \quad i = 1, n - 1 \tag{5}$$

$$\sigma^{(i)}(R_i, t) \mathbf{e}_r = \sigma^{(i+1)}(R_i, t) \mathbf{e}_r, \quad i = 1, n - 1 \tag{6}$$

$$\mathbf{u}^{(n)}(R_n, t) = 0 \tag{7}$$

where $(\mathbf{e}_r, \mathbf{e}_\theta, \mathbf{e}_\phi)$ and (r, θ, ϕ) respectively denote the spherical unit base vectors and the associated physical coordinates, while t is time. Interestingly, a displacement field solution for Eq. (3), which satisfies the boundary conditions Eqs. (4)–(7), can be obtained using the method of variables separation and looking for a displacement vector solution in each layer $\mathbf{u}^{(i)}$ of the form

$$\mathbf{u}^{(i)}(r, \theta, \phi) = w_r^{(i)} \cos(\theta) \mathbf{e}_r + w_\theta^{(i)} \sin(\theta) \mathbf{e}_\theta \tag{8}$$

where $w_r^{(i)}$ and $w_\theta^{(i)}$ ($i = 1, n$) become the problem unknowns, with $R_{i-1} \leq r \leq R_i$ and $i = 1, n - 1$. For having such solution fields $\mathbf{u}^{(i)}$ satisfying the local equilibrium condition Eq. (3), the unknowns functions were found to be

$$w_r^{(i)}(r) = A_i + \frac{B_i}{r} + C_i r^2 + \frac{D_i}{r^3} \tag{9}$$

$$w_\theta^{(i)}(r) = -A_i - \frac{B_i}{4r} \left(\frac{3 - 4\nu^{(i)}}{1 - \nu^{(i)}} \right) + C_i r^2 \left(\frac{3 - 2\nu^{(i)}}{1 - 4\nu^{(i)}} \right) + \frac{D_i}{2r^3} \tag{10}$$

where the $4n$ coefficients A_i, B_i, C_i and D_i ($i = 1, n$) have been determined using the boundary and continuity conditions Eqs. (4)–(7). Details of this resolution are given in Appendix A.

Taking benefit of our solution of the elasticity problem, the total force applied on the rigid bead F can then be determined by integrating the stresses over the surface of the rigid sphere.

$$\mathbf{F} = - \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \sigma^{(1)}|_{R_0} \mathbf{e}_r R_0^2 \sin(\theta) d\theta d\phi \tag{11}$$

The apparent stiffness was found by carrying out this integration and using the boundary conditions (4)–(7). Then, one gets:

$$E_{app} = \frac{2}{3} \left[\frac{(M_{11} - M_{12})(2M_{23} + M_{24})}{M_{13}M_{24} - M_{14}M_{23}} + \frac{(2M_{13} + M_{14})(M_{22} - M_{21})}{M_{13}M_{24} - M_{14}M_{23}} \right] \tag{12}$$

where M_{ij} ($i, j = 1, 4$) are the components of a global transformation matrix \mathbf{M}_n which may be written as:

$$\mathbf{M}_n = \Pi_n \Pi_{n-1} \dots \Pi_2 \Pi_1 \tag{13}$$

with

$$\Pi_i = \Omega_i \beta_i \chi_i^{-1} \beta_i^{-1} \Omega_i^{-1} \tag{14}$$

where $\chi_i(R_i)$, $\beta_i(\nu^{(i)})$ and $\Omega_i(\mu^{(i)})$ are geometrical, compressibility and continuity matrices depending of the layer radius R_i , Poisson's ratio $\nu^{(i)}$ and shear modulus $\mu^{(i)}$ of the i th layer respectively. The analytic expressions of these matrices are detailed in Appendix A.

We checked the correctness of the theoretical solution we obtained for a bilayer composite medium by comparing the theoretical value $E_{app}(th)$ and the numerically estimated value $E_{app}(fea)$, derived from the numerical solution of the

elasticity problem performed by a 2D-axisymmetric FE analysis (Ansys 11, Canonsburg, PA, USA). Taking a refined enough mesh to insure accuracy of the numerical computations, we found that for all different parameters sets we considered, the relative error $100 \times (E_{app}(fea) - E_{app}(th)) / E_{app}(th)$ is lower than 0.5%.

4. Analytical solution for viscoelastic n-layer medium

4.1. Background: Solution procedure for the viscoelastic problem

In the general case, the constitutive law for a linear viscoelastic material is given through a convolution integral (Fung, 1981; Findley et al., 1989). For the *i*th layer and assuming a motion starting at time $t = 0$, the creep form of this integral is:

$$\epsilon^{(i)}(t) = \int_0^t \mathbf{S}^{(i)}(t - \tau) : \frac{\partial \sigma^{(i)}(\tau)}{\partial \tau} d\tau \tag{15}$$

where $\mathbf{S}^{(i)}(t)$ is the fourth-order creep tensor (Georgievskii, 2007) and “:” denotes the double contracted product. Assuming that each layer is an isotropic medium, the stress-strain relationship may be split into deviatoric and volumetric components such as (Cheng et al., 2005; Xu et al., 2007):

$$\mathbf{S}^{(i)}(t) = \frac{\mathbf{J}}{2\mu^{(i)}(t)} + \frac{\mathbf{K}}{3K^{(i)}(t)} \tag{16}$$

where $\mu^{(i)}(t)$ and $K^{(i)}(t)$ are two creep functions associated with the *i*th layer; $\mathbf{K} = \mathbf{I} \otimes \mathbf{I} / 3$ is the hydrostatic part of the symmetric fourth-order identity tensor \mathbf{I} (with Cartesian components $I_{ijkl} = (\delta_{ik}\delta_{jl} + \delta_{jk}\delta_{il}) / 2$, where δ_{ij} is the Kronecker delta) and $\mathbf{J} = \mathbf{I} - \mathbf{K}$ is its deviatoric part (Cheng et al., 2005; Xu et al., 2007).

In order to derive the viscoelastic solution, we used the elastic-viscoelastic correspondence principle (Findley et al., 1989; Georgievskii, 2007). Briefly, performing the Laplace transformation of the function $\epsilon^{(i)}(t)$ given by Eq. (15), one can derive a complex form of the Hooke’s law as

$$\tilde{\epsilon}^{(i)} = \tilde{\mathbf{S}}^{(i)} : \tilde{\sigma}^{(i)} \tag{17}$$

with

$$\tilde{\mathbf{S}}^{(i)} = \frac{\mathbf{J}}{2\tilde{\mu}^{(i)}} + \frac{\mathbf{K}}{3\tilde{K}^{(i)}} \tag{18}$$

where $\tilde{\mathbf{S}}^{(i)}(s) = s \mathcal{L}\{\mathbf{S}^{(i)}(t)\}$ is the Laplace–Carson transform of the fourth-order creep function of the *i*th layer; $\tilde{\mu}^{(i)}$ and $\tilde{K}^{(i)}$ are the Laplace–Carson operators of the viscoelastic material parameters (Findley et al., 1989; Cheng et al., 2005; Georgievskii, 2007; Xu et al., 2007). Then, based on the similarity between elastic and viscoelastic systems of equations to be solved in both cases, the correspondence principle allows – knowing the elastic solution of the associated system – to derive the viscoelastic one by replacing all the elastic material moduli by their corresponding Laplace–Carson operators. As a result, the viscoelastic solution is first given in the complex space and needs then to be expressed in the time space using the in-

verse Laplace transform (Findley et al., 1989; Georgievskii, 2007).

4.2. Solution of the viscoelastic problem

The viscoelastic solution was obtained by assuming that the viscoelastic behaviour of each layer *i* may be described by a combination of two Kelvin models acting in series (Findley et al., 1989; Flügge, 1967).

According to this viscoelastic model (Fig. 3), the Laplace transform of the linear constitutive equation of the *i*th layer yields

$$\left(\sum_{m=0}^1 \mathbf{P}_m^{(i)} s^m \right) : \tilde{\sigma}^{(i)} = \left(\sum_{n=0}^2 \mathbf{Q}_n^{(i)} s^n \right) : \tilde{\epsilon}^{(i)} \tag{19}$$

where $\mathbf{P}_m^{(i)}$ and $\mathbf{Q}_n^{(i)}$ are the fourth-order tensors describing the viscoelastic behaviour of each layer. These tensors are defined by

$$\mathbf{P}_0^{(i)} = (\mu_1^{(i)} + \mu_2^{(i)}) \mathbf{J} + \mathbf{K} \tag{20}$$

$$\mathbf{P}_1^{(i)} = (\eta_1^{(i)} + \eta_2^{(i)}) \mathbf{J} \tag{21}$$

$$\mathbf{Q}_0^{(i)} = 2(\mu_1^{(i)} \mu_2^{(i)}) \mathbf{J} + 3K^{(i)} \mathbf{K} \tag{22}$$

$$\mathbf{Q}_1^{(i)} = 2(\mu_1^{(i)} \eta_2^{(i)} + \mu_2^{(i)} \eta_1^{(i)}) \mathbf{J} \tag{23}$$

$$\mathbf{Q}_2^{(i)} = 2(\eta_1^{(i)} \eta_2^{(i)}) \mathbf{J} \tag{24}$$

where $\mu_j^{(i)}$ and $\eta_j^{(i)}$ ($j = 1, 2$) are respectively the shear stress modulus and damping viscosity, while $K^{(i)}$ stands for the bulk modulus of the *i*th layer. Then, by substituting in relation Eq. (19) all tensors by their expressions defined in Eqs. (20)–(24), and rewriting the equation in the form of Eq. (18), it becomes straightforward to identify, thanks to the elastic-viscoelastic correspondence principle, the Laplace–Carson transform of the shear modulus as

$$\tilde{\mu}^{(i)} = \frac{\mu_1^{(i)} \mu_2^{(i)} + (\mu_1^{(i)} \eta_2^{(i)} + \mu_2^{(i)} \eta_1^{(i)}) s + (\eta_1^{(i)} \eta_2^{(i)}) s^2}{\mu_1^{(i)} + \mu_2^{(i)} + (\eta_1^{(i)} + \eta_2^{(i)}) s} \tag{25}$$

Since we assumed that viscoelasticity only affects the deviatoric part of the tensors, i.e. $\tilde{K}^{(i)} = K^{(i)}$, one can directly obtain the Laplace–Carson transform of the Young’s modulus and Poisson’s ratio using the classical relations (Findley et al., 1989)

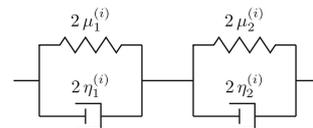


Fig. 3. Viscoelastic model template used in our study to describe mechanical properties of each layer. Notice that by setting $\eta_j^{(i)} = 0$, one obtains a three-parameter solid model, while $\mu_1^{(i)} = 0$ corresponds to a three-parameter fluid model (Flügge, 1967).

260

N. Mesnier et al. / Mechanics of Materials 42 (2010) 256–265

$$\tilde{E}^{(i)} = \frac{9K^{(i)}\tilde{\mu}^{(i)}}{3K^{(i)} + \tilde{\mu}^{(i)}}, \quad \tilde{\nu}^{(i)} = \frac{3K^{(i)} - 2\tilde{\mu}^{(i)}}{6K^{(i)} + 2\tilde{\mu}^{(i)}}. \quad (26)$$

Then, Eq. (12) allows us to derive the apparent elastic complex modulus $\tilde{E}_{app}(s)$ from the Laplace–Carson transform $\tilde{\mathbf{M}}_n(s)$ of the global transformation matrix \mathbf{M}_n given in Eq. (13). Finally, with consideration of Eq. (1), the viscoelastic response for our problem was obtained by taking the inverse Laplace transform of the equation

$$\tilde{F} = \tilde{S}\tilde{E}_{app}\tilde{\delta}/2. \quad (27)$$

The normalized displacement history function $\delta(t)$ resulting from the input force history function $F(t)$ is then given by

$$\delta(t) = \frac{2}{S} \times \mathcal{L}^{-1}\{(\tilde{E}_{app})^{-1} \times \mathcal{L}\{F(t)\}\}. \quad (28)$$

In the same way, using the inverse Laplace–Carson transform leads to the two time-dependent viscoelastic functions $E^{(i)}(t)$ and $\nu^{(i)}(t)$. The inverse Laplace transform was computed using a numerical Laplace transform inversion (NLTI) algorithm (Gaver–Stehfest algorithm, Stehfest (1970)), which is described in Appendix B.

5. Application of our solutions to mono and bilayer composite media

In the following section, we will exemplify the use of our theoretical solution for the characterization of the mechanical properties of cells probed by intracellular microrheology experiments. Identification of cell mechanical properties will be conducted by assuming that the cell behaves, first as a monolayer and second, as a bilayer medium.

5.1. The cell as a monolayer medium

5.1.1. Elastic solution

The global transformation matrix for an elastic monolayer media ($n = 1, E^{(1)} = E$ and $\nu^{(1)} = \nu$) is, according to Eq. (13), $\mathbf{M}_1 = \mathbf{\Pi}_1$. Using Eq. (12), we recover in this case the mathematical solution previously derived by Lin et al. (2005), namely

$$E_{app} = \Phi(q, \nu) E \quad (29)$$

where $\Phi(q, \nu)$ is the correcting function to apply to the real Young’s modulus E in order to take into account the influence of medium finite size and compressibility. This correcting function, which depends on a geometrical factor through the normalized radius $q = R_1/R_0$, may be written as

$$\Phi = \frac{24(1-\nu)(2-3\nu)(1+\nu)^{-1}(q^5+q^4+q^3+q^2+q)}{5q(1+q-q^2-q^3)+4(2-3\nu)(5-6\nu)(q^5-1)} \quad (30)$$

from which several particular solutions can be derived:

- (i) for infinite compressible medium, Φ tends to

$$\Phi(q \rightarrow \infty) = \frac{6(1-\nu)}{(1+\nu)(5-6\nu)} \quad (31)$$

- (ii) for finite incompressible medium, Φ is equal to

$$\Phi(\nu \rightarrow 1/2) = \frac{4(q^5+q^4+q^3+q^2+q)}{(4q^2+7q+4)(q-1)^3} \quad (32)$$

- (iii) for infinite incompressible medium, Φ tends, as expected, to

$$\Phi(q \rightarrow \infty, \nu \rightarrow 1/2) = 1 \quad (33)$$

Taking benefit of this analytical solution, we originally investigated the influence of compressibility and finite size layer on the medium elastic response.

5.1.2. Influence of compressibility and finite size

To analyse the compressibility and finite size effects on the Young’s modulus estimation, we computed the amplitude of the correcting function $\Phi(q, \nu)$ as a function of Poisson’s ratio ν and normalized radius $q = R_1/R_0$.

We found that the relative error $\Delta E = (E_{app} - E)/E = (\Phi - 1) * 100\%$ made on the real Young’s modulus E becomes lower than approximately 10% as soon as the monolayer external radius is approximately twenty times higher than the rigid bead radius (Fig. 4). In other words, the compressibility and finite size effects could be neglected when the relative thickness q is larger than 20.

5.1.3. Viscoelastic solution

To exemplify the cellular viscoelastic response, we considered the data of de Vries et al. (2005). In their experimental work, they performed original three-pole magnetic tweezers experiments on cells, using magnetic bead of 1.05 μm diameter submitted to force step of magnitude $F_0 = 60\text{pN}$. Among possible models of cell medium (Lim et al., 2006), we considered an incompressible three-parameter fluid monolayer model which corresponds to $\mu_1 = 0$ in Fig. 3. Then, using an optimization procedure (nonlinear Levenberg–Marquardt algorithm, Levenberg

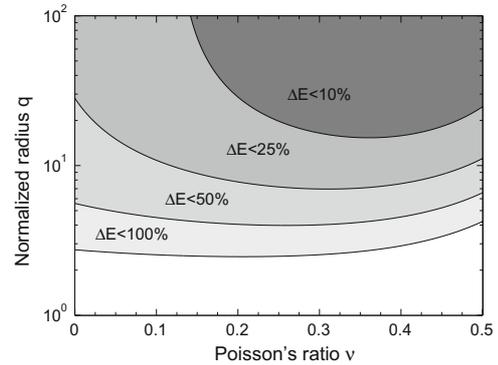


Fig. 4. Influence of monolayer thickness and compressibility on the estimation error made when approximating the intrinsic Young’s modulus E by the apparent Young’s modulus E_{app} . Relative error is computed as $\Delta E = (E_{app} - E)/E = (\Phi - 1) * 100\%$.

(1944) and Marquardt (1963)), we identified the optimum solution set of viscoelastic constants that fits accurately de Vries et al. (2005) experimental data (Fig. 5). Such identification was performed for increasing values of normalized inner radii q_1 , taken in the range [3–100].

We successfully validated our transformation matrix method by considering the simple case of an incompressible infinite monolayer. Indeed, the numerical solution obtained for infinite medium (i.e. $q > 30$) agrees (relative error less than 1%) with the viscoelastic response ($q \rightarrow \infty$, marked \diamond material parameters in Fig. 5). Formally, we have

$$d(t) = \frac{F_0}{6\pi R_0} \left[\frac{t}{\eta_1} + \frac{1}{\mu_2} (1 - \exp(-\frac{\mu_2 t}{\eta_2})) \right] H(t) \quad (34)$$

where we assumed the input force signal to be a step force distribution of magnitude F_0 ($F(t) = F_0 H(t)$ with $H(t)$ the Heaviside step function).

Originally, our results highlight the influence of the finite cell size on the quantification of the viscoelastic parameters ($q = 5$ corresponding to a cellular radius of $R_1 = 2.62 \mu\text{m}$, Fig. 5). In such a case, considering the cell as an infinite medium may bias the identified values of viscoelastic constants up to a factor 1.5.

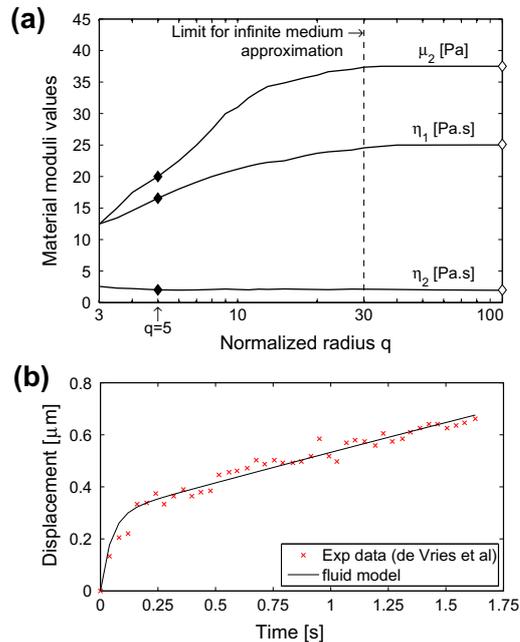


Fig. 5. (a) Cell viscoelastic parameters found when fitting the experimental measurements of the translational magnetic tweezers on living cells of de Vries et al. (2005) by an incompressible three-parameter fluid monolayer model. The marked \diamond material parameters values correspond to the exact viscoelastic solution obtained for the limit $q \rightarrow \infty$. (b) Comparison between the experimental data of de Vries et al. (2005) and the exact solution we obtained when assuming a normalized cellular radius of $q = 5$ and when considering the material parameters values indicated by label (\blacklozenge) in Fig. 5a.

5.2. The cell as a bilayer medium

5.2.1. Elastic solution

For an elastic bilayer medium ($n = 2$), the global transformation matrix, according to Eq. (13), takes the form $\mathbf{M}_2 = \mathbf{\Pi}_2 \mathbf{\Pi}_1$. As presented for the monolayer case studied previously (Eq. (29)), we express the analytical elastic solution in terms of the correcting function to be applied to the Young's modulus of the first layer $E^{(1)}$,

$$E_{\text{app}} = \Phi(q_i, \nu^{(i)}, \beta_2) E^{(1)} \quad (35)$$

where the correcting function Φ depends on the two normalized radii $q_i = R_i/R_0$ ($i = 1, 2$), the Poisson's ratio $\nu^{(i)}$ ($i = 1, 2$) and the shear moduli ratio $\beta_2 = \mu^{(2)}/\mu^{(1)}$. Interestingly, a simple analytical force–displacement relationship was obtained when the two layers are incompressible ($\nu^{(1)} = \nu^{(2)} = 0.5$) and when the external radius R_2 tends to infinity ($q_2 \rightarrow \infty$), i.e.

$$F = \frac{1}{2} S E^{(1)} \Phi \delta \quad (36)$$

where the correcting function Φ reads:

$$\Phi = \frac{4(q_1^6 - q_1)\beta_2^2 + (6q_1^6 + 4q_1)\beta_2}{f_1(q_1)\beta_2^2 + f_2(q_1)\beta_2 + 6q_1^3 + 4} \quad (37)$$

The functions f_i , describing the influence of the inner layer size effects onto the apparent Young's modulus, take the form

$$f_1(q_1) = 4q_1^6 - 9q_1^5 + 10q_1^3 - 9q_1 + 4 \quad (38a)$$

$$f_2(q_1) = 6q_1^6 + 3q_1^5 - 10q_1^3 + 9q_1 - 8. \quad (38b)$$

Notice that, when the two layers have similar mechanical properties ($\beta_2 = 1$), the function Φ in Eq. (37) reduces to 1. This simplified solution was used to investigate the influence of the shear moduli ratio β_2 and the normalized finite size q_1 of the inner layer on the mechanical response of an incompressible bilayer elastic medium.

The correcting function appears to be very sensitive to both geometrical and rheological cellular parameters (Fig. 6). For an external cellular cortex much stiffer than the internal layer (e.g., if $\beta_2 \geq 10$), and for small bead radii, the error made when considering the apparent stiffness as the intrinsic stiffness of the first layer is lower than 25% if $10 < q_1 < 20$ and lower or equal to 10% if $q_1 > 20$ (points A and B, Fig. 6). However, if the external cellular medium is much softer than the internal layer (e.g., if $\beta_2 < 10^{-1}$), then beads with smaller radius are needed to reach similar acceptable error amplitude, but with enlarged sensitivity to the bead radius, i.e. $30 < q_1 < 100$ for $25\% > \Delta E > 10\%$.

5.2.2. Viscoelastic solution

In agreement with proposed rheological models of cells behaviour (Lim et al., 2006), we considered the solution obtained for a viscoelastic bilayer medium by assuming that the inner layer behaves as a three-parameter fluid model, while the external layer responds as a three-parameter solid model. We again gave special consideration to the experiment of de Vries et al. (2005) where bead diam-

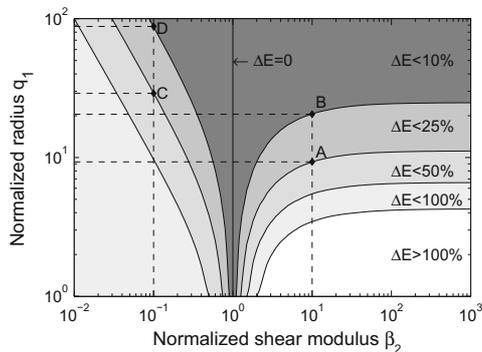


Fig. 6. Influence of the normalized internal layer thickness q_1 and of the relative shear modulus ratio β_2 of the two layers on the relative error made when approximating the intrinsic Young's modulus $E^{(1)}$ of the first layer by the apparent Young's modulus E_{app} . The indicated relative error was computed as $\Delta E = (E_{app} - E)/E = (\phi - 1) \times 100\%$.

eters were close to $1.05 \mu\text{m}$. The cell geometry was approximated by a spherical shape of external radius equal to $2.62 \mu\text{m}$ and a cellular cortex thickness of $0.3 \mu\text{m}$ (i.e. $q_1 = 5$ and $q_2 = 5.57$).

Notice that two sets of experimental results performed on the same biological sample but with distinct bead sizes – one with small bead radius ($q_1 > 10$) and the other with large beads ($q_1 < 10$) – are necessary to extract accurately the material moduli of the two cellular layers. Unfortunately, we did not find in the literature such sets of experimental results. Therefore, in addition to the experimental results of de Vries et al. (2005), we followed recent conclusions of Wei et al. (2008) reporting a time-dependent Young's modulus of the cellular cortex $E^{(2)}(t)$ that is higher than that of the deep cytoskeleton $E^{(1)}(t)$. Thus, we imposed as viscoelastic moduli for the cellular cortex $\mu_1^{(2)} = 360 \text{ Pa}$, $\mu_2^{(2)} = 420 \text{ Pa}$ and $\eta_2^{(2)} = 48 \text{ Pa} \cdot \text{s}$. We furthermore considered that the cellular cortex thickness is $0.3 \mu\text{m}$. Then, an optimization procedure was used to identify the material moduli of the inner layer cytoskeleton layer, taking initial values q_1 in the range [3–100]. Fig. 7 presents the best viscoelastic moduli we found when characterizing the deep cytoskeleton.

Interestingly, these results clearly emphasize the importance of distinguishing deep cytoskeleton from cellular cortex and highlight the influence of the finite cell size. Indeed, in such case, the results given in Fig. 7 show that the amplitude of the correcting factor is crucial, (up to a factor 2 particularly for the rheological constant $\eta_2^{(1)}$). Notice that such results appear to be different from those obtained when the cell was modeled as a monolayer (compare $q = 5$ in Fig. 5 and $q_1 = 5$ on Fig. 7). Considering the cell as a monolayer instead of a bilayer may bias the value of the inner layer viscoelastic constants up to 50%.

6. Conclusion

The main purpose of this study was to provide original solutions of the force–displacement problem arising when probing a composite medium made of n -isotropic linearly

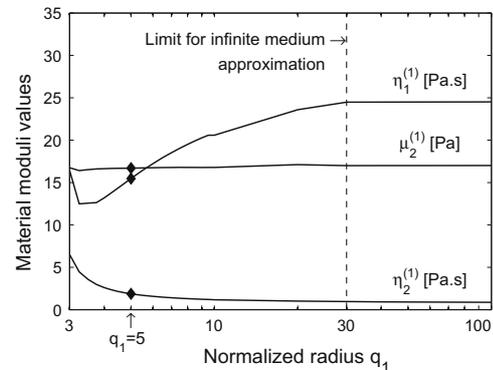


Fig. 7. Viscoelastic parameters identified for the cell inner layer from the experimental measurements of de Vries et al. (2005). The cell was considered as a bilayer medium, with a cellular cortex of thickness $0.3 \mu\text{m}$. The inner layer is modeled as an incompressible three-parameter fluid, while the cortical one is assumed to behave as an incompressible three-parameter solid. The marked values (\blacklozenge) of the material parameters correspond to the exact solution we obtained for a normalized inner radius $q_1 = 5$.

elastic or viscoelastic finite layers with a rigid spherical bead in it. Our solutions may be computed rather easily and could notably improve the quantification of cell mechanical properties from experimental force–displacement measurements obtained in micromanipulation assays (de Vries et al., 2005; Wei et al., 2008). In this context, we also provided here an original method to characterize the viscoelastic properties of multilayered media from experimental data by using the elastic–viscoelastic correspondence principle (Findley et al., 1989). Our study was restricted here to the coupling of three-parameter solid and fluid models, which are often used to describe the viscoelastic response of adherent cells (Bausch et al., 1999; Hosu et al., 2003; Laurent et al., 2003; de Vries et al., 2005). However, the same approach could be extended to other viscoelastic models, thus providing a rather general framework which may help to quantify more accurately the mechanical properties of cells probed by translational magnetic tweezer technique. In addition, this study could help designing new experimental protocols when using intracellular translational magnetic tweezers experiments performed either under static or dynamic modes.

Nevertheless, several limitations deserve to be pointed out at this stage in our work. First, we restricted our study to the small strain domain, i.e. to small bead displacements. Second, our analytical solutions are given under the assumption of perfect adhesion between the inner rigid bead and the first layer. Finally, the zero-displacement of the external layer is another assumption which may be only partly fulfilled for adherent cells.

6.0.3. Biological implications

By a precise analysis of the influence of geometrical constraint on the mechanical response, our results could

have several biological implications. Indeed, such accuracy is of special interest in experimental studies focusing on the role played by cell mechanical properties in the control of cellular processes. Notably, we found that finite size effects do not significantly influence the identification of the shear modulus of the layer in contact with the bead (inner layer) as soon as its thickness is larger than 10 bead diameters. More globally, the results presented here may provide a theoretical basis for probing, through controlled bead translation, the intracellular microrheology and particularly the cortex or other layers such as adhesion layers or extracellular matrix layer. Such quantification of cells viscoelastic properties could be used to investigate the cellular structural changes induced by stimulating or damaging agents (Trepap et al., 2004), as well as by endogenous cytoskeleton remodeling (An et al., 2006).

Acknowledgments

We acknowledge Dr. Simon Le Floc'h for useful discussions.

Appendix A. Matrix formulation

A.1. Solution of the elastic problem

In spherical coordinates, the elastic solution for the displacement is given by Eqs. (9) and (10). Using elastic properties, it comes for the stresses

$$\sigma_{rr}^{(i)} = \mu^{(i)} \left[\frac{B_i}{r} \left(\frac{2 - \nu^{(i)}}{1 - \nu^{(i)}} \right) - 4C_i r^2 \left(\frac{1 + \nu^{(i)}}{1 - 4\nu^{(i)}} \right) - 6 \frac{D_i}{r^3} \right] \frac{\cos(\theta)}{r} \quad (39a)$$

$$\sigma_{r\theta}^{(i)} = \mu^{(i)} \left[\frac{B_i}{2r} \left(\frac{1 - 2\nu^{(i)}}{1 - \nu^{(i)}} \right) - 2C_i r^2 \left(\frac{1 + \nu^{(i)}}{1 - 4\nu^{(i)}} \right) - 3 \frac{D_i}{r^3} \right] \frac{\sin(\theta)}{r} \quad (39b)$$

$$\sigma_{\theta\theta}^{(i)} = \mu^{(i)} \left[\frac{B_i}{4r} \left(\frac{1 - 2\nu^{(i)}}{1 - \nu^{(i)}} \right) - 8C_i r^2 \left(\frac{1 + \nu^{(i)}}{1 - 4\nu^{(i)}} \right) + 3 \frac{D_i}{r^3} \right] \frac{\cos(\theta)}{r} \quad (39c)$$

A.2. Expression of the coefficients A_i, B_i, C_i and D_i

While writing the elastic solution in the form

$$w_r^{(i)}(r, \theta) = \frac{u_r^{(i)}(r, \theta)}{\cos(\theta)} \quad \text{and} \quad w_\theta^{(i)}(r, \theta) = \frac{u_\theta^{(i)}(r, \theta)}{\sin(\theta)}$$

$$s_{rr}^{(i)}(r, \theta) = \frac{r \sigma_{rr}^{(i)}(r, \theta)}{\cos(\theta)} \quad \text{and} \quad s_{r\theta}^{(i)}(r, \theta) = \frac{r \sigma_{r\theta}^{(i)}(r, \theta)}{\sin(\theta)}$$

it comes for the boundary conditions at the bead-cell interface and on the external radius expressed in Eqs. (4) and (7), the form

$$w_r^{(1)}(R_0, \theta) = d \quad \text{and} \quad w_r^{(n)}(R_n, \theta) = 0 \quad (41a)$$

$$w_\theta^{(1)}(R_0, \theta) = -d \quad \text{and} \quad w_\theta^{(n)}(R_n, \theta) = 0 \quad (41b)$$

$$s_{rr}^{(1)}(R_0, \theta) = k_1 \quad \text{and} \quad s_{rr}^{(n)}(R_n, \theta) = k_3 \quad (41c)$$

$$s_{r\theta}^{(1)}(R_0, \theta) = k_2 \quad \text{and} \quad s_{r\theta}^{(n)}(R_n, \theta) = k_4 \quad (41d)$$

Let us build the boundary conditions vectors $\mathbf{c}_0 = [d, -d, k_1, k_2]^T$ for boundary at the bead-cell interface and $\mathbf{c}_n = [0, 0, k_3, k_4]^T$ for them on the external surface in which k_i are four unknown functions explicitly linked to stress values. Using the continuity conditions between each layer expressed in Eqs. (5) and (6), one can build the linear system

$$\mathbf{c}_0 = \Omega_1 \beta_1 \chi_0 \mathbf{a}_1 \quad (42a)$$

$$\Omega_{i+1} \beta_{i+1} \chi_i \mathbf{a}_{i+1} = \Omega_i \beta_i \chi_i \mathbf{a}_i \quad i = 1, \dots, n-1 \quad (42b)$$

$$\mathbf{c}_n = \Omega_n \beta_n \chi_n \mathbf{a}_n \quad (42c)$$

where $\mathbf{a}_i = [A_i, B_i, C_i, D_i]^T$ is the coefficient vector of the i th layer, $\Omega_i(\mu^{(i)})$ is a 4×4 matrix, function of the shear moduli of the i th layer,

$$\Omega_i = \text{diag}(1, 1, \mu^{(i)}, \mu^{(i)}) \quad (43)$$

$\beta_i(\nu^{(i)})$ a 4×4 matrix, function of the i th layer Poisson's ratio

$$\beta_i = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -1 & -\frac{3-4\nu^{(i)}}{4(1-\nu^{(i)})} & \frac{3-2\nu^{(i)}}{1-4\nu^{(i)}} & \frac{1}{2} \\ 0 & \frac{2-\nu^{(i)}}{\nu^{(i)}-1} & \frac{4(1+\nu^{(i)})}{1-4\nu^{(i)}} & -6 \\ 0 & \frac{2\nu^{(i)}-1}{2(\nu^{(i)}-1)} & \frac{2(1+\nu^{(i)})}{1-4\nu^{(i)}} & -3 \end{bmatrix} \quad (44)$$

and $\chi_i(R_i)$ a 4×4 matrix function of the i th layer external radius.

$$\chi_i = \text{diag}(1, R_i^{-1}, R_i^2, R_i^{-3}) \quad (45)$$

To simplify the continuity condition between each layer, we build the step matrix Γ_i linking the coefficient vector \mathbf{a}_i of the i th layer and \mathbf{a}_{i+1} of the $(i+1)$ th layer, such that

$$\mathbf{a}_{i+1} = \Gamma_i \mathbf{a}_i \quad (46)$$

with $\Gamma_i = \chi_i^{-1} \beta_{i+1}^{-1} \Omega_{i+1}^{-1} \Omega_i \beta_i \chi_i$. This formulation allows the determination of all coefficient vectors. Finally, we build the global transformation matrix \mathbf{M}_n so as to solve the linear system $\mathbf{c}_n = \mathbf{M}_n \mathbf{c}_0$. This matrix takes the form

$$\mathbf{M}_n = \Pi_n \Pi_{n-1}, \dots, \Pi_2 \Pi_1 \quad (47)$$

where Π_i describes the i th layer behavior and is defined as

$$\Pi_i = \Omega_i \beta_i \chi_i \chi_{i-1}^{-1} \beta_{i-1}^{-1} \Omega_{i-1}^{-1}. \quad (48)$$

A.3. Force–displacement relationship

The applied force F on the rigid bead is determined by integrating the stresses over the surface of the rigid sphere. Carrying out this integration yields to the following relationship between the applied external force F and the small bead translation d which is implicitly include in the expression of the constant B_1 .

$$F = 4\pi \mu^{(1)} B_1 \quad (49)$$

Notice that we only need one coefficient B_1 which could be determined from the previous linear system. It takes the form

$$B_1 = \frac{R_0}{3\mu^{(1)}} (2k_2 - k_1) \quad (50)$$

where the constants k_1 and k_2 are explicit functions of the global transformation matrix components M_{ij} ($i, j = 1, 4$)

$$k_1 = d \left[\frac{M_{14} (M_{21} - M_{22}) - M_{24} (M_{11} - M_{12})}{M_{13} M_{24} - M_{14} M_{23}} \right] \quad (51a)$$

$$k_2 = d \left[\frac{-M_{13} (M_{21} - M_{22}) + M_{23} (M_{11} - M_{12})}{M_{13} M_{24} - M_{14} M_{23}} \right] \quad (51b)$$

Finally, the substitution of constants k_1 and k_2 in the force-displacement relationship gives Eq. (12).

Appendix B. The Gaver-Stehfest algorithm for NLTI

Given a Laplace transform $\bar{f}(s)$ of an original time space function $f(t)$ ($t > 0$), the function $f(t)$ can be approximated by the product of the reciprocal of time by a finite linear combination of the transform values where the Laplace variable is replaced by α_k/t :

$$f(t) = \frac{1}{t} \sum_{k=1}^{2n_g} \omega_k \bar{f}\left(\frac{\alpha_k}{t}\right) \quad (52)$$

We used 8 Gaver functionals ($n_g = 8$) in this inversion formula with $2n_g$ the number of terms used in the Salzer summation to accelerate convergence (Valko and Abate, 2004). The nodes $\alpha_k = k \ln(2)$ and the weights $\omega_k = \zeta_k \ln(2)$ are real numbers which only depend on n_g . The ζ_k coefficients are given by Abate and Whitt (2006) in the form

$$\zeta_k = (-1)^{k+n_g} * \sum_{j=\lfloor \frac{k+1}{2} \rfloor}^{\min(k, 2n_g)} \frac{j^{n_g} (2j)!}{(j)!(n_g - j)!(k - j)!(2j - k)!} \quad (53)$$

with $\lfloor z \rfloor$ being the greatest integer less than or equal to z . Notice that this numerical method remains robust even when considering purely incompressible layers (i.e. $\nu^{(i)} = 1/2$).

References

- Abate, J., Whitt, W., 2006. A unified framework for numerically inverting laplace transforms. *linforms J. Comput.* 18 (4), 408.
- An, S., Fabry, B., Trepast, X., Wang, N., Fredberg, J., 2006. Do biophysical properties of the airway smooth muscle in culture predict airway hyperresponsiveness? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 35 (1), 55–64.
- Ananthakrishnan, R., Guck, J., Wottawah, F., Schinkinger, S., Lincoln, B., Romeyke, M., Moon, T., Käs, J., 2006. Quantifying the contribution of actin networks to the elastic strength of fibroblasts. *J. Theor. Biol.* 242 (2), 502–516.
- Balland, M., Richert, A., Gallet, F., 2005. The dissipative contribution of myosin II in the cytoskeleton dynamics of myoblasts. *Eur. Biophys. J.* 34 (3), 255–261.
- Bausch, A.R., Möller, W., Sackmann, E., 1999. Measurement of local viscoelasticity and forces in living cells by magnetic tweezers. *Biophys. J.* 76 (1 Pt 1), 573–579.
- Boudou, T., Ohayon, J., Armtz, Y., Finet, G., Picart, C., Tracqui, P., 2006. An extended modeling of the micropipette aspiration experiment for the characterization of the young's modulus and poisson's ratio of adherent thin biological samples: numerical and experimental studies. *J. Biomech.* 39 (9), 1677–1685.
- Caille, N., Thoumine, O., Tardy, Y., Meister, J.-J., 2002. Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells. *J. Biomech.* 35 (2), 177–187.
- Cheng, L., Xia, X., Scriven, L., Gerberich, W., 2005. Spherical-tip indentation of viscoelastic material. *Mechan. Mater.* 37 (1), 213–226.
- Coughlin, M., Stamenovic, D., 2003. A prestressed cable network model of the adherent cell cytoskeleton. *Biophys. J.* 84 (2), 1328–1336.
- Crick, F., Hughes, A., 1950. The physical properties of cytoplasm. *Exper. Cell Res.* 1, 37–80.
- de Vries, A.H.B., Krenn, B.E., van Driel, R., Kanger, J.S., 2005. Micro magnetic tweezers for nanomanipulation inside live cells. *Biophys. J.* 88 (3), 2137–2144.
- Desprat, N., Richert, A., Simeon, J., Asnacios, A., 2005. Creep function of a single living cell. *Biophys. J.* 88 (3), 2224–2233.
- Dimitriadis, E.K., Horkay, F., Maresca, J., Kachar, B., Chadwick, R.S., 2002. Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope. *Biophys. J.* 82 (5), 2798–2810.
- Dulinska, I., Targosz, M., Strojny, W., Lekka, M., Czuba, P., Balwierz, W., Szymanski, M., 2006. Stiffness of normal and pathological erythrocytes studied by means of atomic force microscopy. *J. Biochem. Biophys. Meth.* 66 (1–3), 1–11.
- Findley, W., Lai, J., Onaran, K., 1989. *Creep and Relaxation of Nonlinear Viscoelastic Materials: With an Introduction to Linear Viscoelasticity*. Courier Dover Publications.
- Flügge, W., 1967. *Viscoelasticity*. Blaisdell Publishing Company.
- Fung, Y., 1981. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, first ed. Springer-Verlag, New York, USA.
- Georgievskii, D., 2007. Methods of investigation of boundary value problems in viscoelasticity theory. *Russ. J. Mathe. Phys.* 14 (3), 262–274.
- Goldmann, W., Galneder, R., Ludwig, M., Kromm, A., Ezzell, R., 1998. Differences in f9 and 5.51 cell elasticity determined by cell poking and atomic force microscopy. *FEBS Lett.* 424 (3), 139–142.
- Green, A.E., Zerna, W., 1968. *Theoretical Elasticity*, second ed. Clarendon Press.
- Hosu, B.G., Jakab, K., Bánki, P., Tóth, F.I., Forgacs, G., 2003. Magnetic tweezers for intracellular applications. *Rev. Sci. Instrum.* 74 (9), 4158–4163.
- Ingber, D.E., 2006. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB J.* 20 (7), 811–827.
- Kamgoué, A., Ohayon, J., Tracqui, P., 2007. Estimation of cell young's modulus of adherent cells probed by optical and magnetic tweezers: influence of cell thickness and bead immersion. *J. Biomechan. Eng.* 129, 523.
- Landau, L.D., Lifshitz, E.M., 1959. *Theory of Elasticity*. Pergamon Press.
- Lau, A.W.C., Hoffman, B.D., Davies, A., Crocker, J.C., Lubensky, T.C., 2003. Microrheology, stress fluctuations, and active behavior of living cells. *Phys. Rev. Lett.* 91 (19), 198101.
- Laurent, V., Fodil, R., Cañadas, P., Féréol, S., Louis, B., Planus, E., Isabey, D., 2003. Partitioning of cortical and deep cytoskeleton responses from transient magnetic bead twisting. *Ann. Biomed. Eng.* 31 (10), 1263–1278.
- Lenormand, G., Millet, E., Fabry, B., Butler, J.P., Fredberg, J.J., 2004. Linearity and time-scale invariance of the creep function in living cells. *J. R. Soc. Interf.* 1 (1), 91–97.
- Levenberg, K., 1944. A method for the solution of certain nonlinear problems in least squares. *Quart. Appl. Math.* 2 (2), 164–168.
- Lim, C.T., Zhou, E.H., Quek, S.T., 2006. Mechanical models for living cells – a review. *J. Biomech.* 39 (2), 195–216.
- Lin, D.C., Langrana, N.A., Yurke, B., 2005. Force-displacement relationships for spherical inclusions in finite elastic media. *J. Appl. Phys.* 97, 4.
- Marquardt, D., 1963. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J. Soc. Indus. Appl. Mathe.* 11 (2), 431–441.
- Mills, J.P., Qie, L., Dao, M., Lim, C.T., Suresh, S., 2004. Nonlinear elastic and viscoelastic deformation of the human red blood cell with optical tweezers. *Mech. Chem. Biosyst.* 1 (3), 169–180.
- Ohayon, J., Tracqui, P., 2005. Computation of adherent cell elasticity for critical cell-bead geometry in magnetic twisting experiments. *Ann. Biomed. Eng.* 33 (2), 131–141.
- Ohayon, J., Tracqui, P., Fodil, R., Féréol, S., Laurent, V.M., Planus, E., Isabey, D., 2004. Analysis of nonlinear responses of adherent epithelial cells probed by magnetic bead twisting: a finite element model based on a homogenization approach. *J. Biomech. Eng.* 126 (6), 685–698.
- Phan-Thien, N., 1993. Rigid spherical inclusion: the multipole expansion. *J. Elast.* 32 (3), 243–252.
- Salamon, P., Fernández-García, D., Gómez-Hernández, J.J., 2006. A review and numerical assessment of the random walk particle tracking method. *J. Contam. Hydrol.* 87 (3–4), 277–305.

- Sato, M., Theret, D., Wheeler, L., Ohshima, N., Nerem, R., 1990. Application of the micropipette technique to the measurement of cultured porcine aortic endothelial cell viscoelastic properties. *J. Biomechan. Eng.* 112, 263.
- Stehfest, H., 1970. Algorithm 368: numerical inversion of laplace transforms [d5]. *Commun. ACM* 13 (1), 47–49.
- Tracqui, P., Ohayon, J., 2007. Rotational microrheology of multilayered finite elastic media. *J. Appl. Phys.* 102, 033517.
- Trepat, X., Grabulosa, M., Puig, F., Maksym, G., Navajas, D., Farre, R., 2004. Viscoelasticity of human alveolar epithelial cells subjected to stretch. *Am. J. Physiol. – Lung Cell. Mol. Physiol.* 287 (5), 1025–1034.
- Tseng, Y., Kole, T.P., Wirtz, D., 2002. Micromechanical mapping of live cells by multiple-particle-tracking microrheology. *Biophys. J.* 83 (6), 3162–3176.
- Valko, P., Abate, J., 2004. Comparison of sequence accelerators for the gaver method of numerical laplace transform inversion. *Comput. Math. Appl.* 48 (3–4), 629–636.
- Walter, N., Selhuber, C., Kessler, H., Spatz, J.P., 2006. Cellular unbinding forces of initial adhesion processes on nanopatterned surfaces probed with magnetic tweezers. *Nano Lett.* 6 (3), 398–402.
- Wang, N., Ingber, D.E., 1994. Control of cytoskeletal mechanics by extracellular matrix, cell shape, and mechanical tension. *Biophys. J.* 66 (6), 2181–2189.
- Wang, N., Naruse, K., Stamenovic, D., Fredberg, J.J., Mijailovich, S.M., Tolic-Nørrelykke, I.M., Polte, T., Mannix, R., Ingber, D.E., 2001. Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (14), 7765–7770.
- Wei, M., Zaorski, A., Yalcin, H., Wang, J., Ghadiali, S., Chiou, A., Ou-Yang, H., 2008. A comparative study of living cell micromechanical properties by oscillatory optical tweezers. *Opt. Express* 16 (12), 8594–8603.
- Wottawah, F., Schinkinger, S., Lincoln, B., Ananthkrishnan, R., Romeyke, M., Guck, J., Käs, J., 2005. Optical rheology of biological cells. *Phys. Rev. Lett.* 94 (9), 098103.
- Xu, F., Sofronis, P., Aravas, N., Meyer, S., 2007. Constitutive modeling of porous viscoelastic materials. *Eur. J. Mechan./A Solids* 26 (6), 936–955.
- Ziemann, F., Rädler, J., Sackmann, E., 1994. Local measurements of viscoelastic moduli of entangled actin networks using an oscillating magnetic bead micro-rheometer. *Biophys. J.* 66 (6), 2210–2216.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Structural Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yjsbiMapping elasticity moduli of atherosclerotic plaque *in situ* via atomic force microscopyPhilippe Tracqui^{a,*}, Alexis Broisat^b, Jackub Toczek^b, Nicolas Mesnier^a, Jacques Ohayon^a, Laurent Riou^b^aLaboratoire TIMC-IMAG, Equipe DynaCell, CNRS UMR 5525, Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé, Faculté de Médecine de Grenoble, 38706 La Tronche Cedex, France^bINSERM, U877, Radiopharmaceutiques Biocliniques, Faculté de Médecine de Grenoble, 38706 La Tronche Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 September 2010

Received in revised form 20 December 2010

Accepted 24 January 2011

Available online 4 February 2011

Keywords:

Atherosclerosis

ApoE^{-/-} mouse

Force-spectroscopy

Stiffness mapping

Vulnerable plaque

ABSTRACT

Several studies have suggested that evolving mechanical stresses and strains drive atherosclerotic plaque development and vulnerability. Especially, stress distribution in the plaque fibrous capsule is an important determinant for the risk of vulnerable plaque rupture. Knowledge of the stiffness of atherosclerotic plaque components is therefore of critical importance. In this work, force mapping experiments using atomic force microscopy (AFM) were conducted in apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) mouse, which represents the most widely used experimental model for studying mechanisms underlying the development of atherosclerotic lesions. To obtain the elastic material properties of fibrous caps and lipidic cores of atherosclerotic plaques, serial cross-sections of aortic arch lesions were probed at different sites. Atherosclerotic plaque sub-structures were subdivided into cellular fibrotic, hypocellular fibrotic and lipidic rich areas according to histological staining. Hertz's contact mechanics were used to determine elasticity (Young's) moduli that were related to the underlying histological plaque structure. Cellular fibrotic regions exhibit a mean Young modulus of 10.4 ± 5.7 kPa. Hypocellular fibrous caps were almost six-times stiffer, with average modulus value of 59.4 ± 47.4 kPa, locally rising up to ~ 250 kPa. Lipid rich areas exhibit a rather large range of Young's moduli, with average value of 5.5 ± 3.5 kPa. Such precise quantification of plaque stiffness heterogeneity will allow investigators to have prospectively a better monitoring of atherosclerotic disease evolution, including arterial wall remodeling and plaque rupture, in response to mechanical constraints imposed by vascular shear stress and blood pressure.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Recent experimental studies clearly showed that the mechanical properties of the cellular microenvironment, notably its rigidity or stiffness, play a critical regulatory role for a variety of fundamental cell behaviors and responses (Janmey et al., 2009). This is especially true in diseases such as atherosclerosis, where inflammatory, biological and mechanical processes act in concert to remodel the arterial wall structure and composition (Arroyo and Iruela-Arispe, 2010; Hallow et al., 2009). Remodeling of the arterial wall intima, media and adventitia layers could ultimately lead to the formation of a plaque that may become vulnerable, i.e. prone to rupture (Finn et al., 2010). Rupture of coronary atherosclerotic plaques and subsequent myocardial infarction are the most frequent fatal consequences of coronary artery disease, which accounts for more than 50% of cardiovascular deaths (Lloyd-Jones et al., 2010). Among determinants for vulnerable plaque rupture, concentration of mechanical stress in the plaque fibrous capsule

is recognized as a major risk factor, since this area becomes prone to rupture beyond a critical stress amplitude threshold. Due to atherosclerotic plaque heterogeneity, this peak stress value highly depends on the respective stiffness of atherosclerotic plaque components (Ohayon et al., 2008). Therefore, knowledge of plaque components stiffness becomes of critical importance to precisely assess stress values and location within the plaque, and thus to evaluate the risk of plaque rupture.

However, accurate measurements of the mechanical properties of atherosclerotic plaques are still lacking. This is an especially challenging task since plaque development is responsible for the formation of very heterogeneous regions, including a lipidic and necrotic core surrounded by a fibrous cap. Indeed, atherosclerotic plaque formation involves a cascade of inflammatory processes originating with mononuclear cells adhering to the endothelial surface and evolving to a mass of fibrous layers capping lipid-filled macrophages (Finn et al., 2010).

The aim of this study was to quantify the highly heterogeneous mechanical characteristics of atherosclerotic plaques developing in the mouse aortic arch over a 30-week time period. Specifically, we used the apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) mouse, the most widely used experimental model for studying the development of

* Corresponding author. Fax: +33 4 56 52 00 22.

E-mail address: philippe.tracqui@imag.fr (P. Tracqui).

atherosclerotic lesions since it spontaneously develops atherosclerotic lesions with morphology similar to those observed in humans. In this murine model, feeding animals with a high-fat diet accelerates lesion development. Typically, plaque formation originates in the aortic root and progresses to the ascending aorta, the aortic arch and onward through the aorta's principal branches.

In this present work, we made use of atomic force microscopy (AFM) to generate high spatial resolution AFM data relevant to the mechanical characterization of atherosclerotic lesions. As a surface probe method for local elasticity measurements of biological samples, AFM has been rather extensively used to examine mechanical properties of different types of living cells and of sub-cellular entities (Francis et al., 2010; Mahaffy et al., 2004; Radmacher, 2007). However, its use as a micromanipulation tool for studying macroscopic tissue properties is far less extended and mostly restricted to bone and cartilage tissues (Stolz et al., 2004; Tao et al., 1992) or extracellular matrices (Darling et al., 2010; Loparic et al., 2010; Soofi et al., 2009). Using AFM force spectroscopy in combination with specific labeling of cellular, fibrotic and lipidic plaque components, we provided here a detailed spatial mapping of the heterogeneity of atherosclerotic plaques mechanical properties.

2. Material and methods

2.1. Animal model

Five-weeks old female ApoE^{-/-} mice on a C57/BL6 J background (*n* = 5) were obtained from Charles River Laboratory. The animals were fed a western-type diet containing 20% casein milk and 0.15% cholesterol (Safe).

2.2. Tissue sampling and preparation

ApoE^{-/-} mice were euthanized by an overdose of pentobarbital at the age of 25–30 weeks when atherosclerotic lesions are clearly visible. The aorta was quickly harvested and immersed in cold 4 °C Krebs–Henseleit buffer containing 0.026 mM EDTA (KH). The aortic arch was carefully dissected free from adhesive tissue under a binocular. The aortic arch was embedded in optimal cutting temperature (OCT) medium and frozen in liquid, nitrogen-cooled isopentane. Serial 16 μm-thick and 6–8 μm-thick adjacent transversal slices were obtained for AFM measurements and for

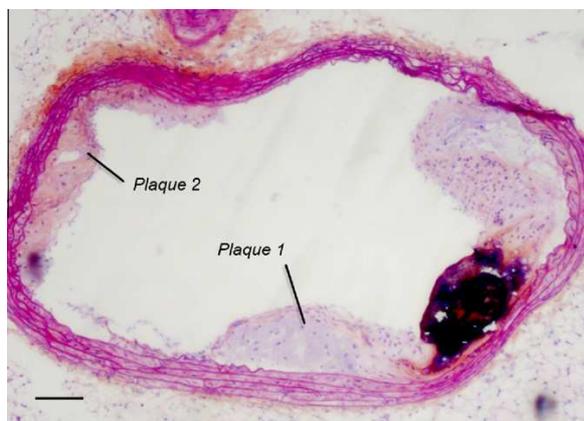


Fig. 1. HES staining of a ApoE^{-/-} mouse artery cross-section exhibiting atherosclerotic plaques. The three plaques extend toward the lumen, with fibrous cap regions visible on plaques labeled 1 and 2, respectively. Enlargement of plaque 1 is provided in next Fig. 2, while enlargement and measurements on plaque 2 will be given in Fig. 7. Scale bar is 100 μm.

histological and immunohistological stainings, respectively (Fig. 1). A hydrophobic pen was used to draw a water-repellent barrier that kept the aortic ring immersed into KH buffer throughout the entire experimental protocol. Pilot studies were conducted using adjacent atherosclerotic wall arterial sections used as fresh sample or submitted to a freeze–thawing step, respectively. Measurements were performed in similar and corresponding regions of the fresh (fs) and freeze–thawing (th) samples, respectively. Both the range of Young's moduli values and the profile of the histogram of the compiled moduli values can be compared, with typically three clusters of moduli values that can be attributed to different plaque components, namely lipid rich, cell rich and hypocellular regions, as further evidenced in Section 3. Globally, we did not observe a significant influence of the freeze–thawing step on our AFM measurements. This is illustrated by the following data set, obtained from the probing of two adjacent sections that is representative of measurements we carried out with different matching pairs of arterial sections (30-week animal, 116 probed locations, lipid rich area $E = 2.86 \pm 2.40$ kPa (fs) and $E = 3.32 \pm 2.59$ kPa (th); cell rich area $E = 12.85 \pm 1.47$ kPa (fs) $E = 10.97 \pm 1.71$ kPa (th); hypocellular area $E = 22.21 \pm 4.86$ kPa (fs) $E = 23.25 \pm 3.98$ kPa (th), (non significant differences, $p > 0.05$).

2.3. Histology and immunohistology

The following standard histological stainings were performed: (i) a trichrome, haematoxylin, erythrosine, safran (HES) staining the nucleus, cytoplasm and fibrosis in blue, pink and yellow, respectively, (ii) an oil red-O staining of lipid deposits in red, and (iii) a smooth muscular cells (SMC) staining using an anti- α -actin antibody for the evaluation of SMC proliferation and fibrous cap formation. Following a 1-h blocking step at room temperature (RT) (mouse serum, 10%), the alkaline phosphatase-coupled anti- α -actin antibody (A5691, Sigma, 1:800) was applied for 1 h at RT. Permanent red as the chromogen was applied and the sections were counterstained with haematoxylin.

Histological and immunohistological staining were performed both prior and after AFM measurements, thereby providing for AFM a precise knowledge of plaque composition and structure.

2.4. AFM force spectroscopy testing

Mechanical testing was performed on a total of 200 sites over arterial wall cross-sections with a servo-controlled AFM (Nanowizard II, JPK instruments, Berlin, Germany). Serial 16 μm-thick vessel sections were mounted on Poly-L-Lysine slides (Thermo-Scientific, France). The arterial wall, including the *intima* and *media* layers – were exposed for probing by AFM. Tissue samples were kept in KH buffer. All AFM measurements were made in liquid at room temperature, including cantilever calibration (see below). Tissue section thickness was checked by recording the difference between the contact points of force curves on the substrate and on the arterial ring. For all specimens, mechanical testing was completed within 4 h of harvesting the sample.

2.4.1. Samples indentation by AFM

Samples were indented by borosilicate sphere-tipped cantilevers (diameter of 5 and 12 μm Novascan, USA) having a nominal spring constant between 0.1 and 0.3 N/m. Cantilever stiffness was determined from thermal calibration following manufacturer procedure.

To obtain the elastic properties of the investigated area of a sample, the force-spectroscopy mode was employed: force curves were recorded, with the piezo displacement and laser deflection signals continuously fed to a microcomputer system. The conventional Hertz's model is only applicable to measure elasticity

in the probed regions, even if extended formulations of the force-indentation relationships have been proposed to analyze viscoelastic properties through frequency-dependent AFM measurements (Mahaffy et al., 2000, 2004). Thus, our characterization of the arterial wall elasticity requires that the force indentation data are dominated by the permanent elasticity of the sample, with the contribution of viscosity being minimized. Several studies reported that such minimization is obtained in the small approach velocity domain (Kang et al., 2008; Hassa et al., 1998), i.e. in quasi-static loading conditions, while at high velocities apparent elastic modulus may increase due to viscous effects (Francius et al., 2006). A prototype model for such mechanical response is the standard linear solid (a spring-dashpot in parallel with another spring), used as a basis for a viscoelastic extension of the Hertz's model of cell testing by AFM (Darling et al., 2007). In our study, measurements of the elastic modulus of the arterial wall cross-sections, were performed at small approach velocities around $\sim 0.6 \mu\text{m/s}$, for which the elasticity modulus remains independent, within standard deviation, from the piezodrive velocity.

Arterial sections were probed in multiple locations. Line scanning of the arterial wall was conducted according to a predefined grid (force mapping). However, because of the large heterogeneity of tissue stiffness, manual scanning was also conducted, the choice of probing zones being guided by the pre-staining of the samples in order to identify potential areas of interest within the arterial wall (elastic lamina, intra lamina spaces) and within the atherosclerotic plaque (necrotic core, fibrous cap, Fig. 2). Each retained site was probed with typically five force-indentation curves each in order to limit the risk of probe contamination by detached pieces of cells or tissues.

2.4.2. Identification of the probed plaque components

Histo- and immunohistological stainings allowed the choice and identification of areas probed by AFM. Indeed, registration of

digital pictures from adjacent cross sections used respectively for AFM experiments and for histo- and immunohistological staining was performed using histological landmarks that could be identified on both such as elastic lamellae. This procedure allowed the prospective identification of zones to be probed. Alternatively, the cross sections used for AFM probing were also subsequently stained for histo- and immunohistological characterization, thereby allowing the retrospective and direct identification of AFM-probed areas.

2.5. Data analysis of the force curves

It is known that the sample thickness might bias the estimation of the Young's modulus of the AFM-probed elastic medium (Dimitriadis et al., 2002). Since arterial tissue cross-sections were sufficiently thick ($15\text{--}20 \mu\text{m}$) with regard to the indentation depth ($0.5\text{--}1 \mu\text{m}$), the probed section can be considered as a semi-infinite substrate. It is known from the seminal works of Hertz (1882) and Boussinesq (1885) (see Johnson, 1985, for an overview) that the contact force F exerted on a sphere indenting a linear elastic and semi-infinite medium is proportional to the power 1.5 of indentation depth δ such that:

$$F(\delta, R, E, \nu) = K\sqrt{R}\delta^{3/2} \quad (1)$$

where the contact modulus K can be written as:

$$K = \frac{4}{3} \frac{E}{(1-\nu^2)} \quad (2)$$

where E and ν are the local Young's modulus and Poisson's ratio of the elastic material, respectively. In the following, we will assume that arterial wall and plaque components behave as incompressible materials ($\nu = 0.5$). Thus, one gets for F the following relationship:

$$F = \frac{16E}{9} \sqrt{R}\delta^{3/2} \quad (3)$$

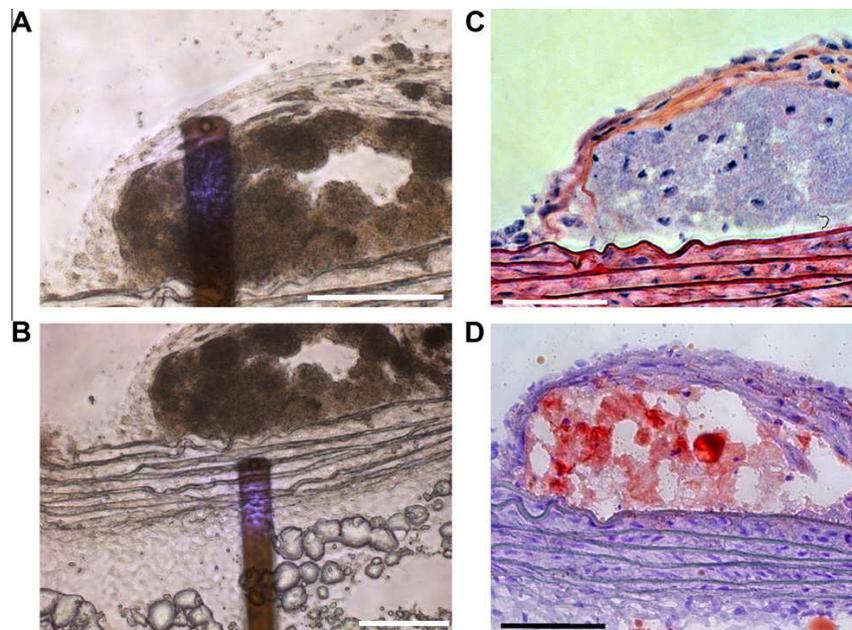


Fig. 2. Accuracy of the matching between AFM probed sites and underlying histological components revealed by the different stainings used in the study. The spherical tip, visible at the end of the cantilever, will probe – the fibrous cap region of plaque 1 in Fig. 1 (A), or the elastic lamina of the underlying arterial wall (B). Staining of the adjacent artery cross sections with HES (C) and oil red O (D) allows a more precise correlation between recorded AFM force-distance curves and underlying extracellular, cellular and lipid components. Scale bars are $100 \mu\text{m}$.

By applying the fit of the Hertz model to the force-distance curves using E and the contact point as fit parameters (JPK IP fitting software, Berlin, Germany), we identified a Young's modulus for each force-distance curve. Force-distance curves exhibit an overall very good fit to the Hertzian contact model (Fig. 3), with some curves displaying a softer initial indentation of the material. In these cases, the best fit to the largest portion of the indentation curve, which corresponds to a constant value of the Young's modulus, was retained to get the elasticity modulus value.

2.5.1. Validation of AFM mechanical testing

Testing of our force-spectroscopy approach was conducted by probing a rubbery synthetic polymer, Polyvinyl Acetate (PVAc). PVAc cylindrical samples (5 mm diameter) with different stiffness were obtained by polymerization of vinyl acetate monomer through 1 or 6 freeze-thawing cycles. Young's moduli values of 300 μm thickness slices of PVAc samples, considered as incompressible materials, were measured using both a micropipette aspiration technique, according to a procedure previously published by our group (Boudou et al., 2006) and by performing compression tests using a dynamic mechanical testing instrument (GABO

Eplexor, Ahlden, Germany, load cell of 25 N, sensor sensitivity of 10^{-4} at full range).

With micropipette experiment, Young's moduli of 23 ± 7 kPa and 173 ± 73 kPa, were identified for the soft (1 freeze-thawing cycle), and for the stiff (6 freeze-thawing cycles) samples, respectively. Compression tests gave mean values of 17.6 ± 3.4 kPa and 145.4 ± 30.8 kPa for soft and stiff PVAc samples, respectively (Le Floc'h et al., 2010).

For AFM testing, the PVAc thin slices were mounted on a cover-glass and glued on their borders. Samples were indented in their middle part by borosilicate sphere-tipped cantilevers (5 μm diameter, 0.17 N/m stiffness). PVA sections were probed at five different locations with at least three force-indentation curves at each point. Fitting the Hertz's model against the force-distance curves gives Young's moduli of 18.9 ± 7.1 kPa and of 201.2 ± 54.6 kPa for the softer and stiffer PVAc samples, respectively. Standard deviations come mostly from heterogeneity of the samples stiffness, which varies quite significantly from one location to another. Taken all together, the estimation of Young's moduli obtained by the three methods are quite coherent and thus provides a strong support for our AFM measurements procedure.

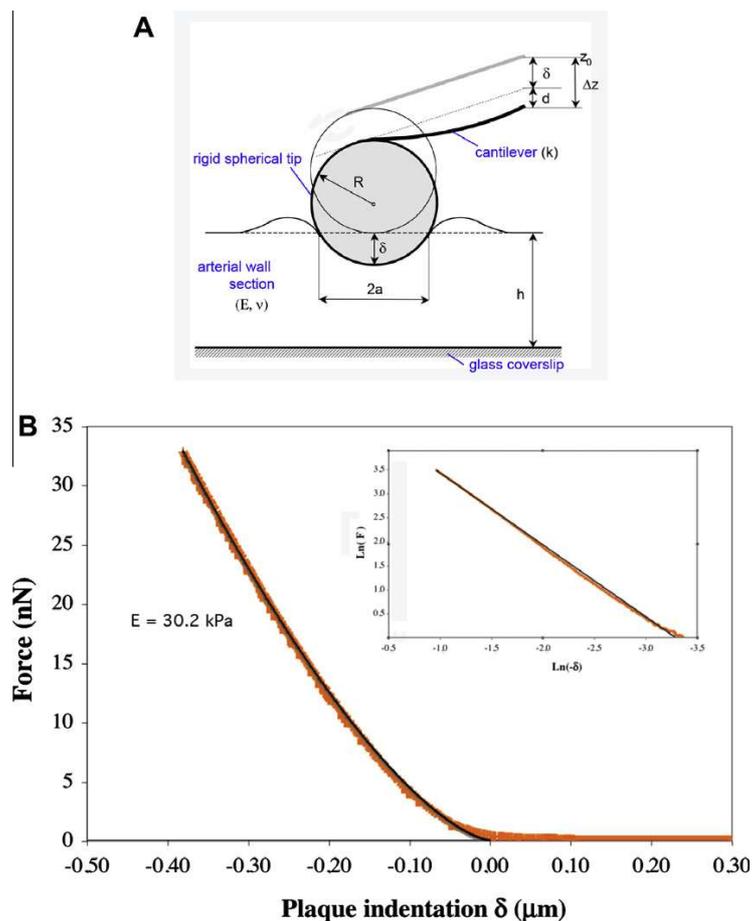


Fig. 3. Measuring the stiffness of atherosclerotic plaque components in ApoE^{-/-} mouse by AFM indentation. (A) Variables involved in the Hertz's model solution for spherical indentation of an elastic medium with Young's modulus E and Poisson's ratio ν . For an imposed displacement Δz of the cantilever, the indentation depth δ depends on the cantilever stiffness k . (B) Illustrative force distance curve recorded in our study for deflection d of the cantilever during indentation (approach curve) of hypocellular fibrotic plaque component. The best fit (solid line) of the theoretical force – indentation relationship (Eq. (3)) against deflection values translated into force amplitude (dashed thick line) provides the Young's modulus value of the probed site. Figure insert provides the corresponding Log–Log plot of the force-indentation data curve that can be compared to the theoretical straight line with slope 1.5 given by the Hertz's model solution for the fitted Young's modulus value. The goodness of fit is weaker near the contact point, as discussed in the text.

3. Results

3.1. Characterization of arterial wall by AFM

The arterial wall is a heterogeneous and composite medium that is well described as a multilayer structure made of superimposed, more or less wavy, elastic sheets (Fig. 4A). In between, SMC cells and extracellular matrix proteins are found.

Measurements conducted on artery sections gave a mean elastic lamella thickness of $2.4 \pm 0.4 \mu\text{m}$, while the inter lamella space was of $9.2 \pm 2.0 \mu\text{m}$ (Fig. 4A). AFM indentation of such structures (Fig. 4B) provided force distance curves that, after data fitting by the Hertz's model, gave for elastic lamina and inter-lamina space mean Young's modulus values of $58.3 \pm 6.3 \text{ kPa}$ and $4.2 \pm 0.7 \text{ kPa}$, respectively.

3.2. Characterization of plaque components by AFM

According to the atherosclerotic lesion labeling determined by HES, oil red O and SMC stainings, we subdivided each plaque into three distinct regions (Fig. 5):

- An *hypocellular fibrosis area* (HyFb area), defined as a hypocellular area with a strong fibrosis staining on trichrome HES images,
- A *cell rich fibrosis area* (CeFb area), defined as a fibrosis area colonized by smooth muscle cells (SMC) originating from the inner media,
- A *lipid rich area* (LpRi area), defined either as macrophage-derived foam cell-rich area or as an extracellular lipid-rich area and colored in red following oil red O staining.

Stiffness mapping of thinly sectioned atherosclerotic arteries was analyzed globally from co-localization of elasticity measurements throughout the tested regions and examination of the corresponding areas given by staining. Thanks to our registration procedure (Fig. 6), a precise identification of the probed site could be made. For any given plaque, significant variations exist in the identified elasticity modulus. Fig. 7 shows a line scan performed on the fibrous and cap region, with indication of the different staining for lipids, cells and extra-cellular matrix proteins.

The mean values and range of variation we obtained for the elasticity moduli within each region are summarized in Table 1 for the five plaques that were analyzed. Globally, 200 sites were probed, either as line scans across regions of interest, or independently to test specific structures.

As shown in Table 1, the Young's modulus of the cellular fibrosis areas ($E_{\text{CeFb}} = 10.4 \pm 5.7 \text{ kPa}$) is roughly two times larger than the elastic modulus derived for lipid rich areas ($E_{\text{LpRi}} = 5.5 \pm 3.5 \text{ kPa}$). The variability of the elastic moduli of the hypocellular fibrosis regions is rather large, with histogram of identified Young's modulus values exhibiting a bimodal distribution (Fig. 8), with a mean value $E_{\text{HyFb}} = 59.4 \pm 47.4 \text{ kPa}$. This variability reflects the heterogeneity of the histological sections, evidenced by the different stainings that have been used. Indeed, mechanical properties of fibrotic plaque regions are expected to highly depend on the respective ratios of cells, lipids and ECM proteins.

The above classification of elastic modulus values are based on histological discrimination of the plaque regions as cellular or hypocellular fibrosis. One can notice that an overlapping exists between the ranges of values obtained for these two different fibrotic regions. Thus, we checked if the mean values we obtained would

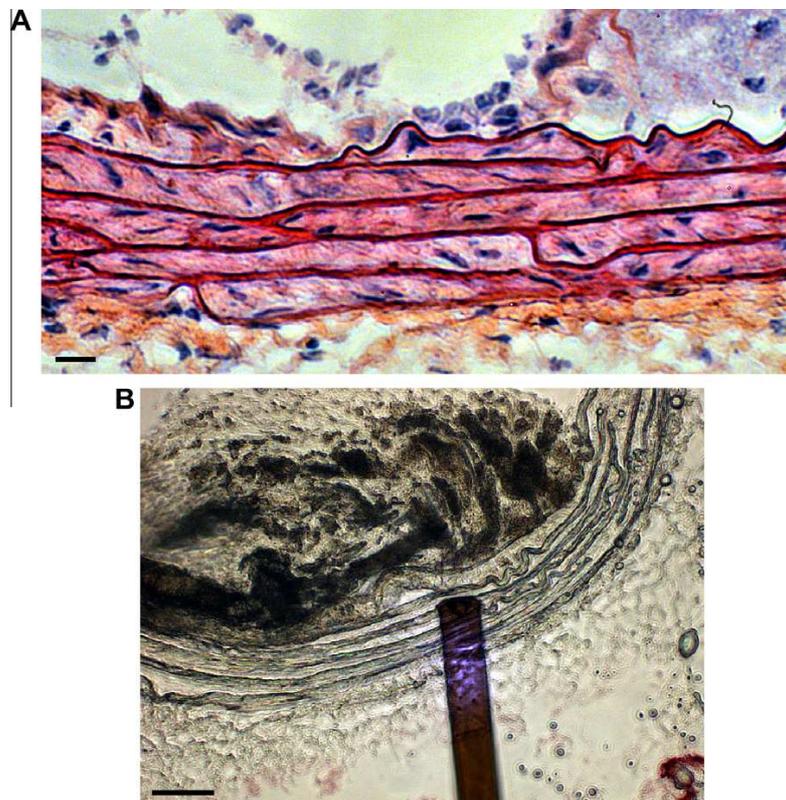


Fig. 4. Mechanical properties of arterial wall. (A) Ultrastructure of arterial wall revealed by HES staining, exhibiting the regular organization of elastin sheets (scale bar 15 μm). (B) Probing the stiffness of elastic lamina by AFM force spectroscopy (scale bar 50 μm).

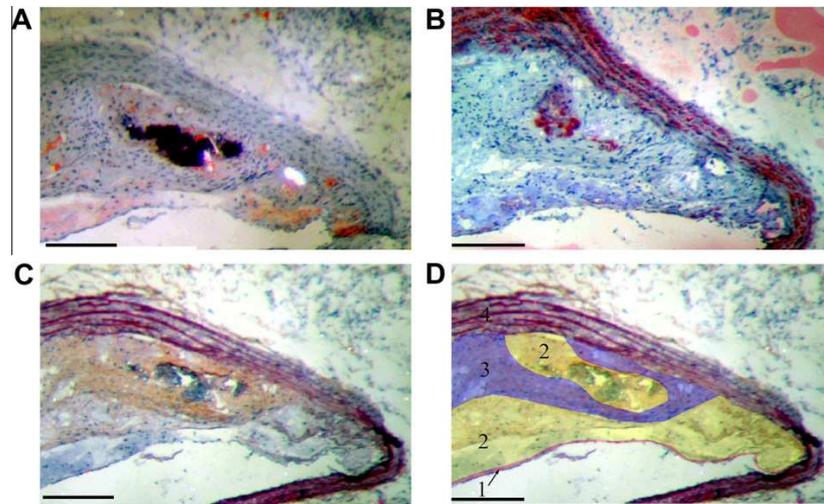


Fig. 5. Identification and definition of atherosclerotic plaque regions based on the staining of plaque components. (A) Oil red O staining of lipid deposits, (B) anti- α -actin antibody for staining of smooth muscular cells (SMC). (C) Trichrome, haematoxylin, erythrosine, safran (HES) staining for nuclei, cytoplasm and fibrosis staining. (D) From superimposition of the different stained regions, boundaries can be roughly defined between: (1) cellular fibrotic (CeFb) area, (2) lipid rich (LpRi) area, (3) hypocellular fibrotic (HyFb) area and (4) arterial wall and elastic lamina. Scale bar are 200 μ m.

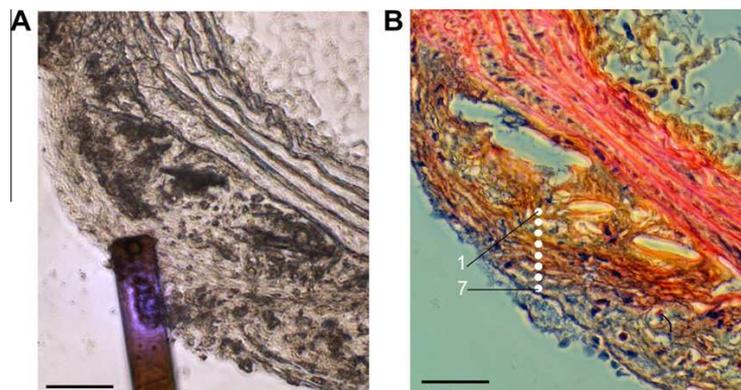


Fig. 6. Matching between AFM probed sites and associated stainings of the probed areas. (A) Determination of probed location from inverted microscope viewing. (B) Correlation between mechanical measurements and plaque structure. The heterogeneity of the mechanical properties of the plaque component is illustrated here by considering a scan line along the sites numbered from 1 to 7, which correspond to the following Young's modulus values, respectively: (1) 12.5 kPa; (2) 19 kPa; (3) 3 kPa; (4) 37 kPa; (5) 47.5 kPa; (6) 61 kPa; (7) 13.6 kPa. Scale bar is 50 μ m.

be significantly affected by imposing a threshold Young's modulus value as a discriminative boundary between cellular and hypocellular fibrosis mechanical properties. We re-computed the Young's modulus mean values by taking the first quartile Q_1 of the set of hypocellular fibrosis moduli values, i.e. 21.8 kPa (Table 1), as such a discriminating threshold value. Then, the mean values for hypocellular fibrosis only slightly increases at $E'_{HyFb} = 67.4 \pm 46.6$ kPa, while the recomputed value for cellular fibrosis is $E'_{CeFb} = 10.6 \pm 5.4$ kPa. Thus, separating criterion based either on histological recognition or upper bound elasticity values provides coherent and similar characterization of plaque stiffness heterogeneity.

4. Discussion

Although multiple techniques have been used to measure the mechanical properties of healthy and diseased arterial walls (Engler et al., 2004; Loree et al., 1994a; Matsumoto et al., 2004), few studies tried to quantify the mechanical properties of plaque

components (Barrett et al., 2009; Loree et al., 1994b). Using atomic force microscopy, this is the first study, to our knowledge, that provides *in situ* stiffness measurements of atherosclerotic plaque components using AFM.

Several difficulties arise when dealing with characterization of plaque components: the first one is the large heterogeneity of the plaque in terms of composition and mechanical properties. Second, using AFM heads on inverted microscopes is rather challenging when using thick tissue samples since the bottom sample surface is imaged while the upper surface is probed. Thus, a main challenge is the ability to link rather precisely the obtained elasticity (Young's) moduli to the underlying histological structure of the plaque.

The approach we proposed here overcomes these issues and provides a direct correlation between the *in situ* quantification of plaque components stiffness and the corresponding probed histological structure. Using micrometer-sized spherical indenter tips gives rise to macroscopic elastic properties of the probed plaque

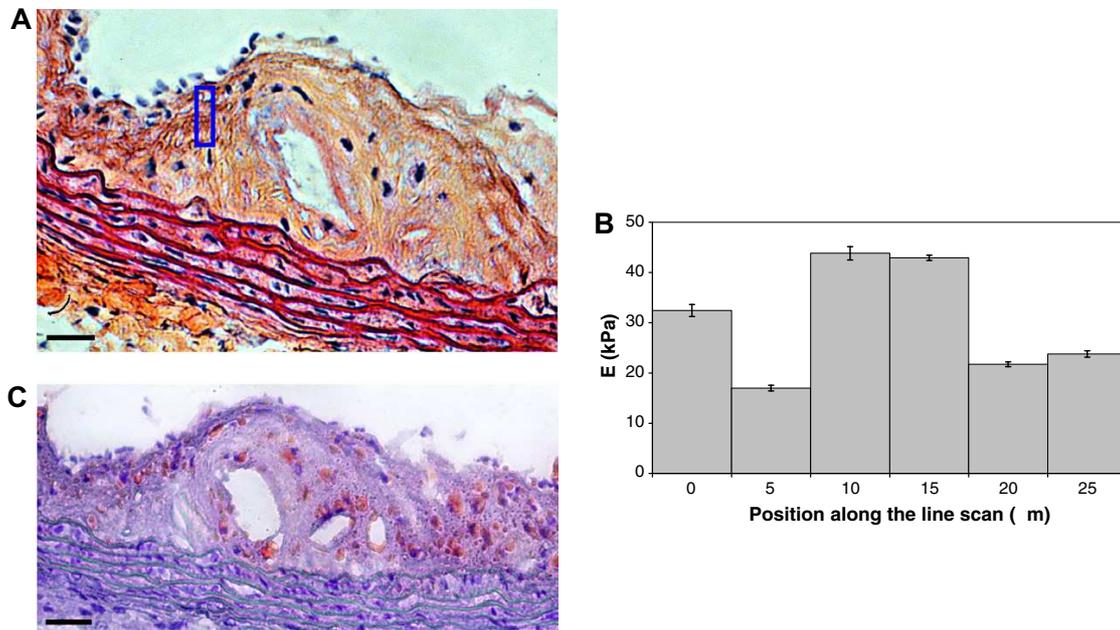


Fig. 7. Probing the fibrous cap region of atherosclerotic plaque. (A) AFM force-spectroscopy line scan of the fibrous cap region of plaque 2 (Fig. 1) defined by the rectangular zone. (B) Associated histogram of the identified Young's modulus of the plaque components, starting from the lumen toward the arterial wall over a 25 μm range. (C) Oil red O staining of lipid deposits in the plaque. Scale bars are 25 μm .

Table 1

Young's moduli of hypocellular fibrotic (HyFb), cellular fibrotic (CeFb) and lipid rich (LpRi) regions given as mean value and standard deviation. The range of values and number of sites probed on the atherosclerotic plaques are mentioned, together with the first, second and third quartile, i.e. Q_1 , Q_2 (median) and Q_3 , that indicate the distribution profile of the values for each range of measurements.

Plaque areas	Young modulus (kPa)	Modulus range (kPa)	Q_1 (kPa)	Q_2 (kPa)	Q_3 (kPa)
Lipid rich area (LpRi)	5.5 ± 3.5	0.6–13.7 (18 sites)	3.2	5.0	6.8
Cellular fibrosis (CeFb)	10.4 ± 5.7	1.6–25.0 (74 sites)	6.3	9.9	13.8
Hypocellular fibrosis (HyFb)	59.4 ± 47.4	5.6–233.8 (97 sites)	21.8	50.0	80.1

components. If considering plaque heterogeneity, this provides a good compromise between accuracy and averaging of elastic moduli quantification of tissue structures characterized by their content in cells, lipids and proteins. Of importance, similar Young's moduli were obtained from measurements conducted with spherical tips of different sizes, which lends additional confidence to the values reported here.

Our AFM-based measurements of arterial wall elasticity agree with reported values obtained in other studies and for similar or distinct experimental models, as discussed below. Upon removal of cells, collagen fibers and other ECM components, the isolated elastin network along the bovine thoracic aorta, when tested under equi-biaxial tensile tests, exhibit nonlinear and anisotropic mechanical response. The elastin network has an initial tangent modulus of about 30 kPa in the longitudinal direction, while it is roughly ten times stiffer in the circumferential direction (Zou and Zhang, 2009). Considering that elastic fibers are made primarily of the protein elastin, the former value agrees rather well with the value we reported here for elastic lamina. The elasticity moduli we found are also in agreement with the ones recently reported by

Oie et al. (2009) for healthy small-caliber porcine artery. Using a tactile mapping system with a probe of diameter 1 μm , the Young's modulus values they measured for elastin-rich regions are 50.8 ± 13.8 and 69.0 ± 12.8 kPa in the media and in the lamina elastica interna, respectively, while elasticity modulus decreases to 17.0 ± 9.0 kPa in other regions in the media (Oie et al., 2009). Engler et al. (2004) reported elastic moduli in the range 5–8 kPa for the medial layers of carotid arteries excised from 6-month-old pigs, i.e. with a lower bound value close to the mean Young's modulus of 4.2 ± 0.7 kPa we reported here in mouse aorta for inter-lamina space stiffness. In contrast, Matsumoto et al. (2004) reported quite higher values, with elasticity moduli of ~ 180 kPa for elastic lamina and ~ 50 kPa for inter-lamina spaces for porcine aortic media. Such differences may be explained by differences in the anatomical nature, histology and anisotropic properties of the different type of arteries, in addition to aging and inter-species variations.

Regarding plaque component stiffness, our results indicate a rather large heterogeneity in the stiffness of the fibrotic layers surrounding the lipidic core of the plaque, as illustrated by the line scan measurements reported (Fig. 7). Typically, the Young's moduli in cell rich fibrosis (CeFb) regions appear to be 5–6 times lower than those measured in hypocellular fibrosis (HyFb) areas. Lee et al. (1991) reported for human atherosclerotic plaques that hypocellular caps were, on average, approximately 1–2 times stiffer than cellular caps, with dynamic stiffness at 1 Hz of 900 ± 220 kPa versus 510 ± 220 kPa, respectively. This ratio is lower than the one reported here between hypocellular and cellular fibrotic regions, with absolute values also significantly higher in human than in mouse. Later, Lee et al. (1992) analyzed human abdominal aortic plaques, with specimens being classified as non-fibrous and fibrous according to intravascular ultrasound imaging. Using uniaxial creep-compression tests, they reported Young's modulus values for non-fibrous and fibrous tissue of 41.2 ± 18.8 kPa and 81.7 ± 33.2 kPa. This latter value is quite comparable to the mean value $E_{\text{HyFb}} = 59.4 \pm 47.4$ kPa we reported here. For a seek of comparison with other fibrotic tissues, let us notice that Berry

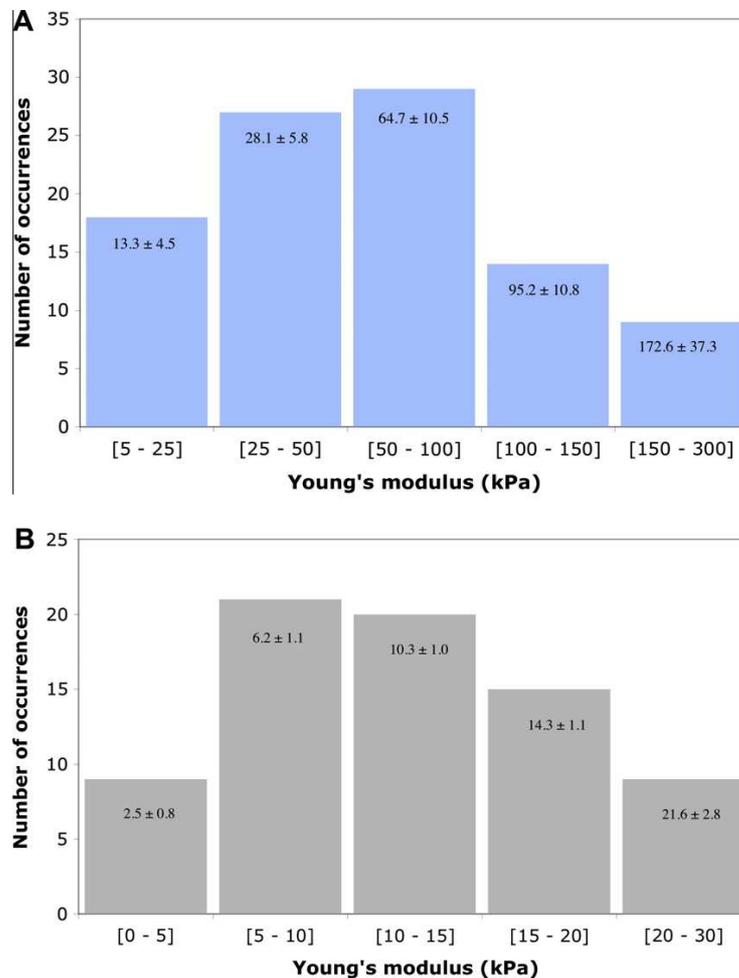


Fig. 8. Variability of measured Young's moduli in hypocellular fibrotic (A) and cellular fibrotic (B) regions of ApoE^{-/-} mouse atherosclerotic plaques. Starting from a set of ~100 and ~70 triplicate of force-distance curves obtained in the HyFb and CeFb plaque regions, respectively, the number of occurrences was reported for each considered sub-interval of Young's modulus values. Within each interval, mean and standard deviation values are indicated. Both histograms reveal the spatial heterogeneity of the mechanical properties, with rather small standard deviation around the mean values computed for each interval.

et al. (2006) reported that elasticity modulus of fibrotic scar in infarcted rat myocardium is in the range 35–70 kPa. More recently, Barrett et al. (2009) performed indentation tests on fibrous cap samples collected from human carotid plaque and obtained Young's modulus values in the range 21–300 kPa. In fact, a survey of the literature reveals that the wide range of Young's modulus reported for atherosclerotic tissues remains to be clarified, notably by considering the differing methods used, the types of artery and the anisotropic properties of the tissue.

For mixture of lipids with varying cholesterol concentrations, Loree et al. (1994b) reported storage modulus at 1 Hz in the range of 0.3 kPa. Assuming that the lipid pool is isotropic and incompressible, derivation of Young's modulus from the dynamic shear modulus gives elasticity values in the range of 0.9 kPa, which compares favorably with the elastic modulus we derived for lipid rich areas ($E_{LPRi} = 5.5 \pm 3.5$ kPa) probed *in situ*.

In conclusion, this study took benefit of AFM methodology to obtain a spatial resolution of atherosclerotic plaque stiffness that successfully depicts the heterogeneous arrangement of elastic moduli within different regions of interest in a pre-clinical murine

model of atherosclerosis. This approach of combined staining and biomechanical characterization has the potential to reinforce our knowledge on the correlation between mechanical stress and cellular processes. Interestingly, Young's moduli of mouse plaque components were found to be lower than those observed in human plaques (Finet et al., 2004). The precise quantification of plaque stiffness heterogeneity presented here would allow to have prospectively a better understanding of mechanobiological responses leading to plaque remodeling and rupture in mouse and human, according to both internal and external mechanical constraints imposed by vascular shear stress and blood pressure.

Acknowledgments

This work is supported by a grant from the French Agence Nationale de la Recherche (ANR, ATHEBIOMECH project 06-BLAN-0263). We are grateful to Dr. Agnès Piednoir (Lab. PMCN, Physique de la matière condensée et nanostructures, CNRS UMR 5586, Univ. C. Bernard, Lyon) for providing gold standard calibrated AFM probes.

References

- Arroyo, A.G., Iruela-Arispe, M.L., 2010. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc. Res.* 86, 226–235.
- Barrett, S.R., Sutcliffe, M.P., Howarth, S., Li, Z.Y., Gillard, J.H., 2009. Experimental measurement of the mechanical properties of carotid atherothrombotic plaque fibrous cap. *J. Biomech.* 42, 1650–1655.
- Berry, M.F., Engler, A.J., Woo, Y.J., Pirolli, T.J., Bish, L.T., Jayasankar, V., Morine, K.J., Gardner, T.J., Discher, D.E., Sweeney, H.L., 2006. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290, H2196–H2203.
- Boudou, T., Ohayon, J., Arntz, Y., Finet, G., Picart, C., Tracqui, P., 2006. An extended modeling of the micropipette aspiration experiment for the characterization of the Young's modulus and Poisson's ratio of adherent thin biological samples: numerical and experimental studies. *J. Biomech.* 39, 1677–1685.
- Darling, E.M., Zauscher, S., Block, J.A., Guilak, F., 2007. A thin-layer model for viscoelastic, stress-relaxation testing of cells using atomic force microscopy: do cell properties reflect metastatic potential? *Biophys. J.* 92, 1784–1791.
- Darling, E.M., Wilusz, R.E., Bolognesi, M.P., Zauscher, S., Guilak, F., 2010. Spatial mapping of the biomechanical properties of the pericellular matrix of articular cartilage measured in situ via atomic force microscopy. *Biophys. J.* 98, 2848–2856.
- Dimitriadis, E.K., Horkay, F., Maresca, J., Kachar, B., Chadwick, R.S., 2002. Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope. *Biophys. J.* 82, 2798–2810.
- Engler, A., Richert, L., Wong, J., Picart, C., Discher, D., 2004. Surface probe measurements of the elasticity of sectioned tissue, thin gels and polyelectrolyte multilayer films: correlations between substrate stiffness and cell adhesion. *Surf. Sci.* 570, 142–154.
- Finet, G., Ohayon, J., Rioufol, G., 2004. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability. *Coron. Artery Dis.* 15, 13–20.
- Finn, A.V., Nakano, M., Narula, J., Kolodgie, F.D., Virmani, R., 2010. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 1282–1292.
- Francis, L.W., Lewis, P.D., Wright, C.J., Conlan, R.S., 2010. Atomic force microscopy comes of age. *Biol. Cell* 102, 133–143.
- Francius, G., Hemmerle, J., Ohayon, J., Schaaf, P., Voegel, J.C., Picart, C., Senger, B., 2006. Effect of crosslinking on the elasticity of polyelectrolyte multilayer films measured by colloidal probe AFM. *Microsc. Res. Tech.* 69, 84–92.
- Hallow, K.M., Taylor, W.R., Rachev, A., Vito, R.P., 2009. Markers of inflammation collocate with increased wall stress in human coronary arterial plaque. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 8, 473–486.
- Hassa, E.A.H., Heinz, W.F., Antonik, M.D., D'Costa, N.P., Nageswaran, S., Schoenenberger, C.A., Hoh, J.H., 1998. Relative microelastic mapping of living cells by atomic force microscopy. *Biophys. J.* 74, 1564–1578.
- Janmey, P.A., Winer, J.P., Murray, M.E., Wen, Q., 2009. The hard life of soft cells. *Cell. Motil. Cytoskeleton.* 66, 597–605.
- Johnson, K.L., 1985. *Contact Mechanics*. Cambridge University Press.
- Kang, I., Panneerselvam, D., Panoskaltis, V.P., Eppell, S.J., Marchant, R.E., Doerschuk, C.M., 2008. Changes in the hyperelastic properties of endothelial cells induced by tumor necrosis factor- α . *Biophys. J.* 94, 3273–3285.
- Le Floc'h, S., Cloutier, G., Finet, G., Tracqui, P., Pettigrew, R.I., Ohayon, J., 2010. On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: in vitro vessel phantom study. *Phys. Med. Biol.* 55, 5701–5721.
- Lee, R.T., Grodzinsky, A.J., Frank, E.H., Kamm, R.D., Schoen, F.J., 1991. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 83, 1764–1770.
- Lee, R.T., Richardson, S.G., Loree, H.M., Grodzinsky, A.J., Gharib, S.A., Schoen, F.J., Pandian, N., 1992. Prediction of mechanical properties of human atherosclerotic tissue by high-frequency intravascular ultrasound imaging. An in vitro study. *Arterioscler. Thromb.* 12, 1–5.
- Lloyd-Jones, D., Adams, R.J., Brown, T.M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., Ferguson, T.B., Ford, E., Furie, K., Gillespie, C., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, P.M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., McDermott, M.M., Meigs, J., Mozaffarian, D., Mussolino, M., Nichol, G., Roger, V.L., Rosamond, W., Sacco, R., Sorlie, P., Thom, T., Wasserthiel-Smolter, S., Wong, N.D., Wylie-Rosett, J., 2010. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121, e46–e215.
- Loparic, M., Wirz, D., Daniels, A.U., Raiteri, R., Vanlandingham, M.R., Guex, G., Martin, I., Aebi, U., Stolz, M., 2010. Micro- and nanomechanical analysis of articular cartilage by indentation-type atomic force microscopy: validation with a gel-microfiber composite. *Biophys. J.* 98, 2731–2740.
- Loree, H.M., Grodzinsky, A.J., Park, S.Y., Gibson, L.J., Lee, R.T., 1994a. Static circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue. *J. Biomech.* 27, 195–204.
- Loree, H.M., Tobias, B.J., Gibson, L.J., Kamm, R.D., Small, D.M., Lee, R.T., 1994b. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler. Thromb.* 14, 230–234.
- Mahaffy, R.E., Shih, C.K., MacKintosh, F.C., Kas, J., 2000. Scanning probe-based frequency-dependent microrheology of polymer gels and biological cells. *Phys. Rev. Lett.* 85, 880–883.
- Mahaffy, R.E., Park, S., Gerde, E., Kas, J., Shih, C.K., 2004. Quantitative analysis of the viscoelastic properties of thin regions of fibroblasts using atomic force microscopy. *Biophys. J.* 86, 1777–1793.
- Matsumoto, T., Goto, T., Furukawa, T., Sato, M., 2004. Residual stress and strain in the lamellar unit of the porcine aorta: experiment and analysis. *J. Biomech.* 37, 807–815.
- Ohayon, J., Finet, G., Gharib, A.M., Herzka, D.A., Tracqui, P., Heroux, J., Rioufol, G., Kotys, M.S., Elagha, A., Pettigrew, R.I., 2008. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H717–H727.
- Oie, T., Murayama, Y., Fukuda, T., Nagai, C., Omata, S., Kanda, K., Yaku, H., Nakayama, Y., 2009. Local elasticity imaging of vascular tissues using a tactile mapping system. *J. Artif. Organs* 12, 40–46.
- Radmacher, M., 2007. Studying the mechanics of cellular processes by atomic force microscopy. *Methods Cell Biol.* 83, 347–372.
- Soofi, S.S., Last, J.A., Liliensiek, S.J., Nealey, P.F., Murphy, C.J., 2009. The elastic modulus of Matrigel as determined by atomic force microscopy. *J. Struct. Biol.* 167, 216–219.
- Stolz, M., Raiteri, R., Daniels, A.U., VanLandingham, M.R., Baschong, W., Aebi, U., 2004. Dynamic elastic modulus of porcine articular cartilage determined at two different levels of tissue organization by indentation-type atomic force microscopy. *Biophys. J.* 86, 3269–3283.
- Tao, N.J., Lindsay, S.M., Lees, S., 1992. Measuring the microelastic properties of biological material. *Biophys. J.* 63, 1165–1169.
- Zou, Y., Zhang, Y., 2009. An experimental and theoretical study on the anisotropy of elastin network. *Ann. Biomed. Eng.* 37, 1572–1583.

Integrative Physiology and Experimental Medicine

Assessing Low Levels of Mechanical Stress in Aortic Atherosclerotic Lesions From Apolipoprotein E^{-/-} Mice—Brief Report

Alexis Broisat, Jakub Toczek, Nicolas Mesnier, Philippe Tracqui, Catherine Ghezzi, Jacques Ohayon, Laurent M. Riou

Objective—Despite the fact that mechanical stresses are well recognized as key determinants for atherosclerotic plaque rupture, very little is known about stress amplitude and distribution in atherosclerotic lesions, even in the standard apolipoprotein E (apoE)^{-/-} mouse model of atherosclerosis. Our objectives were to combine immunohistology, atomic force microscopy measurements, and finite element computational analysis for the accurate quantification of stress amplitude and distribution in apoE^{-/-} mouse aortic atherosclerotic lesions.

Methods and Results—Residual stresses and strains were released by radially cutting aortic arch segments from 7- to 30-week-old pathological apoE^{-/-} (n=25) and healthy control mice (n=20). Immunohistology, atomic force microscopy, and biomechanical modeling taking into account regional residual stresses and strains were performed. Maximum stress values were observed in the normal arterial wall (276±71 kPa), whereas low values (<20 kPa) were observed in all plaque areas. Stress distribution was not correlated to macrophage infiltration.

Conclusion—Low mechanical stress amplitude was observed in apoE^{-/-} mouse aortic atherosclerotic lesions. This original study provides a basis for further investigations aimed at determining whether low stress levels are responsible for the apparently higher stability of murine aortic atherosclerotic lesions. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1007-1010.)

Key Words: atherosclerosis ■ ApoE^{-/-} mouse ■ mechanical stress

Quantification of mechanical stress represents an essential step for the reliable prediction of vulnerable atherosclerotic plaque rupture.¹⁻⁵ Unlike in human atherosclerotic lesions, very few data are available regarding the amplitude and spatial distribution of parietal stresses and strains in apolipoprotein E (apoE)^{-/-} mice despite the common use of this experimental model for the study of biological mechanisms underlying plaque development.⁶⁻⁸ Therefore, the objectives of the present study were (1) to characterize the amplitude and distribution of parietal stresses and strains in an apoE^{-/-} mouse model of atherosclerosis, (2) to determine whether the computed stresses and strains were correlated with biological processes, and (3) to compare stresses and strains observed in mice with those previously observed in humans. For the first time, this study takes into account and underlines the importance of residual stresses and strains (RSS) in the quantification of mechanical stresses in atherosclerotic lesions.

Methods

Aortic arch were obtained from 7- to 30-week-old apoE^{-/-} and age-matched wild-type C57BL/6 control mice. Fresh 200- μ m-thick

aortic arch sections were obtained between the brachiocephalic and left carotid artery departures. Following a radial cut, sections opened up to an opening angle for which RSS were dissipated (zero-stress configuration). An adjacent section was used for immunohistological stainings. A subgroup was dedicated to the determination of the mechanical properties of atherosclerotic lesions using atomic force microscopy. Finite element computations were performed to determine RSS spatial distributions by closing the opened artery section from the zero-stress configuration. Stress/strain distribution and amplitude in the loaded physiological state were then obtained by superimposing the effect of internal blood pressure. Details and a glossary are given in the Supplemental Material, available online at <http://atvb.ahajournals.org>.

Results

Lesion Morphology and Histology

Advanced atherosclerotic lesions were visible at the lesser curvature of apoE^{-/-} mouse aortic arch starting at 20 weeks of age (Supplemental Table I and Supplemental Figure I). These lesions were characterized by a significant increase in medial and adventitial thicknesses and by a significant decrease in the undulation of elastic lamina (Supplemental

Received on: November 8, 2010; final version accepted on: February 18, 2011.

From Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1039, Radiopharmaceutiques Biocliniques, Grenoble, France (A.B., J.T., C.G., L.M.R.); UJF-Grenoble 1, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Grenoble Institute of Technology (N.M.), UJF-Grenoble 1, CNRS (P.T.), and UJF-Grenoble 1, CNRS, Université de Savoie Polytech (J.O.), Laboratoire TIMC-IMAG UMR 5525, DyCTiM Team (P.T., J.O.), Grenoble, France.

Drs Ohayon and Riou contributed equally to this work.

Correspondence to Laurent M. Riou, INSERM U1039, Faculté de Médecine de Grenoble, Batiment Jean Roger, 38700 La Tronche, France. E-mail laurent.riou@ujf-grenoble.fr

© 2011 American Heart Association, Inc.

Arterioscler Thromb Vasc Biol is available at <http://atvb.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.225227

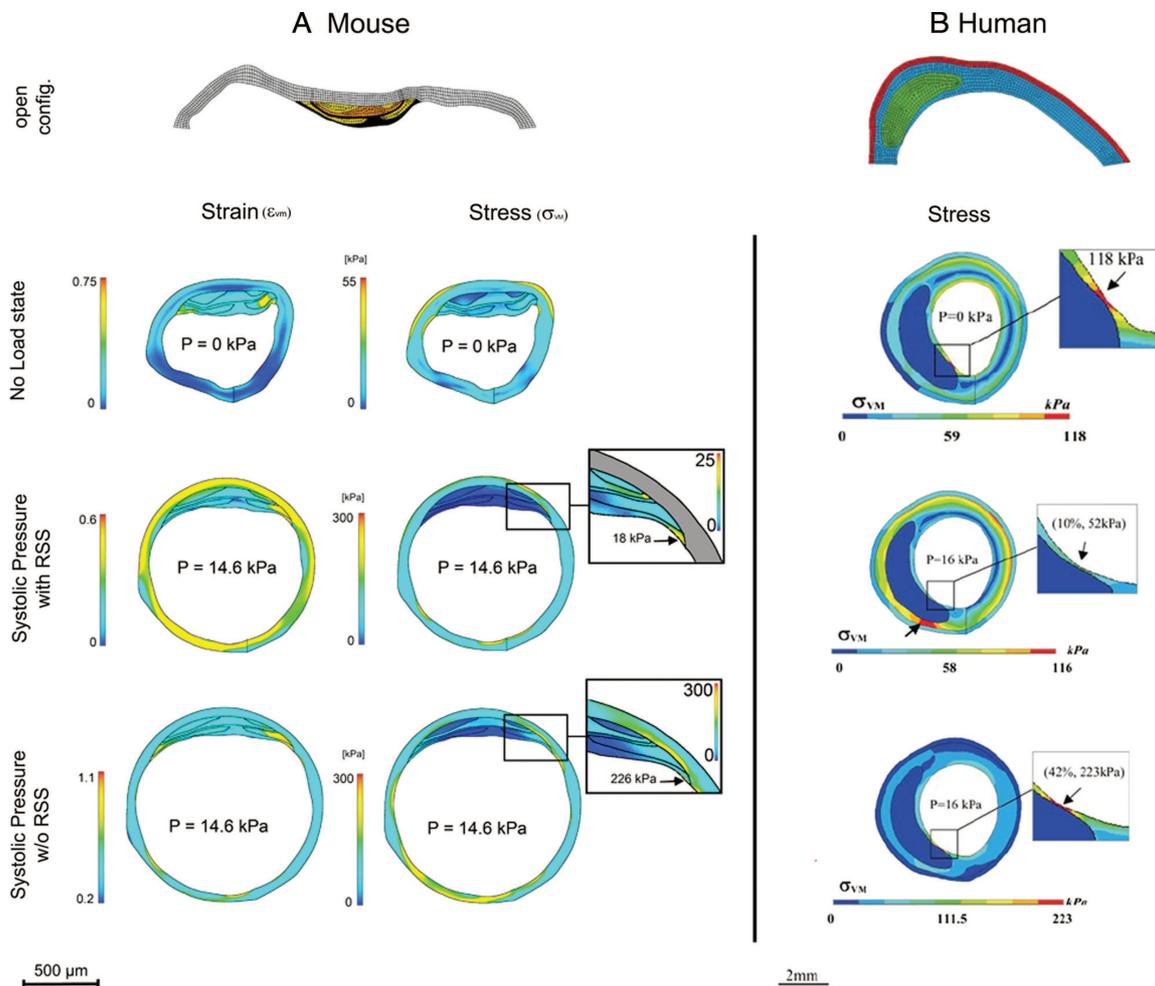


Figure 1. Representative examples of zero-stress, residual (no-load state), and physiological stresses with or without consideration of RSS from mouse (A) and human (B) (reproduced with permission from Ohayon et al⁵) atherosclerotic lesions and demonstrating the lower amplitude of stresses in plaques from apoE^{-/-} mice.

Figure II). The opening angle significantly increased in apoE^{-/-} animals and was significantly correlated to media and adventitia thickness and to elastic lamina undulation but not to the neointimal thickness of atherosclerotic lesions (Supplemental Figure III).

Distribution Pattern and Quantification of Parietal Stresses and Strains

Shown in Figure 1A are representative spatial distributions of parietal stress and strain as determined from biomechanical modeling. Starting from RSS computation in the absence of blood pressure (no load state, upper line), the amplitude and distribution of parietal stresses and strains was determined in the presence of a physiological blood pressure (middle line). Neglecting the influence of RSS strongly biased the estimation of overall stresses and strains (bottom line). Shown for comparison in Figure 1B are previously reported data in humans. Image quantification showing maximal and mean parietal stresses and mean strains is presented in Figure 2A, 2B, and 2C, respectively.

This regional quantitative analysis confirmed the crucial impact of RSS when determining physiological stresses in atherosclerotic lesions. Indeed, with the exception of the front area, a significant increase in maximal and mean physiological stresses in all regions of atherosclerotic lesions was observed when RSS were neglected. Specifically, there was a 14-, 2.9-, and 3.6-fold increase in maximal stress in the shoulder, center, and back areas of atherosclerotic lesions, respectively. Similarly, there was a trend toward higher mean strain in atherosclerotic plaques and the media when RSS were not considered, with statistical significance reached for the center and back areas of lesions, as well as for the media. When RSS were included, the maximal physiological stress within atherosclerotic lesions was observed in the shoulder area (19 ± 3 kPa). Importantly, maximal and mean physiological stresses in the lesion were significantly lower than those observed in the normal arterial wall.

Macrophage infiltration in the front, center, shoulder, and back areas of atherosclerotic plaques was compared with mean physiological stresses and strains, including RSS, as

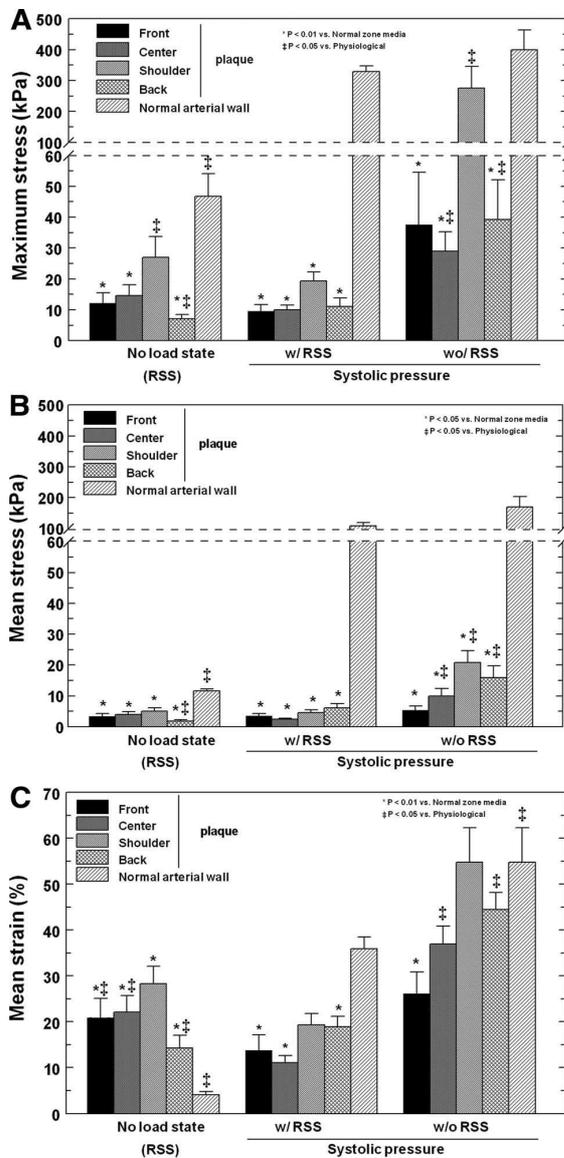


Figure 2. Quantification of residual and physiological maximal (A) and mean (B) stresses and mean strains (C) in the front, center, shoulder, and back areas of atherosclerotic lesions from the aortic arch of apoE^{-/-} mice.

well as with cyclic strain variation between systolic and diastolic pressures. The results indicated that none of these parameters was significantly correlated with macrophage content (Supplemental Figure IV and Supplemental Table II).

Discussion

The main objective of the present study was to characterize the amplitude and distribution of physiological parietal stresses and strains in an apoE^{-/-} mouse model of atherosclerosis. Our analysis included for the first time stresses and strains persisting in the arterial wall in the absence of blood pressure, ie, RSS. RSS are usually neglected when the role of

parietal stresses and strains in atherosclerotic plaque rupture is investigated. However, it has recently been suggested that neglecting RSS in human coronary lesions may have a significant impact on overall parietal stress amplitude and distribution, which may therefore potentially affect the estimation of plaque vulnerability.⁵ In the present study, the amplitude of the opening angle, which reflects the overall RSS level, was correlated to adventitial and medial thickness. On the other hand, the lack of correlation between the neointimal thickness of aortic atherosclerotic lesions and the opening angle amplitude indicated that atherosclerotic lesions from apoE^{-/-} mice do not significantly participate in global RSS. Our results further indicated that including RSS strongly affected the amplitude of maximal stress because a 14-fold increase was observed in the shoulder when RSS were not considered. Interestingly, such an overestimation of maximal stress was also reported for human atherosclerotic lesions when RSS were neglected.⁵

At the cellular level, macrophages were preferentially observed in the shoulder area of lesions. However, macrophage distribution was correlated neither to mean stresses and strains nor to the amplitude of cyclic strain variation between systole and diastole. Therefore, parietal stresses and strains under physiological loading imposed by blood pressure do not seem to influence macrophage distribution in aortic lesions of apoE^{-/-} mouse.

Importantly, the distribution of stress and strain in apoE^{-/-} mouse atherosclerotic lesions differed from that of human lesions. In the murine model, the lowest parietal stresses were located in atherosclerotic lesions, with the normal arterial wall being subjected to higher stress. On the contrary, human lesions exhibit peak parietal stresses in shoulder areas that are usually higher than those observed in the normal vessel wall.⁵ Two parameters may be responsible for such species differences. First, human and mouse plaque components have distinct properties, as illustrated by their respective elastic moduli (see Supplemental Material and Lee et al.⁹). Second, mouse plaque morphology also differs from that of humans. Coleman et al¹⁰ previously noticed that, as observed in the present study, mouse aortic arch lesions developed in a dome-like manner, whereas human lesions exhibit positive remodeling without initial protrusion of the plaque into the vessel lumen. It should also be noted that although mouse lesions were pooled for biomechanical analysis, buried fibrous layers potentially indicative of previous plaque rupture were occasionally observed in aortic atherosclerotic lesions included in the present study.

In conclusion, the histological and biomechanical analysis performed in the present study provides an accurate reconstruction of RSS and therefore a realistic quantification of parietal stresses and strains under physiological conditions. The amplitude of stress in apoE^{-/-} mouse atherosclerotic plaques was found to be lower than that observed in normal portions of the vessel and lower than that previously described in coronary arteries from patients. Taken together, these results might have important implications as a quantitative basis for further investigations on apoE^{-/-} mouse atherosclerotic plaque stability.

Sources of Funding

This research was supported by a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR—ATHEBIOMECH 2006-09 program).

Disclosures

None.

References

1. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1989;2:941–944.
2. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*. 1992;71:850–858.
3. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993; 87:1179–1187.
4. Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J, Rioufol G, Kotys MS, Elagha A, Pettigrew RI. Necrotic core thickness and positive arterial remodelling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H717–H727.
5. Ohayon J, Dubreuil O, Tracqui P, Le Floch S, Rioufol G, Chalabreysse L, Thivolet F, Pettigrew RI, Finet G. Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques: potential impact for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1987–H1996.
6. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:133–140.
7. Johnson JL, Jackson CL. Atherosclerotic plaque rupture in the apolipoprotein E knockout mouse. *Atherosclerosis*. 2001;154:399–406.
8. Gregersen H, Zhao J, Lu X, Zhou J, Falk E. Remodelling of the zero-stress state and residual strains in apoE-deficient mouse aorta. *Biorheology*. 2007;44:75–89.
9. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1991;83:1764–1770.
10. Coleman R, Hayek T, Keidar S, Aviram M. A mouse model for human atherosclerosis: long-term histopathological study of lesion development in the aortic arch of apolipoprotein E-deficient (E0) mice. *Acta Histochem*. 2006;108:415–424.

Biomécanique de la Croissance de la Plaque d'Athérosclérose : Contribution à l'Étude des Contraintes Résiduelles

Résumé Ce travail de thèse a pour ambition d'apporter des éléments de compréhension du rôle des contraintes résiduelles au sein des plaques d'athérosclérose. Il s'inscrit dans un programme de recherche qui vise à développer de nouveaux outils favorisant l'aide au diagnostic de patients atteints de cette maladie cardiovasculaire. Suivant les évolutions majeures de ces dernières années, la première partie de ce travail présente une vision contemporaine de la maladie d'athérosclérose et des nombreux enjeux de modélisation mécanique auxquels la compréhension de la maladie et son diagnostic font appel. Nous faisons émerger un manque certain quant au rôle des contraintes résiduelles dans cette maladie. Les contraintes résiduelles sont un marqueur naturel du développement des tissus. La deuxième partie de ce travail aborde leur quantification expérimentale au sein des artères saines et pathologiques de souris. De façon intéressante nous montrons leur importance et la nécessité de les prendre en compte pour avoir une image raisonnable de l'état de contraintes des artères en conditions physiologiques. Ces résultats originaux n'ont toutefois pas permis d'établir de corrélation avec l'intensité du processus inflammatoire au sein des plaques. Enfin, la dernière partie de ce travail aborde la modélisation du développement des contraintes résiduelles. Un effort de description de la structure géométrique des corps avec des contraintes résiduelles a été fait afin de faire émerger de nouveaux outils de modélisation de leur développement. Une première application d'un modèle de croissance intrinsèque est présentée et illustrée. Cette approche semble prometteuse et apporte déjà quelques éléments de compréhension du développement des contraintes résiduelles. Toutefois, les travaux effectués ne constituent qu'une étape préliminaire et n'ont pas encore été exploités pleinement. Par contre ces travaux ouvrent assurément de nouvelles perspectives de recherche.

Mots clés Athérosclérose ; Artères ; Contraintes résiduelles ; Croissance ; Mécanique des milieux continus.

Biomechanics of Atheroma Plaque Growth : Contribution to the Study of Residual Stresses

Abstract This graduate research has the ambition to bring some understandings of the role of residual stresses in atheroma plaques. It falls under a research program which aims at developing new tools in supporting the diagnosis of patients concerned with this cardiovascular disease. Considering the major changes in the past decade, the first part of this work presents a contemporary vision of the atherosclerosis disease and many mechanical modeling challenges brought by its understanding and diagnosis appeal. We emphasized a lack in the description of the role of residual stresses in this disease even if they are a natural marker of tissues development. The second part of this work approaches their experimental quantification within healthy and pathological mice arteries. Interestingly, we have shown their importance and the need to take them into account in order to have a reasonable image of the stresses state of arteries in physiological conditions. These original results however did not make it possible to establish correlation with the intensity of the inflammatory process within the plaques. Finally, the last part of this work approaches the modeling of the development of residual stresses. An effort in the description of the geometrical structure of material bodies with residual stresses allowed the emergence of new tools to model their development. A first application of an intrinsic growth model is presented and illustrated. This approach seems promising and already brings some key explaining elements in the development of residual stresses. However, carried out work constitutes only one preliminary stage and were not yet fully exploited. Hence, this work undoubtedly opens new prospects of research.

Keywords Atherosclerosis ; Arteries ; Residual stresses ; Growth ; Continuum mechanics.

