



HAL
open science

Mécanotransduction osseuse : écoulement interstitiel, microstructure et couplages biochimiques

Joanna Kaiser

► **To cite this version:**

Joanna Kaiser. Mécanotransduction osseuse : écoulement interstitiel, microstructure et couplages biochimiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2011. Français. NNT : 2011PEST1089 . tel-00673263

HAL Id: tel-00673263

<https://theses.hal.science/tel-00673263>

Submitted on 23 Feb 2012

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 de Doctorat Université Paris Est
Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie et Environnement

THÈSE

Présentée pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Paris Est

Spécialité : Mécanique, Biomécanique

Par

Joanna Kaiser

**Mécanotransduction osseuse : écoulement interstitiel,
microstructure et couplages biochimiques.**

Soutenance publique le 01 12 2011

Composition du jury :

M. Olivier BOIRON	Maître de conférences Ecole Centrale – IRPHE, Marseille	rapporteur
M. Christian GEINDREAU	Professeur Université Joseph Fourier – L3S, Grenoble	rapporteur
M. Jacques HUYGHE	Professeur Université de Eindhoven, Eindhoven	examineur
M. Christian MOYNE	Directeur de recherche au CNRS LEMTA, Nancy	examineur, président
M. Thibault LEMAIRE	Maître de conférences Université Paris Est – MSME, Créteil	co-encadrant
M. Salah NAILI	Professeur Université Paris Est - MSME, Créteil	directeur de thèse
M. Vittorio SANSALONE	Maître de conférences Université Paris Est – MSME, Créteil	co-encadrant

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier le Professeur Salah Naili pour avoir dirigé ce travail de thèse. Merci pour vos commentaires instructifs et constructifs, et merci d'avoir pris le temps de m'expliquer certains points obscurs.

Merci également aux membres du jury, qui m'ont fait l'honneur d'évaluer mon travail : Olivier Boiron et Christian Geindreau en tant que rapporteurs ; Jacques Huyghe, Christian Moyne, Thibault Lemaire, Salah Naili et Vittorio Sansalone, comme examinateurs.

Un grand merci à mes deux encadrants, Messieurs Thibault Lemaire et Vittorio Sansalone. Travailler avec vous durant ces trois années a été un réel plaisir. Merci pour votre patience, votre disponibilité, votre confiance et pour tout ce que j'ai appris à vos côtés. Je sais la chance que j'ai eue de vous avoir comme encadrants et je vous en suis très reconnaissante. Viv' vous !

I also wish to thank the Professeur Svetlana Komarova's team for their kindness and the great experience I had there, in Montreal. A special thank for the Professeur Svetlana Komarova with whom I really enjoyed working. Thank you for your confidence, our discussions and your optimism. I learnt so much with you. You're great !

I also would like to thank the "Montreal crew event". Thank you so much for everything you taught me during these 4 months. I am rich in your friendship. A special thanks is for my dear Gabriela Monserratt Lopez Ayon : you're so happy to live ! Meeting you is one of the best thing that happened to me last year. I miss you. You're the best !

Je tiens également à remercier tous les membres du laboratoire MSME pour leur accueil chaleureux et plus particulièrement à Henriette pour son aide précieuse. Merci également à Sarah, Roro, Vincent et Mai-Ba qui m'ont supportée ces derniers mois. Merci d'avoir répondu à mes nombreuses questions et de m'avoir fait partager vos connaissances scientifiques. Merci également pour votre écoute, vos encouragements, etc. Je vous souhaite une belle continuation dans

votre travail.

Je n'oublie pas mes amis qui, de près ou de loin m'ont encouragée et soutenue. Vous voir moins souvent n'est pas chose facile, mais vous êtes présents à chacun de mes appels et pour cela, merci beaucoup.

Un merci affectueux à toute ma famille qui m'a soutenue, écoutée, encouragée et aidée. Les mots ne sont pas suffisants pour vous exprimer ma gratitude, mais cette petite phrase, déjà dite il y a une vingtaine d'années la résume assez bien « Ouf que vous m'avez choisie ! »

Pour terminer, je remercie tous ceux que je n'ai pas cités mais qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont aidée dans cette formidable expérience qu'est la réalisation d'une thèse.

*" Le commencement de toutes les sciences,
c'est l'étonnement de ce que les choses
sont ce qu'elles sont."*

Aristote, Métaphysique.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Le tissu osseux	2
1.1.1	Deux types d'os	2
1.1.2	Cellules osseuses	5
1.2	Le remodelage osseux	8
1.2.1	Déroutement	8
1.2.2	Deux types de remodelage : ciblé et non ciblé	10
1.3	Modèles existants : état de l'art	10
1.4	Nouveauté	11
1.4.1	Phénomènes couplés considérés dans nos modèles	12
1.4.2	Double couche électrique	14
1.4.3	Échanges chimiques	15
1.5	Conclusion	15
2	De l'échelle du pore à celle du canalicule	17
2.1	Modèle à l'échelle du pore	18
2.1.1	Électrostatique	18
2.1.2	Écoulement du fluide	21
2.1.3	Transport des ions	23
2.2	Solution virtuelle équivalente : introduction de propriétés de bulk	24
2.2.1	Électrostatique	27
2.2.2	Écoulement du fluide	27
2.2.3	Transport des ions	28
2.3	Homogénéisation	28

2.3.1	Forme sans dimension du problème à l'échelle du pore canaliculaire	29
2.3.2	Développement asymptotique	33
2.3.3	Variables lentes	37
2.3.4	Problèmes de fermeture	40
2.4	Modèle à l'échelle du canalicule	43
2.4.1	Prise de moyenne	44
2.4.2	Électrostatique	44
2.4.3	Écoulement du fluide	45
2.4.4	Transport des ions	46
2.5	Application du modèle	46
2.5.1	Équations	46
2.5.2	Analyse numérique	50
2.5.3	Valeurs des paramètres	50
2.5.4	Résultats	51
2.6	Conclusion	56
3	Étude paramétrique	57
3.1	Positionnement du problème	57
3.2	Équations	58
3.3	Variables indépendantes et dépendantes	58
3.3.1	Variables indépendantes	58
3.3.2	Variables dépendantes	59
3.4	Stratégie générale	59
3.4.1	Analyse Multi-Paramétrique (MPA)	61
3.4.2	Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique (MPSA)	65
3.5	Résultats et Discussions	67
3.5.1	Électrostatique	67
3.5.2	Écoulement du fluide interstitiel	72
3.5.3	Transport ionique	95
3.6	Conclusion	103

4	Importance de la chimie	105
4.1	Le calcium dans l'os : biologie et physio-pathologie	106
4.2	Ajout du calcium dans le modèle précédent	108
4.2.1	Équations	110
4.2.2	Résultats	113
4.2.3	Conclusion théorique	124
4.3	Expérience : impact d'un écoulement microscopique sur des cellules osseuses . . .	128
4.3.1	Dispositif expérimental	128
4.3.2	Culture cellulaire	129
4.3.3	Résultats	131
4.3.4	Conclusion expérimentale	137
4.4	Échanges chimiques aux parois	138
4.4.1	Equations et valeurs des paramètres	138
4.4.2	Résultats	140
4.4.3	Conclusion	143
4.5	Conclusion générale du chapitre	145
5	De l'échelle du canalicule à celle de l'ostéon	147
5.1	Échelle du pore ostéonal	147
5.1.1	Électrostatique	150
5.1.2	Écoulement du fluide	150
5.1.3	Transport des ions	151
5.2	Solution virtuelle équivalente : introduction d'un bulk	152
5.2.1	Électrostatique	152
5.2.2	Écoulement du fluide	152
5.2.3	Transport des ions	152
5.3	Homogénéisation	152
5.3.1	Électrostatique	153
5.3.2	Écoulement du fluide	153
5.3.3	Transport des ions	154
5.3.4	Variables lentes	156

5.4	Échelle de l'ostéon	157
5.4.1	Prise de moyenne	157
5.4.2	Électrostatique	157
5.4.3	Écoulement du fluide	158
5.4.4	Transport des ions	158
5.5	Conclusion	159
Annexes		197
	Annexe A : Expression du potentiel de double-couche à partir de l'approximation de Debye-Hückel	199
	Annexe B : Expression du potentiel de double-couche à partir de l'approximation de Gouy-Chapman	201
	Annexe C : Définition du potentiel électrochimique	203
	Annexe D : Discussion sur la valeur du nombre de Péclet à l'échelle de l'ostéon	207
	Annexe E : Relations de réciprocité d'Onsager pour un électrolyte de chlorure de sodium	209

Table des figures

1.1	Les différentes échelles de l'os cortical	4
1.2	Phénomène de double-couche électrique.	15
2.1	Homogénéisation périodique	29
2.2	Profils du potentiel électrique de double-couche dans le pore pour différentes conditions aux limites	52
2.3	Profils des perméabilités dans le pore pour différentes conditions aux limites de φ .	53
2.4	Profils dans le pore des vitesses pour différentes conditions aux limites de φ	55
3.1	Variations de la longueur de Debye L_D par rapport à la température T , à la permittivité du fluide ε_r et à la concentration ionique n_b	68
3.2	Influence des paramètres physiques sur le potentiel électrique de double-couche réduit φ	69
3.2	Influence des paramètres physiques sur le potentiel électrique de double-couche réduit φ	70
3.3	Distance d'influence des phénomènes électriques de double-couche	71
3.4	Influence des paramètres physiques sur les perméabilités macroscopiques K_P , K_C et K_E	73
3.5	Variations des perméabilités macroscopiques en fonction des paramètres physiques.	74
3.5	Variations des perméabilités macroscopiques en fonction des paramètres physiques.	75
3.6	Perméabilités microscopiques de référence	76
3.7	Indices de sensibilité locale pour les perméabilités microscopiques en fonction des paramètres physiques.	77
3.7	Indices de sensibilité locale pour les perméabilités à l'échelle microscopique en fonction des paramètres physiques.	78

3.8	Indices de sensibilité globale pour les perméabilités macroscopiques en fonction des paramètres physiques.	79
3.9	Indices de sensibilité locale pour les perméabilités microscopiques en fonction des paramètres physiques.	88
3.9	Variations des perméabilités macroscopiques en fonction d'un paramètre physique sensible pour différents rayon de dendrite ostéocytaire.	89
3.10	Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction de la viscosité du fluide pour différentes tailles de pore.	91
3.11	Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction du potentiel Zêta pour différentes tailles de pore.	92
3.12	Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction de la concentration ionique pour différentes tailles de pore.	93
3.13	Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction de la perméabilité de la matrice péricellulaire pour différentes tailles de pore.	94
3.14	Schéma 2D du réseau lacuno-canaliculaire	97
3.15	Variations des coefficients effectifs de diffusion réduits $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ par rapport à la concentration ionique n_b et au potentiel Zêta ζ	99
3.16	Variations des coefficients effectifs de diffusion réduits en fonction d'un paramètre physique sensible pour différents rayon de dendrite ostéocytaire.	101
3.17	Variations des coefficients effectifs de diffusion réduits en fonction d'un paramètre physique sensible pour différentes tailles de pore.	102
4.1	Schéma représentant les flux physiologiques de calcium au sein du réseau lacuno-canaliculaire	108
4.2	Schéma représentant la direction des écoulements dans le canalicule	110
4.3	Rapport entre la taille du pore et la longueur de Debye, pour différentes concentrations physiologiques de calcium.	111
4.4	Contribution des phénomènes hydraulique, électrique et chimique sur l'écoulement du fluide interstitiel au sein du canalicule.	114

4.5	Influence de la variation du gradient de pression sur la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel au voisinage de la membrane ostéoécytaire.	117
4.6	Contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire en fonction du gradient de pression.	118
4.7	Influence de la variation du gradient de calcium sur l'écoulement du fluide interstitiel.	120
4.8	Impact de la variation du gradient de calcium sur la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel canaliculaire au voisinage (1nm) de la membrane ostéocytaire.	122
4.9	Contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire en fonction du gradient de calcium.	123
4.10	Écoulement oscillatoire du fluide interstitiel	126
4.11	Dispositif expérimental du BioFlux™	129
4.12	Ostéoblastes soumis à l'écoulement d'une solution tampon physiologique contenant du calcium.	133
4.13	Variations, au cours du temps, de la concentration en calcium intracellulaire des ostéoblastes soumis à un écoulement de fluide physiologique induisant une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa.	134
4.14	Ostéoblastes soumis à l'écoulement d'une solution tampon physiologique contenant du calcium, 10 minutes après l'expérience précédente.	136
4.15	Variations au cours du temps des concentrations en calcium intracellulaire des ostéoblastes soumis à un écoulement correspondant à une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa. Expérience réalisée après 10 minutes de repos.	137
4.16	Quantité de cations disponibles à l'adsorption en fonction des concentrations (de sodium ou de calcium) et pour différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.	140
4.17	Variations du potentiel Zêta en fonction des concentrations de sodium et calcium pour les différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.	142
4.18	Variation du potentiel électrique de double-couche pour une condition de Dirichlet (+) et des conditions de Langmuir, calculées avec différentes valeurs de K_b	144

4.19	Quantité de cations disponibles à l'adsorption en fonction des concentrations (de sodium ou de calcium) et pour différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.	145
5.1	Ostéon	149
5.2	Homogénéisation périodique	153

Liste des tableaux

1.1	Coûts des maladies osseuses	2
1.2	Origines de différents phénomènes couplés	14
2.1	Valeurs physiologiques des paramètres pour un électrolyte de chlorure de sodium.	51
2.2	Cisaillements et perméabilités et vitesses obtenues à l'échelle du canalicule, pour différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.	55
3.1	Valeurs physiologiques, plages de variation et pas de distribution de chaque paramètre sélectionné pour les études multi-paramétriques	65
3.2	Données géométriques du réseau lacuno-canaliculaire 2D	98
4.1	Valeurs physiologiques des paramètres pour un électrolyte contenant du chlorure de sodium et du phosphate de calcium.	113
4.2	Vitesses moyennées sur le canalicule et contraintes de cisaillement correspondantes.	114
4.3	Vitesses moyennées sur le canalicule et contraintes de cisaillement pour différentes valeurs du gradient de pression	116
4.4	Vitesses moyennées et contraintes de cisaillement ressenties par la membrane ostéocytaire pour différents gradients de calcium $\nabla n_{b_{Ca}} \cdot \mathbf{z}$	121
4.5	Valeurs des variables du calcul du temps de retard	135

Table des symboles

Géométrie

Ω	Volume Élémentaire Représentatif (VER)	
Ω_s	Phase solide de Ω	
Ω_f	Phase fluide de Ω	
$\partial\Omega$	Interface entre Ω_s et Ω_f	
$\partial\Omega_M$	Interface membrane ostéocytaire / fluide	
Ω_b	Bulk virtuel	
R_M	Rayon de la membrane ostéocytaire	[m]
R_C	Rayon du canalicule	[m]
δ_R	Taille du pore entre la membrane ostéocytaire et la paroi du canalicule	[m]
L_C	Longueur du canalicule	[m]
ℓ	Longueur caractéristique à l'échelle microscopique	[m]
L	Longueur caractéristique à l'échelle macroscopique	[m]
η	Rapport entre ℓ et L	[m]

Opérateurs mathématiques

∇	Gradient
∇_x	Gradient à l'échelle microscopique
∇_X	Gradient à l'échelle macroscopique
$\nabla \cdot$	Divergence
$\nabla_x \cdot$	Divergence à l'échelle microscopique
$\nabla_X \cdot$	Divergence à l'échelle macroscopique

∂	Dérivée partielle
\mathbf{n}	Vecteur normal à l'écoulement orienté du fluide vers le solide
\mathbf{t}	Vecteur tangent à l'écoulement orienté dans le sens de l'écoulement
\mathbf{z}	Vecteur unitaire orienté dans le sens de l'écoulement
\mathbb{I}	Tenseur identité du 2 nd ordre
σ	Tenseur des contraintes
\mathbb{D}	Tenseur des taux de déformation
\ln	Logarithme népérien
\exp	Exponentielle
\cosh	Cosinus hyperbolique
\sinh	Sinus hyperbolique
\max	Fonction maximum
\int	Intégrale
x	Coordonnée à l'échelle microscopique
X	Coordonnée à l'échelle macroscopique
$\langle \rangle$	Intégrale moyennée sur Ω
$\langle \rangle_{int}$	Intégrale moyennée sur l'interface fluide/solide de Ω

Variables

\mathbf{D}	Champ de déplacement électrique	[C.m ⁻²]
\mathbf{E}	Champ électrostatique	[V.m ⁻¹]
ϕ	Potentiel électrique réel	[V]
ψ_b	Potentiel d'écoulement	[V]
φ	Potentiel de la double-couche électrique	[V]
$\tilde{\mu}_i$	Potentiel électrochimique réel de l'ion i	[J.mol ⁻¹]
$\tilde{\mu}_e$	Potentiel électrochimique réel de l'eau	[J.mol ⁻¹]
$\widetilde{\mu}_{be}$	Potentiel électrochimique de l'ion i dans le bulk	[J.mol ⁻¹]
$\widetilde{\mu}_{bi}$	Potentiel électrochimique de l'eau dans le bulk	[J.mol ⁻¹]

ρ_f	Masse volumique du fluide interstitiel	[kg.m ⁻³]
ρ_e	Masse volumique de l'eau	[kg.m ⁻³]
Q	Densité volumique de charges libres	[C.m ⁻³]
n_{tot}	Concentration totale réelle	[mol.m ⁻³]
n_i	Concentration réelle de l'ion i	[mol.m ⁻³]
n_e	Concentration réelle de l'eau	[mol.m ⁻³]
n_b	Salinité du bulk	[mol.m ⁻³]
n_{b_i}	Concentration de l'ion i dans le bulk	[mol.m ⁻³]
n_{b_e}	Concentration de l'eau dans le bulk	[mol.m ⁻³]
M_e	Masse molaire de l'eau	[mol.m ⁻³]
z_i	Valence de l'ion i	[-]
Z_i	Charge de l'ion i	[-]
ζ	Potentiel zêta	[V]
L_D	Longueur de Debye	[m]
σ_{tot}	Densité surfacique de charge totale	[C.m ⁻²]
σ_a	Densité surfacique de charges adsorbées	[C.m ⁻²]
σ_{max}	Densité surfacique de charges échangeables au maximum	[C.m ⁻²]
p	Presion réelle	[Pa]
p_b	Presion du bulk	[Pa]
π	Presion osmotique	[Pa]
μ_f	Viscosité du fluide interstitiel	[Pa.s]
\mathbf{F}_e	Force de Coulomb	[N.m ⁻³]
k_f	Perméabilité de la matrice péricellulaire à l'échelle du pore canaliculaire	[m ²]
κ_P	Perméabilité du pore canaliculaire due aux effets hydrauliques	[m ² .Pa ⁻¹ .s ⁻¹]
κ_C	Perméabilité du pore canaliculaire due aux effets osmotiques	[m ⁵ .mol ⁻¹ .s ⁻¹]
κ_E	Perméabilité du pore canaliculaire due aux effets électro-osmotiques	[m ² .s ⁻¹]
\mathbf{v}	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel à l'échelle du pore canaliculaire	[m.s ⁻¹]
\mathbf{v}_P	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans le pore canaliculaire due aux effets hydrauliques	[m.s ⁻¹]

v_C	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans le pore canaliculaire due aux effets osmotiques	$[m.s^{-1}]$
v_E	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans le pore canaliculaire due aux effets électro-osmotiques	$[m.s^{-1}]$
τ	Contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel et ressentie par l'ostéocyte	$[Pa]$
K_P	Perméabilité du canalicule due aux effets hydrauliques	$[m^2.Pa^{-1}.s^{-1}]$
K_{C_i}	Perméabilité du canalicule due aux effets osmotiques	$[m^5.mol^{-1}.s^{-1}]$
K_E	Perméabilité du canalicule due aux effets électro-osmotiques	$[m^2.s^{-1}]$
V	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel à l'échelle du canalicule	$[m.s^{-1}]$
V_P	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans le canalicule due aux effets hydrauliques	$[m.s^{-1}]$
V_C	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans le canalicule due aux effets osmotiques	$[m.s^{-1}]$
V_E	Vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans le canalicule due aux effets électro-osmotiques	$[m.s^{-1}]$
J_i	Flux total de l'ion i	$[mol.m^{-2}.s^{-1}]$
J_{C_i}	Flux de diffusion de l'ion i	$[mol.m^{-2}.s^{-1}]$
J_{v_i}	Flux de convection de l'ion i	$[mol.m^{-2}.s^{-1}]$
J_{E_i}	Flux d'électromigration	$[mol.m^{-2}.s^{-1}]$
J_{CE_i}	Addition des flux de diffusion et d'électromigration de l'ion i	$[mol.m^{-2}.s^{-1}]$
t	Temps	$[s]$
r	Rayon	$[m]$
Γ_i	Densité d'espèces chimiques i disponibles pour les échanges aux parois	$[mol.m^{-2}]$
θ_i	Tortuosité	$[m]$
β_i	Terme d'accumulation chimique	$[-]$
D_i^*	Coefficient de diffusion effectif de l'ion i à l'échelle du canalicule	$[m^2.s^{-1}]$
Γ_i^*	Densité effective d'espèces chimiques i disponibles pour les échanges aux parois	$[mol.m^{-2}]$

Constantes

ε_0	Permittivité du vide	$[A.s.V^{-1}.m^{-1}]$
-----------------	----------------------	-----------------------

ε_r	Constante diélectrique	[-]
ε	Permittivité du milieu	[A.s.V ⁻¹ .m ⁻¹]
F	Constante de Faraday	[C.mol ⁻¹]
T	Température	[K]
R	Constante des gaz parfaits	[J.mol ⁻¹ .K ⁻¹]
K_i	Constante d'équilibre de l'adsorption de l'ion i sur $\partial\Omega$	[-]
K_{b_i}	Constante d'équilibre intrinsèque de l'adsorption de l'ion i sur $\partial\Omega$	[-]
σ_0	Densité de charge structurelle	[C.m ⁻²]
e	Charge élémentaire	[C]
k_B	Constante de Boltzmann	[J.K ⁻¹]
D_i	Coefficient de diffusion de l'ion i	[m ² .s ⁻¹]

Notations

$\overline{\star} = \frac{F\star}{RT}$	Potentiel réduit	[-]
$\star_{[-1]}$	Terme du développement asymptotique de l'ordre de η^{-1}	
$\star_{[0]}$	Terme du développement asymptotique de l'ordre de η^0	
$\star_{[1]}$	Terme du développement asymptotique de l'ordre de η^1	
$\star_{[2]}$	Terme du développement asymptotique de l'ordre de η^2	
\star'	Forme sans dimensions	
\star_r	Valeur de référence	

Nombres sans dimension

L_a	Nombre de Lagrange	[-]
P_e	Nombre de Péclet	[-]
D_a	Nombre de Damköhler	[-]

Abréviations

VER Volume Élémentaire Représentatif

Chapitre 1

Introduction

AU cours de l'évolution, des organismes multicellulaires ont développé un squelette pour protéger leurs organes, maintenir la forme de leur corps et se déplacer [205, 105]. Du fait de cette nouvelle mobilité, ces espèces ont pu se déplacer vers les eaux douces où l'accès aux minéraux, présents dans l'eau de mer et indispensables au fonctionnement de leur métabolisme [26, 164], fut restreint [205, 257]. Elles les puisèrent alors dans leur squelette, lui conférant le rôle de réservoir de minéraux [47, 166, 205, 105, 257]. Le squelette, résultat de millions d'années d'évolution, est donc une entité vivante complexe qui se renouvelle constamment. Sous l'action coordonnée des cellules osseuses mécanosensibles (ostéocytes), destructrices (ostéoclastes) et constructrices (ostéoblastes), il est ainsi, en moyenne, remplacé tous les 10 à 12 ans [252]. Ce processus de renouvellement, appelé remodelage osseux, assure la réparation des microfissures osseuses [256, 134], l'adaptation du tissu osseux à son environnement [255, 112, 236] et l'homéostasie des minéraux composant la matrice osseuse (calcium, phosphate, sodium, chlore...) [47, 45, 105]. Un dysfonctionnement de ce remodelage osseux conduit à des maladies telles que l'ostéoporose ou la maladie de Paget pour ne citer que les deux plus courantes [212]. Les coûts engendrés par de telles pathologies (cf. TABLE 1.1) et le nombre de personnes atteintes (par exemple en Europe, toutes les 30 secondes, 1 personne a une fracture due à l'ostéoporose [98]) en font, aujourd'hui, un enjeu économique important [71].

Grâce à de nombreux travaux de recherche, différentes techniques de dépistages existent [76] et divers traitements sont déjà proposés ou en cours de développement. La plupart des traitements tendent à stopper la destruction de la matrice osseuse en diminuant la formation ou l'activité des ostéoclastes (œstrogènes, SERM (ou Selective Estrogen Regulator Modulators : molécules s'at-

Maladie osseuse	Ostéoporose		Maladie de Paget	
Lieu de l'étude	Europe		France	Europe
	en 2000	prévisions pour 2050	en 2005	en 2008
Coûts	31.7 milliards d'euros par an	76.7 milliards d'euros par an	1270€ par personne	
Nombre de personnes atteintes âgées de 50 ans ou plus	1 femme sur 3 1 homme sur 5		125 personnes sur 446 (moyenne d'âge : 74 ans)	1-2% des adultes blancs
Références	[119] [98]		Saroux et al. [212]	[196]

TABLE 1.1 – Coûts engendrés par les maladies osseuses.

tachant aux récepteurs d'œstrogènes présents dans les cellules, ce qui provoque la modification de l'expression des gènes, impliquant, par exemple, la diminution de la différenciation des ostéoclastes), bisphosphonates, calcitonine, inhibiteurs de la CTSK (ou Cathepsine K : enzyme chargée de la dégradation du collagène de type I), mais d'autres visent à augmenter la formation ou la densité de la masse osseuse (PTH (ou Parathormone : favorise la différenciation des ostéoblastes précurseurs en ostéoblastes), voie de signalisation RANK/RANKL/OPG, calcium, vitamine D) [204]. Si ces traitements donnent des résultats encourageant quant à la réduction des risques de fractures et à l'augmentation de la densité de masse osseuse, ces thérapies sont bien souvent accompagnées d'effets secondaires (cardiovasculaires, gastrointestinaux, ostéonécrose) et peuvent augmenter les risques de cancers du sein ou de l'intestin [200, 204, 72, 154, 241, 13, 254]. Ainsi, pour pouvoir améliorer ces traitements et proposer de nouvelles thérapies contre les pathologies osseuses, une meilleure compréhension du fonctionnement du tissu osseux est nécessaire.

1.1 Le tissu osseux

Pour comprendre le fonctionnement du tissu osseux, il faut d'abord connaître sa composition. Dans cette partie, la structure de l'os et les cellules qui le composent sont présentées.

1.1.1 Deux types d'os

Le tissu osseux est principalement composé de cristaux d'hydroxyapatite (minéral de la famille des phosphates de formule $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$), de fibres de collagènes (représentant 90% de la composition organique de la matrice osseuse), de protéines non collagéniques, de cellules osseuses et de fluide interstitiel [41, 83, 59, 66, 233]. Il peut être structuré de deux manières différentes : 1) les fibres de collagènes sont désordonnées et la minéralisation est très rapide, ce qui donne un os rapidement construit, se déformant facilement, très flexible et fragile : c'est l'os fibrillaire (ou os

primaire). Il apparaît en général lors de la croissance du squelette ou en situation « d'urgence », comme par exemple suite à une fracture [134, 178, 66, 67]. 2) Les fibres de collagènes, parallèles les unes par rapport aux autres, forment des lamelles et les cristaux d'hydroxyapatite comblent les trous présents dans et entre les fibres de collagènes [181]. Cet os est appelé os lamellaire (ou os secondaire). Sa formation est beaucoup plus lente que celle de l'os fibrillaire. Généralement, l'os fibrillaire est remplacé par de l'os lamellaire, qui offre une structure plus optimisée et donc un os plus solide [41, 59, 215]. Cet os lamellaire peut s'organiser lui-même de deux façons différentes : soit les fibres de collagènes s'organisent en lamelles plates parallèles à la surface (os trabéculaire), soit en lamelles concentriques organisées autour d'un vaisseau sanguin (os cortical) [66, 95]. Ainsi, le squelette mature est composé de deux type d'os : l'os trabéculaire (ou plus communément appelé os spongieux) et l'os cortical (ou os compact) (FIGURE 1.1 A).

L'os trabéculaire

Avec une porosité de 85%, l'os trabéculaire représente environ 20% de la masse totale du tissu osseux. Il se trouve principalement au centre des extrémités des os longs ou dans les os plats [83, 59, 101]. Son unité structurale est la trabécule. Ses pores sont remplis de moelle jaune, lieu de formation des cellules souches mésenchymateuses (comme les adipocytes (cellules graisseuses), les chondrocytes (cellules du cartilage), les ostéoblastes (cellules osseuses constructrices)...) et de moelle rouge, où sont formées les cellules souches hématopoïétiques (comme les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs), les thrombocytes (plaquettes), les ostéoclastes (cellules osseuses destructrices)...).

L'os cortical

L'os cortical se situe à la périphérie des os longs et est beaucoup plus dense que l'os trabéculaire, avec une porosité de 1 à 5% [87, 117]. Représentant 90% de la masse osseuse totale, cette thèse s'intéresse plus particulièrement à ce dernier. L'os cortical possède une architecture multi-échelle (FIGURE 1.1) détaillée ci-après.

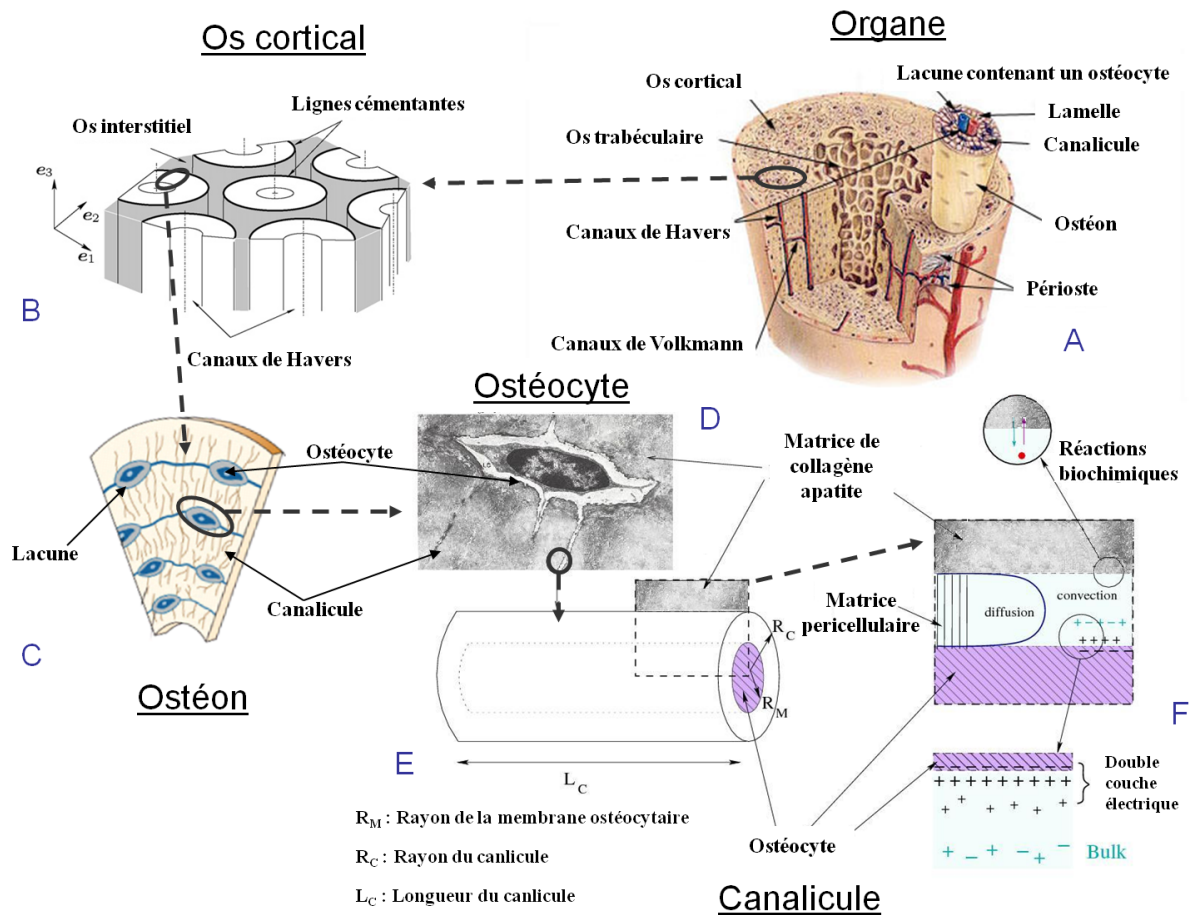


FIGURE 1.1 – Les différentes échelles du tissu osseux cortical. A. Deux types d'os existent : l'os trabéculaire et l'os cortical ; B. Les ostéons : unités structurales de l'os cortical ; C. Réseau lacuno-canaliculaire présent dans les ostéons ; D. Les ostéocytes : cellules mécano-sensibles de l'os cortical. Elles sont logées dans une lacune, baignent dans un fluide interstitiel et développent des excroissances dendritiques ; E. Canalicule contenant une dendrite ostéocytaire ; F. Phénomènes physiques pertinents ayant lieu à l'échelle du pore canaliculaire. Source : Lemaire et al. [146]

L'ostéon Chez la plupart des vertébrés, l'os cortical est constitué d'un ensemble de cylindres, alignés les uns à côté des autres et orientés dans le sens longitudinal de l'os (FIGURE 1.1 B). Ces cylindres, appelés ostéons, ont une hauteur de l'ordre du millimètre et un diamètre variant de $200\mu\text{m}$ à $250\mu\text{m}$ [59, 129]. Ils sont reliés entre eux *via* des canaux sanguins transverses nommés canaux de Volkmann. Un ostéon, unité structurale de l'os cortical, est formé de plusieurs dizaines de lamelles cylindriques concentriques organisées autour d'un vaisseau sanguin occupant le canal de Havers [198, 59]. La lamelle extérieure de l'ostéon (ou ligne cimentante) a des propriétés mécaniques différentes des autres lamelles [12]. C'est le long de cette ligne que les fractures osseuses se propagent [132]. Chaque lamelle, d'environ $3 - 7\mu\text{m}$ d'épaisseur, est constituée de cristaux d'hydroxyapatite et de fibres de collagène, parallèles les unes par rapport aux autres. D'une lamelle à une autre, l'orientation des fibres de collagène change [198]. Il existe deux types de lamelles : les lamelles denses, riches en collagène, et les lamelles moins denses, pauvres en collagène. Environ

une lamelle sur trois abritent des cellules osseuses mécanosensibles appelées ostéocytes [178]. Il semblerait que ces lamelles-ci soient les lamelles pauvres en collagène [12].

Le réseau lacuno-canaliculaire Les ostéocytes sont logés dans des cavités elliptiques appelées lacunes (FIGURE 1.1 C). Ils en occupent environ les 2/3 [58], le 1/3 restant étant rempli de fluide interstitiel et de matrice péricellulaire. De la ligne cémentante vers le canal de Havers, la taille de ces lacunes diminue tout comme l'épaisseur de la lamelle qui les contient [12]. En moyenne, les mesures de ces lacunes sont de l'ordre du micromètre pour les petits axes à la dizaine de micromètres pour les grands axes [58, 129, 23, 99, 177]. Les ostéocytes sont reliés entre eux par des excroissances dendritiques qui se déploient dans des petits canaux appelés canalicules. Du canal de Havers vers la ligne cémentante, le nombre de ces canalicules augmente jusqu'à un certain plateau [170]. Même si les longueur et rayon canaliculaires varient d'une espèce à une autre et selon l'âge au sein d'une même espèce [59, 23], leurs ordres de grandeur caractéristiques sont respectivement la dizaine de micromètres et la centaine de nanomètres [130, 197, 129, 245, 23, 264]. Le nombre de canalicules par lacune varie de plusieurs dizaines à une centaine selon l'espèce et l'âge considérés [193, 60, 187, 23, 61]. En terme de densité, il y a environ $0.022 - 0.18$ canalicules / μm^2 [161, 243, 245]. Ce réseau lacuno-canaliculaire, offrant une importante surface d'échanges moléculaires (400 fois plus grande que le réseau de Havers-Volkmann et 133 fois plus grande que l'os trabéculaire [30, 203]), permet l'apport des nutriments, l'évacuation des déchets et la transmission de signaux biochimiques entre les cellules osseuses mécanosensibles [99].

Remarque : Il est intéressant de noter que cette organisation (canaux de Havers et Volkmann d'une part, réseau lacuno-canaliculaire d'autre part) est en place afin de permettre un apport optimisé des nutriments aux ostéocytes. Lorsque l'épaisseur de l'os cortical est inférieure à la taille d'un ostéon, comme c'est le cas par exemple chez la grenouille, les ostéons sont inutiles et inexistant. Seul le réseau lacuno-canaliculaire est présent. La présence de ces ostéons résulte de l'évolution accompagnant l'augmentation de la taille des vertébrés [170].

1.1.2 Cellules osseuses

Les ostéocytes

Les ostéocytes sont les cellules osseuses les plus nombreuses [178, 127, 99, 35]. Avec une durée de vie d'une dizaine d'années, ce sont les cellules osseuses qui vivent le plus longtemps [35]. De forme stellaire et repartis uniformément dans l'os cortical, les ostéocytes sont organisés de telle sorte que chacun d'entre eux compte en moyenne une douzaine de voisins auquel il est lié *via* des jonctions communicantes [178, 60] (FIGURE 1.1 C, D). Ces cellules créent ainsi un réseau ostéocytaire leur permettant de percevoir rapidement et efficacement le moindre changement morphologique apparaissant dans la matrice osseuse [99]. Tout comme le corps ostéocytaire, l'espace annulaire entre la dendrite et la paroi du canalicule est occupé par du fluide interstitiel et une matrice péricellulaire (FIGURE 1.1 E, F) [167]. Cette matrice péricellulaire relie la membrane ostéocytaire et la paroi du canalicule. Elle maintient de cette manière l'excroissance cellulaire au centre du canalicule [259, 103, 260]. Les ostéocytes, et plus particulièrement leurs dendrites, sont sensibles à la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel dans lequel elles baignent [1, 126, 178, 60, 20, 21, 128, 33, 86] ainsi qu'à la déformation de leur membrane [126, 169, 103, 99, 4]. En effet, les ostéocytes réagissent à un *stimulus* mécanique, par exemple, en sécrétant des molécules (monoxyde d'azote, ostéopontine) ou en augmentant leur concentration en calcium intracellulaire [258, 20, 4, 203]. C'est la mécano-transduction osseuse qui comporte trois étapes : 1) le *stimulus* mécanique est repéré par les récepteurs des cellules mécano-sensibles (*a priori*, les ostéocytes), 2) la cellule transforme le *stimulus* mécanique en un signal biochimique ou électrique, 3) le signal créé est transmis aux cellules effectrices (*a priori*, les ostéoblastes et les ostéoclastes) [60].

Bien qu'encore mal compris, différentes hypothèses tentent d'expliquer les mécanismes par lesquels les ostéocytes transforment un *stimulus* mécanique en un message biochimique. Parmi celles-ci, la déformation de la matrice péricellulaire par l'écoulement du fluide interstitiel impliquant la déformation de la membrane ostéocytaire [259, 103, 260], la présence de petits cils à la surface des membranes ostéocytaires vus comme des senseurs [32, 199, 111] ou encore l'ouverture/fermeture des canaux ioniques sous l'action d'une différence de potentiel électrique

dans leur voisinage, d'une déformation de la membrane cellulaire ou d'un récepteur ionotrope¹ [164, 86, 199, 152, 203] sont proposées.

Issus des ostéoblastes (cf. section 1.2), les ostéocytes présentent des propriétés génétiques caractéristiques des cellules mésenchymateuses (comme les ostéoblastes) mais aussi hématopoïétiques (comme les ostéoclastes) [99, 35]. Ainsi, ils sont capables de modifier leur environnement en minéralisant ou déminéralisant la matrice osseuse qui les entoure [22, 30, 33, 195, 34]. Agissant de cette manière, ils altèrent leur sensibilité à l'écoulement du fluide interstitiel. La mécano-sensibilité des ostéocytes ainsi que leur omniprésence dans l'os cortical en font des acteurs majeurs de la régulation homéostatique des minéraux (tels que le calcium et le phosphate) ainsi que du remodelage osseux [65, 33, 99].

Les ostéoblastes

Environ 5% des cellules osseuses sont des ostéoblastes [35]. D'une durée de vie de quelques semaines, les ostéoblastes possèdent des petits cils sur la surface membranaire [153, 158]. Ils ont une origine mésenchymateuse, comme les adipocytes, les chondroblastes, les myoblastes ou encore les fibroblastes [101]. À cause leur origine commune, les fibroblastes et les ostéoblastes ne sont pas facilement identifiables en culture cellulaire [77]. Les cellules précurseurs des ostéoblastes (pré-ostéoblastes) se trouvent dans la couche interne ostéogène du périoste et dans la moelle osseuse [41, 83, 153]. Ces pré-ostéoblastes se différencient en ostéoblastes sous l'action de molécules diverses (facteurs de transcription, facteurs de croissance, hormones) [77, 215, 153]. Une fois différenciées en ostéoblastes, les cellules sécrètent des lamelles alternatives de collagène de type-I, formant ainsi une matrice osseuse non minéralisée appelée ostéoïde. Les ostéoblastes déposent également des protéines non collagéniques (protéoglycanes, glycoprotéines, phosphoprotéines...). Certaines de ces protéines forment et contrôlent la croissance des cristaux d'hydroxyapatite, tandis que les autres sont séquestrées dans la matrice osseuse [163, 153, 233]. Lorsque l'ostéoïde a atteint une certaine épaisseur (généralement inférieure à 4 lamelles), sa minéralisation commence à partir de la première lamelle déposée et suit progressivement la formation des lamelles : c'est le front de minéralisation [83]. Outre la fabrication de la matrice osseuse de collagène-apatite, les ostéoblastes régulent également la différenciation et l'activité des ostéoclastes [77, 80, 206, 191]. Lors

1. Protéine de la membrane cellulaire qui, lorsqu'un ligand s'y attache, déclenche l'ouverture d'un canal ionique.

du remodelage osseux, les ostéoblastes matures peuvent se différencier en ostéocytes, en cellules bordantes ou disparaître par apoptose [41]. Les cellules bordantes de l'os ont une forme allongée et aplatie et se situent à la surface du tissu osseux, c'est-à-dire aux parois des canaux de Havers et Volkmann, du périoste et de l'endoste. Elles sont liées entre elles et aux ostéocytes par des jonctions communicantes. Vues comme des ostéoblastes passifs, elles sont cependant soupçonnées de jouer un rôle important dans le remodelage osseux (cf. section 1.2) [41, 80, 101]. Bien que les ostéocytes dérivent des ostéoblastes, leurs propriétés diffèrent [21, 33, 99, 35]. Ces différences sont d'autant plus marquées que l'âge de l'ostéocyte est avancé. Par exemple, les jeunes ostéocytes sont autant sensibles à la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel que les ostéoblastes, contrairement aux vieux ostéocytes qui le sont beaucoup plus [22, 126, 128, 86].

Les ostéoclastes

Les pré-ostéoclastes sont formés dans la moelle osseuse rouge [83]. En présence de signaux biochimiques (comme le ligand RANKL), ils fusionnent pour créer une cellule géante multinucléée (3 – 20 noyaux [41]) : c'est la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclaste mature. Représentant 1% des cellules osseuses, les ostéoclastes sont des macrophages d'une durée de vie de quelques jours [33]. Ce sont des cellules polarisées avec les noyaux présents du côté opposé à la matrice osseuse et un bord ondulé au contact de la matrice osseuse [41, 233]. Lorsque les ostéoclastes matures sont activés, leurs membranes plasmiques se lient à la matrice osseuse pour former un compartiment étanche sous la cellule [83]. L'ostéoclaste sécrète alors des enzymes qui acidifient le compartiment. L'érosion de la matrice osseuse sous-jacente résulte de cette acidification. Les déchets (fibres de collagène, calcium, phosphate, protéines non collagéniques) sont ensuite évacués dans le sang [39].

1.2 Le remodelage osseux

Le squelette se renouvelle constamment. Par ce remaniement, il 1) adapte sa structure à son environnement diminuant les risques de fractures, 2) répare les microfissures créées par des chargements mécaniques répétitifs et 3) régule l'homéostasie systémique en augmentant ou en diminuant la concentration des minéraux, tels que le calcium ou le phosphate [45, 67]. Ce processus, qui dure plusieurs mois, se fait sous l'action coordonnée des cellules osseuses. Les différentes étapes de ce

phénomène sont décrites ci-après.

1.2.1 Déroulement

La quiescence À travers les canalicules et/ou les jonctions communicantes, les ostéocytes présents dans un réseau lacuno-canaliculaire « sain » (c'est-à-dire n'ayant aucun dommage) envoient en permanence des signaux biochimiques (monoxyde d'azote, sclérostine...) aux cellules effectrices (cellules bordantes, ostéoblastes, ostéoclastes) présentes à la surface de l'os. Ces signaux inhibent l'activation des ostéoclastes [44, 45, 33, 99].

L'activation Lorsqu'un traumatisme (une microfracture par exemple) perturbe le réseau lacuno-canaliculaire, les ostéocytes présents aux environs du dommage meurent par apoptose [178]. Ces décès ostéocytaires arrêtent l'inhibition de l'activité ostéoclastique et déclenchent la libération de signaux biochimiques (RANKL) favorisant le recrutement des ostéoclastes [45, 127, 99, 111, 191, 35].

La résorption Les précurseurs des ostéoclastes migrent alors vers le site endommagé puis se différencient en ostéoclastes. Une fois formés, les ostéoclastes adhèrent à la matrice osseuse en créant un petit espace sous la cellule où ils sécrètent des acides et des enzymes qui dissolvent la matrice osseuse [24]. Ainsi, progressivement, les ostéoclastes résorbent la matrice osseuse, laissant apparaître une cavité appelée lacune de Howship. Cette lacune a la forme d'un tunnel (os cortical) ou d'une soucoupe (os trabéculaire) [83]. La destruction de la matrice osseuse s'arrête lorsque les ostéoclastes rencontrent des ostéocytes sains qui sécrètent des signaux biochimiques inhibant l'activité ostéoclastique [127]. Lorsque la destruction de la matrice osseuse est terminée, les ostéoclastes meurent par apoptose [136]. Même si la résorption de l'os trabéculaire est plus rapide que celle de l'os cortical [101], la durée moyenne de cette étape est de 2 à 3 semaines [204, 101].

L'inversion Une fois que la lacune de Howship est creusée, des fibres de collagène, encore ancrées dans la matrice osseuse, dépassent au niveau des surfaces de la cavité. Les cellules bordantes nettoient alors ces surfaces en s'enroulant autour des protubérances collagéniques et en les digérant [80, 101]. Cette phase dure 4 à 5 semaines [101]. Une fois leur travail achevé, les cellules

bordantes déposent au fond de la cavité une fine couche riche en protéines : c'est la ligne cémentante [215, 80]. Elle reliera l'ancien os au nouveau.

La formation Lorsque la cavité est prête, les ostéoblastes commencent à déposer le collagène ainsi que les protéines non collagéniques, formant l'ostéoïde. Puis le front de minéralisation apparaît tandis que les ostéoblastes continuent de remplir progressivement la lacune de Howship d'une nouvelle matrice osseuse. Parfois, un ostéoblaste demeure pris au piège dans la matrice osseuse : il se différenciera en un ostéocyte. Entre 10% et 20% des ostéoblastes subiront ce sort [236, 177, 203]. La nouvelle matrice osseuse est formée en 3 ou 4 mois environ [204, 101]. Le processus de remodelage est terminé lorsque la surface de l'os a retrouvé son état initial de quiescence. Les ostéoblastes restants se différencient alors en cellules bordantes ou disparaissent par apoptose.

Remarque : Il est évident qu'une bonne communication entre les différentes cellules osseuses assure le bon déroulement du remodelage osseux [42]. Comprendre et maîtriser ces communications conduirait à la régression des maladies osseuses. Les échanges cellulaires ne sont pas encore tous très bien connus, mais parmi eux, un des plus prometteurs est la voie de signalisation RANKL/RANK/OPG [39, 206, 190, 191, 43]. Il est également intéressant de souligner que les protéines non collagéniques sécrétées par les ostéoblastes et séquestrées dans la matrice osseuse sont libérées lors de la résorption osseuse. Il semblerait que certaines de ces protéines activent la différenciation des pré-ostéoblastes en ostéoblastes et inhibe l'activité des ostéoclastes [163].

1.2.2 Deux types de remodelage : ciblé et non ciblé

Le remodelage osseux semble être régulé par les ostéocytes. Cependant, deux types de remodelage osseux sont connus : le remodelage « ciblé » et le remodelage « non ciblé ». Le premier est déclenché par exemple lors de la réparation d'une microfissure ou de l'adaptation du squelette à son environnement : les ostéoclastes migrent vers l'endroit endommagé et commencent à y résorber la matrice osseuse. Il s'ensuit la formation d'une nouvelle matrice osseuse par les ostéoblastes et le front de minéralisation, pour finalement retrouver un tissu osseux non endommagé. Mais lorsque le corps a besoin de rééquilibrer ses concentrations en calcium ou en phosphate, comme en cas d'hypocalcémie par exemple, les ostéoclastes résorbent aléatoirement la matrice osseuse. En effet, le but du remodelage dans ce cas-ci est de libérer rapidement du calcium, peu importe

l'endroit. Burr [45] estime que 30% des remodelages osseux ayant lieu sont ciblés les 70% restant étant non-ciblés. De façon intéressante, les ostéocytes ont aussi la capacité de réguler ponctuellement la concentration en calcium/phosphate du fluide interstitiel. Il semblerait qu'ils utilisent cette fonction principalement en période d'allaitement [33, 195, 34].

1.3 Modèles existants : état de l'art

Le remodelage osseux intéresse les scientifiques depuis plusieurs siècles. En 1638, Galilée fut le premier à imaginer un parallèle entre la taille des os et le chargement qu'ils subissent [35]. Plus tard, Wolff [255] proposa l'adaptation du tissu osseux aux forces mécaniques environnantes. Aujourd'hui, devant les enjeux socioéconomiques engendrés par les maladies osseuses, de nombreuses études expérimentales et théoriques s'intéressent au tissu osseux. Bien que non homogène, élastique, voire viscoélastique et anisotrope [100, 79], le tissu osseux est souvent modélisé comme un matériau élastique linéaire, homogène et isotrope transverse [109]. Cependant, la présence de pores saturés de fluide interstitiel font du tissu osseux un milieu poreux. Ainsi, lorsque l'os est soumis à des contraintes mécaniques, des flux interstitiels se créent aux différentes échelles [189]. Soupçonnés de jouer un rôle majeur dans le remodelage osseux [86], l'importance de ces flux et leurs comportements ont été examinés par diverses études² à l'échelle de l'organe [261, 156, 243, 216, 244], de l'ostéon [262, 201, 37, 142, 202], et du réseau lacuno-canaliculaire [253, 219, 259, 244, 103, 260, 10]. D'autres études, plus soucieuses de l'influence de la structure complexe du tissu osseux, proposent des modèles multi-échelles pour étudier l'écoulement du fluide interstitiel à une petite échelle et ses conséquences aux échelles supérieures [253, 156, 64]. Les caractéristiques du tissu osseux (coefficients d'élasticité, perméabilité, porosité, morphologie) ont été déterminées par différentes études tant à l'échelle de l'organe [50, 157], qu'à l'échelle du réseau lacuno-canaliculaire [197, 23, 91] et de la matrice de collagène-hydroxyapatite [52, 209, 210, 211].

Par ailleurs, le tissu osseux présente des propriétés électriques [70] et sa déformation engendre des potentiels électriques [221, 182, 121] dont l'origine serait électrocinétique plutôt que piézoélectrique [193, 208, 188, 62, 145].

Enfin, puisque primordial pour la survie des ostéocytes, d'autres études se sont intéressées au

2. basées pour la plupart sur la théorie de la poroélasticité introduite par Biot [28]

transport des nutriments des vaisseaux sanguins aux cellules osseuses. Il en ressort que, malgré l'optimalité [170] de la taille des ostéons, cette dernière semble trop grande pour que de grosses molécules (telles que les protéines) puissent atteindre, par diffusion, les ostéocytes proches de la ligne cémentante. Ainsi, de nombreuses études estiment que le mécanisme de transport majeur au sein du réseau lacuno-canaliculaire est la convection [189, 130, 187, 213, 264, 150, 194].

Ces nombreuses études ont permis une meilleure compréhension du tissu osseux et de son comportement, conduisant au développement de différents modèles du remodelage osseux [133, 148, 250, 73, 155, 53, 206, 220, 235, 191].

1.4 Nouveauté

Un des éléments clés du remodelage osseux serait le rôle joué par l'écoulement du fluide interstitiel au sein du réseau lacuno-canaliculaire, et plus précisément, la contrainte de cisaillement ressentie par les ostéocytes, notamment au niveau de leur dendrite. Par conséquent, comprendre le comportement du fluide au sein du canalicule est important pour prédire la réponse ostéocytaire. Les différentes recherches menées jusqu'ici indiquent que le tissu osseux est un milieu poreux chargé et saturé par un électrolyte. Mais des études s'intéressant aux effets de l'écoulement d'un électrolyte au sein d'un milieu poreux saturé et chargé révèlent que des phénomènes électrochimiques ayant lieu à l'échelle du pore sont responsables d'événements visibles à l'œil nu tels que les performances électriques des piles à combustible [54], les fissures des structures en béton armé en façade maritime ou zone de déverglaçage [38] ou encore le gonflement des argiles [173, 135, 151, 141]. Étant donné que le tissu osseux présente des caractéristiques similaires à ces matériaux, des modèles multi-échelles, inspirés de ces travaux, ont donc été développés au sein du laboratoire pour mieux comprendre les phénomènes multiphysiques qui régissent *in vivo* les interactions entre le fluide interstitiel, la matrice solide et les cellules osseuses [140, 143, 137]. Ces modèles tiennent compte, à l'échelle du pore, de phénomènes couplés tels que la conduction hydraulique, l'osmose, l'électroosmose, la diffusion, la convection et l'électromigration ainsi que de la présence d'une double-couche électrique et de la matrice péricellulaire (cf. FIGURE 1.1 F). Ces phénomènes sont décrits ci-après.

1.4.1 Phénomènes couplés considérés dans nos modèles

Conduction hydraulique Lorsqu'une contrainte est appliquée sur un milieu poreux, un gradient de pression se forme au niveau des pores. Pour compenser cette différence de pression, le fluide interstitiel est chassé et un écoulement se forme : c'est la conduction hydraulique, mouvement d'un fluide sous l'effet d'un gradient de pression.

Électroosmose Lorsque qu'un gradient électrique est présent, les espèces chargées mobiles présentes dans le fluide se meuvent pour compenser cette différence de potentiel, entraînant avec elles, par effet visqueux, des particules de fluide. Un écoulement de fluide apparaît alors : c'est l'électroosmose, mouvement d'un électrolyte sous l'action d'un gradient de potentiel électrique.

Osmose Soient deux solutions séparées par une membrane semi-perméable empêchant le passage des solutés. Si les deux solutions ont des concentrations chimiques différentes, le solvant se déplace des zones de faibles concentration vers les zones de fortes concentration pour rétablir l'équilibre chimique. C'est l'osmose : mouvement d'un fluide sous l'action d'un gradient de concentration.

Potentiel d'écoulement Lorsqu'un milieu poreux saturé par une solution électrolytique est soumis à un gradient de pression, le fluide présent dans les pores s'écoule, entraînant le déplacement des ions. Un potentiel électrique peut alors être mesuré. C'est le potentiel d'écoulement : courant électrique dû au déplacement des ions en réponse à un gradient de pression.

Conduction électrique Lorsqu'une solution électrolytique (ou tout autre conducteur) est soumise à un gradient électrique, les espèces chargées se déplacent pour compenser la différence de potentiel électrique. Leur déplacement crée un courant électrique. C'est la conduction électrique : le déplacement d'espèces chargées en réponse à un gradient électrique.

Diffusion et potentiel de membrane L'introduction d'un gradient de concentration entre deux solutions séparées d'une membrane engendre le déplacement des espèces ioniques pour compenser la différence de concentration. Un courant électrique peut alors être mesuré. C'est le potentiel de membrane : courant électrique apparaissant sous l'influence d'un gradient de concentration.

Hyperfiltration Soient deux solutions de même concentration, séparées par une membrane semi-perméable. L'application d'une pression sur la solution A entraîne l'écoulement du solvant de la solution A vers la solution B, créant une surconcentration d'espèces chimiques dans la solution A, en comparaison avec la solution B. Pour compenser cette différence de concentration, les espèces chimiques de la solution A ont tendance à se coller à la membrane semi-perméable. C'est l'hyperfiltration : le mouvement d'espèces chimiques en réponse à un gradient de pression. Ce phénomène est également appelé osmose inverse.

Électromigration La présence d'un gradient électrique génère le mouvement de charges électriques des zones de fort potentiel vers celles de faible potentiel : c'est l'électromigration, déplacement de charges sous l'action d'un gradient électrique.

Diffusion En présence d'un gradient de concentration, les espèces chimiques migrent, aléatoirement, des zones de forte concentration à celles de faible concentration, pour rééquilibrer le système. Ce mécanisme de transport est appelé la diffusion.

Convection Lorsqu'un fluide s'écoule, les espèces chimiques présentes peuvent se déplacer en se laissant porter par l'écoulement du fluide : c'est la convection.

L'origine de ces phénomènes couplés est résumée dans le tableau ci-dessous.

Résultat \ Force motrice	Gradient de pression	Gradient de potentiel électrique	Gradient de concentration
Flux hydraulique	Conduction hydraulique	Électroosmose	Osmose
Courant électrique	Potentiel d'écoulement	Conduction électrique	Diffusion et potentiel de membrane
Flux d'ions	Hyperfiltration	Électromigration	Diffusion

TABLE 1.2 – **Origines de différents phénomènes couplés** (d'après Lemaire [135]). Les phénomènes considérés dans nos modèles aux échelles microscopiques sont en noir. Les différents phénomènes couplés sont décrit ci-dessus.

1.4.2 Double couche électrique

La matrice osseuse et la membrane ostéocytaire possèdent toutes deux une densité surfacique de charge négative due à la présence de fibres de collagène pour la première et d'acides gras pour la seconde [74, 163]. Par conséquent, la force de Coulomb tend à attirer les cations en solution vers les interfaces solides / fluides tandis que les anions sont repoussés vers le centre du pore. Il se forme alors aux interfaces une double-couche électrique composée d'une couche de cations adsorbés à la surface (couche de Stern) et d'une couche de cations mobiles au voisinage de la surface (couche diffuse ou de Gouy-Chapman) (cf. FIGURE 1.2). La longueur de Debye L_D caractérise l'épaisseur de cette double-couche électrique. Le plan séparant les ions liés à la surface des ions mobiles est appelé plan de cisaillement. Il peut être confondu avec le plan séparant la couche de Stern de la couche diffuse. C'est au plan de cisaillement que le potentiel Zêta ζ est mesuré.

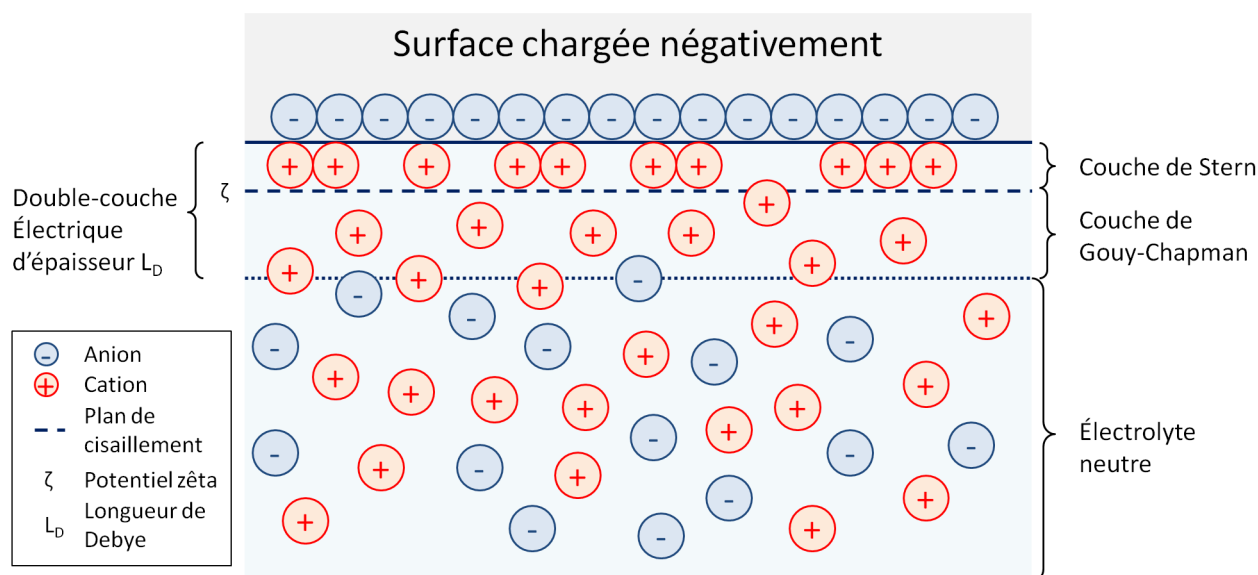


FIGURE 1.2 – **Phénomène de double-couche électrique.** Les cations présents dans le fluide interstitiel sont attirés aux interfaces et forment une double-couche électrique composée d'une couche de cations adsorbés ou couche de Stern et d'une couche diffuse de cations mobiles ou couche de Gouy-Chapman (schéma adapté de Hunter [110]).

1.4.3 Échanges chimiques

Les ostéocytes sont des cellules vivantes. Ils ont besoin de nutriments, évacuent leurs déchets et communiquent entre eux par l'envoi de messages biochimiques. De plus, des flux chimiques physiologiques ont été observés entre la matrice osseuse et le fluide interstitiel [195, 34, 159]. Ainsi, des échanges chimiques ont lieu aux interfaces solide/fluide. Or, de tels échanges peuvent

changer les propriétés physico-chimiques du milieu et modifier ainsi l'écoulement du fluide interstitiel. Les modèles développés jusqu'à présent au sein du laboratoire ne tenant pas compte de ces échanges, cette thèse enrichit les travaux précédents et propose un nouveau modèle multi-échelle qui considère les échanges. De plus, le modèle proposé est décrit pour un électrolyte à composants multiples puisque la composition exacte du fluide interstitiel est inconnue [129].

1.5 Conclusion

De nos jours, les maladies osseuses touchent un grand nombre de personnes âgées et coûtent cher. Ces pathologies surviennent dans certains cas suite à un dysfonctionnement du remodelage osseux. Les cellules mécanosensibles enfouies dans la matrice osseuse, les ostéocytes, sont soupçonnées d'être à l'origine du renouvellement du tissu osseux. Une meilleure compréhension du fonctionnement de ces dernières pourrait donc conduire à de nouvelles indications thérapeutiques. Aujourd'hui, plusieurs études ont montré l'influence non négligeable de l'écoulement du fluide interstitiel sur la sensibilité des ostéocytes et donc le remodelage osseux. Devant l'importance de ce phénomène, ce travail de thèse développe, dans le chapitre 2, un modèle multi-échelle de l'écoulement du fluide interstitiel et du transport des ions à l'échelle lacuno-canaliculaire. Les phénomènes physiques pertinents sont décrits à l'échelle du pore ostéocytaire puis propagés, *via* une méthode d'homogénéisation périodique de type asymptotique, à l'échelle canaliculaire. Une analyse de sensibilité multi-paramétrique est ensuite réalisée dans le chapitre 3 pour percevoir l'influence de chaque variable sur l'écoulement interstitiel. Les résultats obtenus conduisent au chapitre 4 qui expose l'importance de la chimie, à travers des expériences réalisées avec le Professeur S. V. Komarova de la Faculté de médecine dentaire de l'Université McGill d'une part, et une étude théorique d'autre part. Cette étude théorique s'intéresse aux effets que peuvent induire des flux de calcium physiologiques sur les phénomènes de transport. Le chapitre 5 étend le modèle canaliculaire à l'échelle de l'ostéon en utilisant, à nouveau, une méthode d'homogénéisation périodique de type asymptotique. Enfin, ce travail de thèse s'achève par une conclusion générale.

Chapitre 2

De l'échelle du pore à celle du canalicule

LA mécano-sensibilité des ostéocytes vis-à-vis l'écoulement du fluide interstitiel les entourant semble être à l'origine du remodelage du tissu osseux. Différents phénomènes peuvent déclencher l'écoulement d'un fluide dans un milieu poreux chargé négativement : la conduction hydraulique en présence d'un gradient de pression, l'osmose en réponse à un gradient de concentration ou encore l'électroosmose suite à un gradient de potentiel électrique. Si, en général, la plupart des modèles déjà développés tiennent compte d'un ou deux de ces phénomènes, aucun jusqu'à présent n'a pris en compte l'importance de l'association des trois phénomènes. Or différentes études ont montré que sous l'action d'un gradient de pression, survenant par exemple lors d'activités physiques telles que la marche, la masse osseuse augmentait. De plus, une des techniques cliniques actuelles pour accroître la masse osseuse est la création d'un gradient électrique [84, 247, 248, 217]. Par ailleurs, des flux de calcium apparaissant au niveau du réseau lacuno-canaliculaire ont été mesurés expérimentalement. En parallèle, les cellules osseuses sont des entités vivantes. Elles puisent donc leurs nutriments dans le fluide interstitiel et y évacuent leur déchets. Ces phénomènes créent des gradients chimiques. Ainsi, il semble important de tenir compte de la conduction hydraulique, de l'osmose et de l'électroosmose pour décrire l'écoulement du fluide interstitiel au sein du réseau lacuno-canaliculaire. Par ailleurs, lorsque certaines études étudient le transport des molécules, elles tiennent compte de la diffusion et/ou de la convection, mais bien souvent, l'électromigration, qui est le déplacement d'ions provoqué par un courant électrique, est oubliée. Or, sous l'action d'un gradient de pression, les espèces chargées présentes dans le fluide interstitiel se meuvent, créant des différences de potentiels électriques dus à la force de Coulomb. Ainsi, l'électromigration est présente dans le réseau lacuno-canaliculaire et doit également être prise en compte lors de la modélisation du transport des espèces chimiques. Ainsi, un

modèle de l'écoulement du fluide interstitiel et du transport des espèces chimiques, tenant compte des phénomènes hydro-électro-chimiques, est développé à l'échelle du pore. Il est propagé par la suite à l'échelle du canalicule *via* une méthode d'homogénéisation périodique de type asymptotique.

2.1 Modèle à l'échelle du pore

À l'échelle du pore, l'os cortical est vu comme un milieu poreux saturé par une solution électrolytique. Sa phase solide Ω_s est l'union du canalicule avec la dendrite ostéocytaire. Sa phase fluide Ω contient des ions dissous dans de l'eau. L'interface entre les deux phases est notée $\partial\Omega$. Le canalicule et la dendrite ostéocytaire sont représentés par deux cylindres concentriques de section droite circulaire, de rayons respectifs R_C et R_M . Le fluide interstitiel s'écoule dans l'espace annulaire $\delta_R = R_C - R_M$. Devant l'importance du rôle joué par l'écoulement du fluide interstitiel et le transport ionique sur l'activité et la survie ostéocytaire, cette thèse se focalise sur la phase fluide du pore canaliculaire. Ainsi, la déformation de la phase solide, bien qu'existante, n'est pas considérée dans cette thèse. La phase solide est donc supposée indéformable. Les champs décrits dans la suite se rapportent à la base $(\mathbf{e}_r, \mathbf{e}_\theta, \mathbf{z})$ associée aux coordonnées cylindriques (r, θ, z) où l'axe z désigne l'axe du canalicule.

2.1.1 Électrostatique

Les effets électromagnétiques sont considérés très petits et donc négligés. Pour un matériau diélectrique, homogène, isotrope et dont le comportement est linéaire, le champ de « déplacement » électrique \mathbf{D} est une fonction linéaire du champ électrostatique \mathbf{E} . Leur relation est donnée par l'équation suivante :

$$\mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E}, \quad (2.1)$$

où la permittivité du milieu $\varepsilon = \varepsilon_0 \varepsilon_r$ est le produit entre la constante diélectrique ε_r et la permittivité du vide ε_0 . Or, l'équation de Maxwell-Faraday indique que le champ électrostatique est l'opposé du gradient du potentiel électrique $\nabla\phi$: $\mathbf{E} = -\nabla\phi$, où l'opérateur spatial ∇ désigne le gradient. De plus, la forme différentielle du théorème de Gauss relie la densité volumique de charges électriques Q au flux du champ de déplacement électrique : $\nabla \cdot \mathbf{D} = Q$. En injectant ces

équations dans (2.1), l'équation suivante est obtenue :

$$\nabla \cdot \nabla \phi = -\frac{Q}{\varepsilon_0 \varepsilon_r}, \quad (2.2)$$

où l'opérateur spatial $\nabla \cdot$ désigne la divergence. En remarquant que la densité de charges électrique disponible est le produit entre la constante de Faraday F et les concentrations pondérées par les valences $c = \sum_i Z_i n_i$ (où Z_i est la multiplication de la valence z_i de l'ion i par le signe de sa charge et n_i est la concentration de l'ion i), l'équation de Gauss-Poisson est obtenue. Elle décrit le potentiel électrique en fonction de la distribution des charges électriques :

$$\nabla \cdot \nabla \phi = -\frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i Z_i n_i. \quad (2.3)$$

Différentes conditions limites peuvent être associées à l'équation de Gauss-Poisson (2.3). Si la valeur du potentiel électrique aux parois est directement considérée, une condition de Dirichlet peut être utilisée :

$$\phi = \zeta \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.4)$$

où ζ est le potentiel Zêta mesuré au plan de cisaillement (cf. FIGURE 1.2). En revanche, si le flux de charges à travers la surface du pore est plus intéressant, une condition de Neumann est envisageable :

$$\nabla \phi \cdot \mathbf{n} = \frac{\sigma_{tot}}{\varepsilon_0 \varepsilon_r}, \quad (2.5)$$

où \mathbf{n} est le vecteur unitaire normal orienté du fluide vers le solide et σ_{tot} est la densité surfacique de charge totale. Différentes approximations existent pour lier σ_{tot} et ζ . Tout d'abord, comme un gradient électrique est une différence de potentiel électrique divisée par une longueur, on peut simplement utiliser la condition de Neumann comme suit :

$$\nabla \phi \cdot \mathbf{n} \equiv \frac{\zeta}{L_D}, \quad (2.6)$$

En effet, en supposant que la couche de Stern fasse partie de la surface, le potentiel à la surface est alors le potentiel Zêta ζ . Or la longueur de Debye L_D , définie dans la sous-section 2.2.1, est une estimation de la distance sur laquelle les cations présents dans le fluide interstitiel écrantent les anions de la surface (épaisseur de la double-couche). Par conséquent, au-delà de la longueur de Debye, le potentiel électrique est quasi nul. Ainsi, la différence de potentiel entre la surface et

la fin de la double-couche vaut environ ζ et la longueur sur laquelle cette différence s'effectue est L_D . Cette définition de la condition de Neumann peut être en fait vue comme une condition de Dirichlet masquée. Dans la suite, cette condition de Neumann sera appelée « Neumann basée sur ζ ». Cependant, en général, le potentiel Zêta varie avec la concentration ionique de l'électrolyte [25]. Or avec une telle condition à la limite, ce phénomène n'est pas pris en compte si le potentiel Zêta est donné comme une constante. Il faudrait alors une loi « réaliste » donnant ζ en fonction de la concentration. Mais, dans l'os, une telle loi n'existe pas explicitement. On peut alors chercher une autre condition à la limite, de même type, qui tiendrait compte de la concentration ionique. Pour cela, il faut identifier la densité surfacique de charge totale σ_{tot} . En ce sens, la condition d'électroneutralité exprime la densité surfacique de charge totale σ_{tot} à partir de l'intégrale de la densité de charge volumique Q dans la couche diffuse [110] :

$$\int_{\Omega} Q dV = \int_{\partial\Omega} \sigma_{tot} dS. \quad (2.7)$$

En supposant que les densités de charge totales surfacique σ_{tot} et volumique Q sont quasiment constantes sur $\partial\Omega$, on obtient :

$$\nabla\phi \cdot \mathbf{n} = \frac{\sigma_{tot}}{\varepsilon_0\varepsilon_r} = \frac{F}{\varepsilon_0\varepsilon_r} \int_{R_0}^{\infty} \sum_i Z_i n_i dr = - \int_{R_0}^{\infty} \nabla \cdot \nabla\phi dr \quad (2.8)$$

où R_0 repère la surface et ∞ indique la zone électroneutre.

D'un autre point de vue, la densité surfacique de charge σ_{tot} peut être définie comme la somme de la densité de charge structurelle σ_0 avec la densité de charges adsorbées aux interfaces σ_a . Cette dernière nous est donnée par l'équation de Langmuir pour une solution isothermique à plusieurs composants [237, 231] : $\sigma_a = \sigma_{max} \sum_i \frac{K_i n_i}{1 + K_i n_i}$, où σ_{max} est la densité de charges échangeables au maximum et K_i est la constante d'équilibre de l'adsorption du cation i présent dans le fluide interstitiel par un site négatif de la paroi (un phosphate ou un lipide).

Remarque : Pour l'adsorption de l'ion i^{a+} de valence a par un site négatif X^- , l'équation-bilan de la réaction est $aX^- + i^{a+} \rightleftharpoons X_a i$ et la constante d'équilibre associée K_i est définie par :

$$K_i = \frac{\{X_a i\}}{\{X^-\}^a \{i^{a+}\}}, \quad (2.9)$$

avec $\{\star\}$ l'activité de l'espèce \star . Dans un électrolyte à forte force ionique, $\{\star\}$ peut être approchée par la concentration $[\star]$, ce qui conduit à cette autre définition de K_i :

$$K_i = \frac{[X_a^i]}{[X^-]^a [i^{a+}]}. \quad (2.10)$$

Ainsi, la densité surfacique de charge totale des parois est :

$$\sigma_{tot} = \sigma_0 + \sigma_a = \sigma_0 + \sigma_{max} \sum_i \frac{K_i n_i}{1 + K_i n_i}. \quad (2.11)$$

Il est à noter que cette équation est construite sous l'hypothèse qu'un site négatif libre permet l'adsorption d'un cation et qu'en présence d'un ion non monovalent, le nombre de sites occupés par cet ion est le nombre de sa valence (par exemple : un ion magnésium occupera 2 sites). Ainsi, une autre condition à la limite donnée par la théorie de Langmuir pour un électrolyte à multicomposants est :

$$\nabla \phi \cdot \mathbf{n} = \frac{\sigma_{tot}}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} = \frac{1}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \left(\sigma_0 + \sigma_{max} \sum_i \frac{K_i n_i}{1 + K_i n_i} \right). \quad (2.12)$$

De cette manière, la condition à la limite correspondant à l'équation de Gauss-Poisson (2.3) sera choisie en fonction des données connues : si le potentiel Zêta ζ est connu, la condition de Dirichlet (2.4) ou la condition de Neumann (2.6) seront favorisées. En revanche, lorsque les concentrations ou les constantes d'équilibres sont connues, les conditions issues de la condition d'électroneutralité (2.8) ou de la théorie de Langmuir (2.12) seront préférées.

2.1.2 Écoulement du fluide

Le fluide interstitiel est supposé newtonien et incompressible. Sa loi de comportement est donc :

$$\sigma = -p\mathbb{1} + 2\mu_f \mathbb{D}, \quad (2.13)$$

où p est la pression hydraulique, $\mathbb{1}$ est le tenseur identité du second ordre, μ_f est la viscosité dynamique du fluide et \mathbb{D} est le tenseur des taux de déformation. En négligeant les termes d'inertie, l'équation de bilan est la suivante :

$$\nabla \cdot \sigma + \mathbf{s} = \mathbf{0}, \quad (2.14)$$

où \mathbf{s} est un terme source. Or, la présence de charges électriques dans le fluide interstitiel expose l'électrolyte à la force de Coulomb $\mathbf{F}_e = Q\mathbf{E}$. À cause de ce phénomène, un gradient électrique

engendre le mouvement des espèces ioniques. Mais lorsque les ions se meuvent, ils entraînent avec eux, par effets visqueux, des particules de fluide, créant un écoulement dû au gradient électrique (électro-osmose). Ainsi, l'électro-osmose agit sur l'écoulement du fluide interstitiel. Par conséquent, ce couplage électrocinétique doit être pris en compte pour la modélisation de l'écoulement du fluide interstitiel. Par ailleurs, la matrice péricellulaire, présente dans l'entrefer, ralentit la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel [143]. Ce phénomène est représenté par une force de frottement $\mathbf{F}_b = -\frac{\mu_f}{k_f}\mathbf{v}$, où \mathbf{v} est le vecteur vitesse du fluide et k_f est la perméabilité associée à la matrice péricellulaire [40, 234, 253, 62]. Le terme source est donc : $\mathbf{s} = \mathbf{F}_e + \mathbf{F}_b = -Q\nabla\phi - \frac{\mu_f}{k_f}\mathbf{v}$. Ainsi, la combinaison de la loi de comportement (2.13) et du terme source dans l'équation (2.14) donne une équation de type Brinkman :

$$-\nabla p + \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v} - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v} = Q \nabla \phi. \quad (2.15)$$

En se rappelant de la définition de la densité volumique de charges Q , l'écoulement du fluide interstitiel est régi par l'équation modifiée de Stokes :

$$-\nabla p + \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v} - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v} = F \sum_i Z_i n_i \nabla \phi. \quad (2.16)$$

Il est intéressant de remarquer que lorsque les effets électriques sont négligés (partie de droite de l'équation (2.16)), l'absence de fibres dans l'entrefer ($k_f \rightarrow \infty$) rend le terme de Brinkman $\frac{\mu_f}{k_f}\mathbf{v}$ négligeable et l'écoulement du fluide est régi par l'équation de Stokes bien connue. En revanche, lorsque la perméabilité de la matrice péricellulaire est très faible ($k_f \rightarrow 0$), le terme de Stokes $\mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}$ est négligeable et c'est une loi de Darcy classique qui détermine l'écoulement du fluide interstitiel.

Par ailleurs, une condition de non-glissement est appliquée aux parois :

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.17)$$

où \mathbf{t} est le vecteur tangent unitaire à la frontière $\partial\Omega$.

Conservation de la masse

La conservation de la masse pour un fluide incompressible newtonien est donnée par :

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0, \quad (2.18)$$

laquelle complète la représentation mathématique de l'écoulement du fluide interstitiel au sein du canalicule.

Cisaillement

Comme nous avons pu le voir dans l'introduction (chapitre 1), les ostéocytes sont sensibles à la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel. Il peut donc être intéressant de calculer ce cisaillement. Il est défini par l'équation suivante :

$$\tau = (\sigma \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{t} \Big|_{\partial\Omega_M}. \quad (2.19)$$

En vertu de la symétrie de révolution du canalicule, le champ de vitesse du fluide est donné par $\mathbf{v} = v(r)\mathbf{z}$. Le remplacement du tenseur des contraintes σ par sa définition (2.13) donne :

$$\tau = \mu_f \frac{\partial v}{\partial r} \Big|_{\partial\Omega_M}, \quad (2.20)$$

qui est la définition usuelle de la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement d'un fluide newtonien dans une conduite cylindrique de section droite circulaire. Dans cette équation, v représente la composante longitudinale du vecteur vitesse \mathbf{v} , r est le rayon de l'entrefer et $\partial\Omega_M$ est l'interface entre la membrane ostéocytaire et le fluide.

2.1.3 Transport des ions

En condition isotherme et sans déformation du squelette, le flux total de l'ion i , noté \mathbf{J}_i , est la somme des flux de diffusion \mathbf{J}_{C_i} , de convection \mathbf{J}_{v_i} et d'électromigration \mathbf{J}_{E_i} :

$$\begin{aligned} \mathbf{J}_i &= \mathbf{J}_{C_i} + \mathbf{J}_{v_i} + \mathbf{J}_{E_i} \\ &= -D_i \nabla n_i + n_i \mathbf{v} + \frac{n_i e Z_i D_i}{k_B T} \mathbf{E} \\ &= -D_i \nabla n_i + n_i \mathbf{v} - n_i Z_i D_i \frac{F}{RT} \nabla \phi \\ &= -D_i \nabla n_i + n_i \mathbf{v} - n_i Z_i D_i \nabla \bar{\phi} \end{aligned} \quad (2.21)$$

où D_i , n_i et Z_i sont, respectivement, le coefficient de diffusion, la concentration et la charge de l'ion i . De plus, e représente la charge élémentaire et k_B la constante de Boltzmann. Enfin, le potentiel électrique réduit $\bar{\phi} = F\phi/RT$ est défini à partir de la constante de Faraday F , de la température T et de la constante des gaz parfaits R .

Remarque : $\bar{\star} = F\star/RT$ est une notation qui sera utilisée par la suite.

Avec la définition de \mathbf{J}_i , l'équation régissant le transport de l'ion i est :

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} + \nabla \cdot (n_i \mathbf{v}) = \nabla \cdot \left[D_i (\nabla n_i + Z_i n_i \nabla \bar{\phi}) \right]. \quad (2.22)$$

Ainsi, l'équation classique de Nernst-Planck décrit le transport ionique à travers des termes de convection, de diffusion Brownienne et d'électromigration. Comme cela a été précisé dans la sous-section 1.4.3, des échanges chimiques existent entre la matrice osseuse, les cellules osseuses et le fluide interstitiel. Ces échanges ioniques sont représentés par la condition aux limites suivante :

$$-D_i (\nabla n_i + n_i \nabla \bar{\phi}) \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma_i}{\partial t}, \quad (2.23)$$

où Γ_i est la concentration surfacique de l'espèce chimique i dans la double-couche électrique disponible pour l'adsorption. Elle s'exprime en mol/m².

Remarque : En l'absence d'échanges ioniques ce terme est nul.

2.2 Solution virtuelle équivalente : introduction de propriétés de bulk

Pour propager les phénomènes ayant lieu dans le pore à l'échelle du canalicule, la distinction entre variables lentes (variant à l'échelle du canalicule) et variables rapides (variant à l'échelle du pore) est indispensable. Pour permettre cela, un bulk virtuel équivalent Ω_b est introduit dans cette section. Sa définition se réfère à celle introduite par Moyne and Murad [173]. Le bulk est une solution vérifiant l'électroneutralité en chaque point du fluide. En chaque point M du fluide Ω , le bulk virtuel équivalent $\Omega_b(M)$ a un potentiel électrique ψ_b , une concentration n_{b_i} et une pression p_b . Les variables liées au bulk sont à présent indexées par b .

Potentiel électrique En calculant l'écart électrique $\varphi = \phi - \psi_b$ entre le potentiel réel et le potentiel du bulk en un point M de la phase fluide Ω , un nouveau potentiel φ est introduit. Il peut être interprété comme le potentiel électrique de double-couche. Ainsi, le potentiel réel ϕ est la somme d'un potentiel électrique de double-couche φ et d'un potentiel macroscopique ψ_b . Ce dernier peut être interprété comme un potentiel d'écoulement.

Concentrations ioniques L'équilibre thermodynamique du bulk Ω_b impose l'égalité des potentiels électrochimiques d'un point $M \in \Omega$ et de son équivalent virtuel $\Omega_b(M)$: $\tilde{\mu}_i = \widetilde{\mu}_{b_i}$. En négligeant l'influence de la pression sur le potentiel électrochimique [172], la définition de ce potentiel (C.17) présentée dans l'annexe C conduit à cette nouvelle égalité :

$$Z_i F \phi + RT \ln\left(\frac{n_i}{n_{b_{tot}}}\right) = Z_i F \psi_b + RT \ln\left(\frac{n_{b_i}}{n_{tot}}\right). \quad (2.24)$$

Dans la solution réelle comme dans la solution virtuelle, les concentrations ioniques sont très petites devant la concentration de l'eau. Par conséquent, les concentrations totales n_{tot} et $n_{b_{tot}}$ sont approximativement égales aux concentrations de l'eau dans la solution réelle $n_{tot} \simeq n_e$ et dans le bulk $n_{b_{tot}} \simeq n_{b_e}$, et la masse volumique du fluide ρ_f est la même dans les deux solutions électrolytiques : $\rho_f \simeq n_e M_e \simeq n_{b_e} M_e$, avec M_e la masse molaire de l'eau. Ainsi, l'égalité des potentiels électrochimiques (2.24) se réécrit de la manière suivante :

$$Z_i F \phi + RT \ln(n_i) = Z_i F \psi_b + RT \ln(n_{b_i}). \quad (2.25)$$

Une manipulation de cette équation donne ci-dessous la relation entre la concentration réelle et la concentration du bulk :

$$n_i = n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}). \quad (2.26)$$

Par conséquent, les concentrations ioniques sont régies par une distribution de Boltzmann.

Pression L'équilibre thermodynamique du bulk Ω_b impose également l'égalité des potentiels électrochimiques de l'eau présente dans les solutions réelle et virtuelle. L'électroneutralité de l'eau conduit à la disparition du terme électrique apparaissant dans la définition (C.19) du potentiel électrochimique pour un fluide incompressible (cf. annexe C). Ainsi, en se rappelant que $\rho_e \simeq n_e M_e \simeq n_{b_e} M_e$, l'égalité entre les potentiels électrochimiques de l'eau contenue dans la solution réelle $\tilde{\mu}_e$ et le bulk $\widetilde{\mu}_{b_e}$ est :

$$\frac{p}{\rho_e} + \frac{RT}{M_e} \ln\left(\frac{n_e}{n_e + \sum_i n_i}\right) = \frac{p_b}{\rho_e} + \frac{RT}{M_e} \ln\left(\frac{n_{b_e}}{n_{b_e} + \sum_i n_{b_i}}\right). \quad (2.27)$$

Un développement de Taylor du logarithme népérien à l'ordre 1 conduit à la définition suivante de la pression du bulk p_b :

$$p_b = p - RT \left(\sum_i n_i - \sum_i n_{b_i} \right). \quad (2.28)$$

Remarque : La pression p est en fait la somme de la pression du bulk p_b et de la pression osmotique $\pi = RT \left(\sum_i n_i - \sum_i n_{b_i} \right)$ définie, pour une solution idéale, par la loi de Van't Hoff. La relation (2.26) liant la concentration réelle n_i à la concentration du bulk n_{b_i} donne une nouvelle définition de la pression osmotique :

$$\pi = RT \sum_i n_{b_i} \left(\exp(-Z_i \bar{\varphi}) - 1 \right). \quad (2.29)$$

Constante d'équilibre Avec l'introduction de la constante d'équilibre intrinsèque K_{b_i} , définie par Sposito [218], la constante d'équilibre K_i de l'adsorption de l'ion i par un site libre de la paroi varie à présent exponentiellement avec le potentiel de double-couche (voir éq. (2.10)) :

$$K_i = K_{b_i} \exp(Z_i \bar{\varphi}). \quad (2.30)$$

Relations entre variables réelles et variables de bulk En résumé, les variables réelles sont liées aux variables de bulk par les relations suivantes :

$$\phi = \psi_b + \varphi, \quad (2.31)$$

$$n_i = n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}), \quad (2.32)$$

$$p = p_b + \pi = p_b + RT \sum_i n_{b_i} \left[\exp(-Z_i \bar{\varphi}) - 1 \right], \quad (2.33)$$

$$K_i = K_{b_i} \exp(Z_i \bar{\varphi}). \quad (2.34)$$

Ainsi, le potentiel électrique ϕ est la somme d'un potentiel d'écoulement ψ_b avec un potentiel électrique de double-couche φ ; la concentration ionique n_i suit une distribution de Boltzmann ; la pression p est la pression de bulk p_b additionnée à la pression osmotique π ; la constante d'équilibre K_i est une fonction de la constante d'équilibre intrinsèque K_{b_i} et du potentiel de double-couche réduit $\bar{\varphi}$. La section qui suit introduit ces changements de variables dans les équations (2.3)-(2.12), (2.16)-(2.17) et (2.22)-(2.23).

2.2.1 Électrostatique

La distribution du potentiel électrique, précédemment régie par l'équation de Gauss-Poisson (2.3), suit à présent la loi de Poisson-Boltzmann :

$$\nabla \cdot \nabla(\bar{\psi}_b + \bar{\varphi}) = -\frac{F^2}{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT} \sum_i Z_i n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}). \quad (2.35)$$

Lorsque la taille du pore est suffisamment grande, l'équation (2.35) peut être approchée par l'approximation de Debye-Hückel [140] :

$$\nabla \cdot \nabla(\bar{\psi}_b + \bar{\varphi}) = \frac{1}{L_D^2} \bar{\varphi}, \quad (2.36)$$

où la longueur de Debye L_D , caractérisant l'épaisseur de la double-couche électrique, est définie par [110] :

$$L_D = \sqrt{\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT}{F^2 \sum_i n_{b_i} Z_i^2}}. \quad (2.37)$$

Les conditions aux limites (2.4)-(2.5) deviennent respectivement :

$$\bar{\psi}_b + \bar{\varphi} = \bar{\zeta} \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.38)$$

$$\nabla(\bar{\psi}_b + \bar{\varphi}) \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\sigma}_{tot}}{\varepsilon_0 \varepsilon_r}. \quad (2.39)$$

2.2.2 Écoulement du fluide

L'écoulement du fluide interstitiel, précédemment défini par l'équation de Stokes modifiée (2.16), est maintenant défini par :

$$\mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v} - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v} - \nabla p_b - RT \sum_i \left(\exp(-Z_i \bar{\varphi}) - 1 \right) \nabla n_{b_i} + RT \sum_i n_{b_i} (-Z_i) \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \nabla \bar{\psi}_b = \mathbf{0}. \quad (2.40)$$

Cette équation nous indique que l'écoulement du fluide interstitiel est régi par trois phénomènes : la conduction hydraulique, en réponse à un gradient de pression, l'osmose, en présence d'un gradient chimique et l'électroosmose, sous l'action d'un gradient électrique.

La condition aux limites (2.17) reste identique.

Conservation de la masse

La conservation de la masse (2.18) reste également la même.

Cisaillement

Le changement de variable n n'affecte pas non plus la définition du cisaillement ressenti par les ostéocytes qui est toujours donné par l'équation (2.20).

2.2.3 Transport des ions

Enfin, le transport de l'ion i est désormais décrit par :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \right) + \nabla \cdot \left(n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \mathbf{v} \right) = \nabla \cdot \left(D_i \exp(-Z_i \bar{\varphi}) (\nabla n_{b_i} + Z_i n_{b_i} \nabla \bar{\psi}_b) \right). \quad (2.41)$$

Afin d'alléger l'écriture, un flux \mathbf{J}_{CE_i} , somme des flux diffusif et d'électro-migration de l'ion i , est introduit :

$$\mathbf{J}_{CE_i} = -D_i \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \left(\nabla n_{b_i} + Z_i n_{b_i} \nabla \bar{\psi}_b \right). \quad (2.42)$$

Par conséquent, le transport des ions (2.41) peut être écrit comme :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \right) + \nabla \cdot \left(n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \mathbf{v} \right) + \nabla \cdot \mathbf{J}_{CE_i} = 0. \quad (2.43)$$

La condition à la limite correspondante, obtenue à partir des équations (2.23), (2.31)-(2.34) et (2.42), est :

$$\mathbf{J}_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma_i}{\partial t}. \quad (2.44)$$

où la quantité Γ_i caractérise les échanges chimiques apparaissant aux parois ostéoétytaire et osseuse. Sa définition est donnée dans la section 4.4.

2.3 Homogénéisation

Pour les milieux poreux hétérogènes, différentes méthodes permettent de décrire les phénomènes de la petite échelle à l'échelle supérieure. Cushman et al. [68] reviennent sur un bon nombre de ces différentes approches qu'ils classent selon le phénomène et le type de milieu poreux étudiés. Dans cette thèse, une homogénéisation asymptotique périodique, s'inspirant de celle développée par Auriault [16], propage les phénomènes hydro-électro-chimiques du pore canaliculaire à l'échelle du canalicule. Le principe de cette procédure est de considérer une cellule périodique représentative Ω , appelée Volume Élémentaire Représentatif (VER). Sa taille doit être suffisamment grande pour contenir tous les phénomènes physiques pertinents ayant lieu à l'échelle du pore et

suffisamment petite pour assurer une homogénéité à l'échelle supérieure. Les longueurs caractéristiques ℓ et L sont, respectivement, les échelles microscopique et macroscopique, tandis que x et X sont les coordonnées respectives associées à ces échelles (cf. FIGURE 2.1).

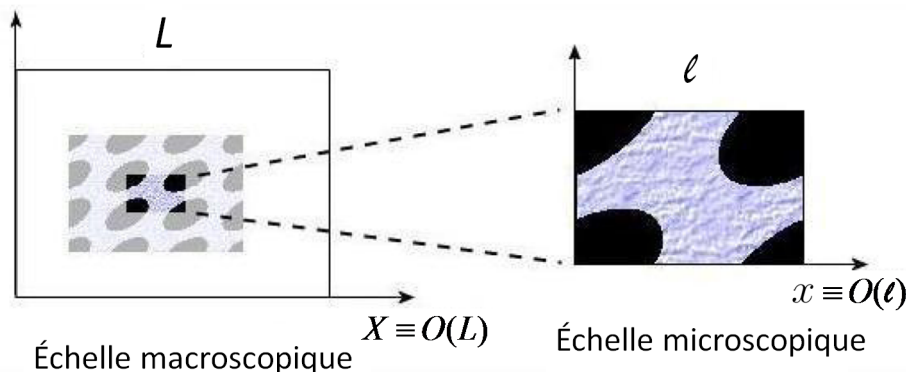


FIGURE 2.1 – **Homogénéisation périodique de type asymptotique** : les phénomènes microscopiques sont propagés à l'échelle macroscopique.

L'indépendance des deux échelles micro- et macroscopiques est assurée si le rapport $\eta = \ell/L$ est très petit devant 1. Cette condition est indispensable pour étendre les phénomènes microscopiques à l'échelle macroscopique. Dans notre problème, les longueurs caractéristiques microscopique ℓ et macroscopique L sont respectivement la taille de l'espace annulaire du pore dans la section droite ($\ell = \delta_R$) et la longueur du canalicule ($L = L_C$).

2.3.1 Forme sans dimension du problème à l'échelle du pore canaliculaire

La première étape de cette procédure d'homogénéisation consiste en la réécriture des équations à l'échelle microscopique (2.35)-(2.44) sous une forme sans dimension. À cette fin, chaque quantité q est divisée par une valeur de référence q_r :

$$q' = \frac{q}{q_r}. \quad (2.45)$$

Opérateur mathématique La décomposition du gradient ∇ en la somme d'un gradient à l'échelle microscopique ∇_x et d'un gradient à l'échelle macroscopique ∇_X donne : $\nabla = \nabla_x + \nabla_X$. En choisissant, par exemple, une longueur de référence L_r du même ordre de grandeur que la longueur macroscopique L (*i. e.* $L_r \equiv L$), un nouveau gradient sans dimension est obtenu : $\nabla' = L\nabla$. De la même manière, comme les longueurs caractéristiques aux échelles microscopique et macroscopique

pique sont, respectivement, ℓ et L , les formes sans dimensions des gradients à l'échelle microscopique ∇_x et à l'échelle macroscopique ∇_X sont : $\nabla'_x = \ell \nabla_x$ et $\nabla'_X = L \nabla_X$. Par conséquent, la forme sans dimension du gradient ∇ est :

$$\nabla' = \eta^{-1} \nabla'_x + \nabla'_X. \quad (2.46)$$

Électrostatique La forme sans dimension de l'équation de Poisson-Boltzmann (2.35) est :

$$\nabla' \cdot \nabla'(\bar{\psi}'_b + \bar{\varphi}') = -\frac{FL^2 n_{b_r} Z_r}{\varepsilon_0 \varepsilon_r \phi_r} \frac{F'^2}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \sum_i n'_{b_i} Z'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}' Z_r \phi_r). \quad (2.47)$$

Le potentiel de référence ϕ_r choisi est le potentiel Zêta ζ , de valeur -20 mV [124]. Comme la valence d'un ion est de l'ordre de l'unité ($Z_r \equiv O(1)$), la forme sans dimension de $Z_r F \phi_r / RT$ est de l'ordre de $O(\eta^0)$ où O désigne la notation de Landau pour caractériser l'ordre de grandeur. Ainsi, $Z_i \bar{\varphi} \equiv Z'_i \bar{\varphi}'$ et, de la même manière, $Z_i \bar{\psi}_b \equiv Z'_i \bar{\psi}'_b$. Par ailleurs, l'intégrale de la densité de charge volumique est égale à l'intégrale de la densité surfacique de charge (électro-neutralité dans le pore) [173]. Ainsi, $n_{b_r} Z_r \equiv \frac{\sigma_r}{F \ell}$. Par ailleurs, la densité de charge peut être reliée au flux électrique à l'interface *via* $\sigma_r \equiv \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{\ell} \phi_r$ [137]. Par conséquent, l'équation de Poisson-Boltzmann sans dimension (2.47) devient :

$$\eta^2 \nabla' \cdot \nabla'(\bar{\psi}'_b + \bar{\varphi}') = -\frac{F'^2}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \sum_i n'_{b_i} Z'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'). \quad (2.48)$$

En outre, la longueur caractéristique de la longueur de Debye est $O(\ell)$. En effet : $L_{D_r} \equiv \sqrt{\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r R T}{F^2 n_{b_r} Z_r}} \equiv \ell$ d'après les lois d'échelles précédentes. Ainsi, la forme sans dimension de l'approximation de Debye-Hückel (2.36) est :

$$\eta^2 \nabla' \cdot \nabla'(\bar{\psi}'_b + \bar{\varphi}') = \frac{1}{L_D'^2} \bar{\varphi}', \quad (2.49)$$

où la longueur de Debye sans dimension L'_D est définie par :

$$L'_D = \sqrt{\frac{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'}{F'^2 \sum_i n'_{b_i} Z_i'^2}}. \quad (2.50)$$

Les conditions aux limites (2.38)-(2.39) mises sous une forme sans dimension deviennent :

$$\bar{\psi}'_b + \bar{\varphi}' = \bar{\zeta}' \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.51)$$

$$\eta \nabla'(\bar{\psi}'_b + \bar{\varphi}') \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\sigma}'_{tot}}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r}. \quad (2.52)$$

Écoulement du fluide La forme sans dimension de l'équation de Stokes modifiée (2.40) est :

$$L_a \eta \mu'_f \nabla' \cdot \nabla' \mathbf{v}' - L_a \frac{1}{\eta} \frac{\mu'_f \mathbf{v}'}{k'_f} - \nabla' p'_b - D_e R' T' \sum_i \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}') - 1 \right) \nabla' n'_{b_i} + D_e R' T' \sum_i n'_{b_i} (-Z'_i) \exp(-Z'_i \bar{\varphi}') \nabla' \bar{\psi}'_b = 0. \quad (2.53)$$

Deux nombres sans dimensions, l'inverse du nombre de Lagrange $L_a = \mu_{f_r} \mathbf{v}_r / \ell p_r$ et $D_e = RT n_{b_r} / p_r$, apparaissent dans cette équation. Le premier représente le rapport entre les forces de pression et les forces visqueuses tandis que le second compare les effets électriques avec les effets de pression. D'après Lemaire et al. [145], l'inverse du nombre de Lagrange est de l'ordre de η . Le nombre sans dimension D_e est, quant à lui, de l'ordre de l'unité [144]. Ainsi, l'équation sans dimension de l'écoulement du fluide interstitiel (2.53) devient :

$$\eta^2 \mu'_f \nabla' \cdot \nabla' \mathbf{v}' - \frac{\mu'_f \mathbf{v}'}{k'_f} - \nabla' p'_b - R' T' \sum_i \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}') - 1 \right) \nabla' n'_{b_i} + R' T' \sum_i n'_{b_i} (-Z'_i) \exp(-Z'_i \bar{\varphi}') \nabla' \bar{\psi}'_b = 0. \quad (2.54)$$

La forme sans dimension de la condition aux limites de non-glissement (2.17) est quant à elle :

$$\mathbf{v}' \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega. \quad (2.55)$$

Conservation de la masse La conservation de la masse (2.18) sous une forme sans dimension devient :

$$\nabla' \cdot \mathbf{v}' = 0. \quad (2.56)$$

Cisaillement La forme sans dimension de l'équation du cisaillement (2.20) est :

$$\tau' = \frac{\mu_{f_r} v_r}{\tau_r \ell} \frac{\partial v'}{\partial r'} \Big|_{\partial\Omega_M}. \quad (2.57)$$

Or, d'après l'équation de Navier-Stokes pour un fluide incompressible où les forces d'inertie sont négligées, le cisaillement est de l'ordre de la pression : $\tau_r \equiv p_r$. Ainsi, le nombre sans dimension $\frac{\mu_{f_r} v_r}{\tau_r \ell}$ est de l'ordre de η . Par conséquent, l'équation précédente (2.57) devient :

$$\tau' = \eta \frac{\partial v'}{\partial r'} \Big|_{\partial\Omega_M}. \quad (2.58)$$

Transport des ions L'introduction d'un temps de référence $t_r = L^2/D_r$, avec un coefficient de diffusion de référence $D_r = \max_i (D_i)$, conduit à cette forme sans dimension de l'équation (2.43) :

$$\frac{\partial}{\partial t'} (n'_{b_i} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}')) + P_e \nabla' \cdot (n'_{b_i} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}') \mathbf{v}') + J_{ce} \nabla' \cdot \mathbf{J}'_{CE_i} = 0. \quad (2.59)$$

Le nombre de Péclet $P_e = \mathbf{v}_r L / D_r$, sans dimension, compare les transports par convection et par diffusion. L'ordre de grandeur de ce nombre n'est pas connu. Cependant, d'après Auriault [18], lorsque la diffusion prédomine à l'échelle supérieure, il est de l'ordre de η ($P_e \equiv O(\eta)$). En revanche, lorsque les effets diffusif et convectif sont équivalents à l'échelle supérieure, le nombre de Péclet est de l'ordre de l'unité ($P_e \equiv O(\eta^0)$). L'échelle supérieure, dans ce cas-ci, est l'échelle du canalicule. Or, à cette échelle, la diffusion est le mécanisme de transport des petites molécules (ions), tandis que les plus grosses molécules (protéines) se déplacent par convection [130, 59]. Cette étude s'intéressant plus particulièrement au transport des ions, la diffusion est le phénomène prédominant à l'échelle canaliculaire. L'ordre de grandeur du nombre de Péclet est donc η . Cependant, pour rester dans un cadre le plus général possible, le cas où la diffusion et la convection sont deux phénomènes équivalents à l'échelle supérieure est également considéré. De ce fait, l'homogénéisation pour le transport des ions sera traitée pour les deux situations en parallèle, à savoir un nombre de Péclet de l'ordre de η et de l'ordre de l'unité. Par ailleurs, le nombre sans dimension $J_{ce} = I_r / F L D_r n_{b_r}$ compare les effets électrique et de diffusion (I_r étant une intensité de courant de référence). Puisque la diffusion des espèces chargées est à l'origine du courant électrique, ce nombre est de l'ordre de l'unité ($J_{ce} \equiv O(\eta^0)$). Par conséquent, l'équation (2.59) devient :

- pour $P_e \equiv O(\eta)$:

$$\frac{\partial}{\partial t'} (n'_{b_i} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}')) + \eta \nabla' \cdot (n'_{b_i} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}') \mathbf{v}') + \nabla' \cdot \mathbf{J}'_{CE_i} = 0. \quad (2.60)$$

- pour $P_e \equiv O(\eta^0)$:

$$\frac{\partial}{\partial t'} (n'_{b_i} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}')) + \nabla' \cdot (n'_{b_i} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}') \mathbf{v}') + \nabla' \cdot \mathbf{J}'_{CE_i} = 0. \quad (2.61)$$

La mise sous forme sans dimension de l'équation (2.44) est :

$$\mathbf{J}'_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = D_a \frac{\partial \Gamma'_i}{\partial t'}, \quad (2.62)$$

où le nombre sans dimension de Damköhler $D_a = \frac{\Gamma_r L}{t_r n_r D_r}$ compare la vitesse de la réaction chimique et la diffusion des réactifs au travers de la couche diffuse. Comme $\Gamma_r = n_r \ell$ (cf. section 4.4) et $D_r = L^2/t_r$, le nombre de Damköhler est de l'ordre de η .

Remarque : Pour les argiles, en suivant une autre procédure dans laquelle le potentiel Zêta est une fonction de la concentration ionique, Lima [151] trouve le même ordre de grandeur pour le nombre de Damköhler. Par conséquent, l'équation (2.62) s'écrit :

$$\mathbf{J}'_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = \eta \frac{\partial \Gamma'_i}{\partial t'} \quad (2.63)$$

2.3.2 Développement asymptotique

Le but de cette seconde étape de l'homogénéisation est de distinguer les variables lentes (liées à l'échelle macroscopique du canalicule) des variables rapides (liées à l'échelle microscopique du pore). Pour cela, chaque variable, sous sa forme sans dimension, est écrite comme une fonction des coordonnées des échelles microscopique et macroscopique, et du temps : $q' = q'(x, X, t)$. Puis, un développement asymptotique en puissance de η est effectué sur ces variables. Elles prennent alors la forme suivante :

$$q'(x, X, t) = \sum_{i=0}^{\infty} q'_{[i]}(x, X, t) \eta^i \quad (2.64)$$

Lorsque les variables sont des constantes, elles valent l'unité (étant leur propre référence) et leur développement devient : $q'(x, X, t) = q'_{[0]} = q'$, avec $q'_{[i]}(x, X, t) = 0$ pour tout $i > 0$.

Par exemple, le développement du potentiel électrique de double-couche est : $\bar{\varphi}' = \bar{\varphi}'_{[0]} + \bar{\varphi}'_{[1]} \eta + \bar{\varphi}'_{[2]} \eta^2 + O(\eta^3)$. De cette manière, ce développement combiné à un développement de Taylor de l'exponentiel au voisinage de zéro donne le développement asymptotique de $\exp(-Z_i \bar{\varphi}')$ suivant :

$$\exp(-Z'_i \bar{\varphi}') = \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(1 - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \eta + \left(\frac{\bar{\varphi}'_{[1]}^2 Z'_i}{2} - \bar{\varphi}'_{[2]} \right) Z'_i \eta^2 \right) + O(\eta^3) \quad (2.65)$$

Électrostatique Les termes du développement asymptotique des équations (2.48) et (2.49) en $O(\eta^0)$ sont respectivement :

$$\nabla'_x \cdot \nabla'_x (\bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \bar{\varphi}'_{[0]}) = -\frac{F'^2}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \sum_i Z'_i n'_{b_{[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}), \quad (2.66)$$

$$\nabla'_x \cdot \nabla'_x (\bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \bar{\varphi}'_{[0]}) = \frac{1}{L'_{D_{[0]}}} \frac{1}{L'_{D_{[0]}}} \bar{\varphi}'_{[0]}, \quad (2.67)$$

avec

$$L'_{D[0]} = \sqrt{\frac{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r T' R'}{F'^2 \sum_i n'_{b_{i[0]}} Z_i'^2}}. \quad (2.68)$$

Les termes des développements asymptotiques, en $O(\eta^0)$, des conditions aux limites associées (2.51)-(2.52) sont respectivement :

$$\bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \bar{\varphi}'_{[0]} = \bar{\zeta}' \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.69)$$

$$\nabla'_x (\bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \bar{\varphi}'_{[0]}) \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\sigma}'_{tot}}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r}. \quad (2.70)$$

Écoulement du fluide Les termes du développement asymptotique de l'équation (2.54) regroupés en puissances de η sont :

- en $O(\eta^{-1})$

$$-\nabla'_x p'_{b_{[0]}} - R'T' \sum_i \left(\exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) - 1 \right) \nabla'_x n'_{b_{i[0]}} + R'T' \sum_i (-Z_i') n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} = 0, \quad (2.71)$$

- en $O(\eta^0)$

$$\begin{aligned} & \mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \mathbf{v}'_{[0]} - \frac{\mu'_f}{k'_f} \mathbf{v}'_{[0]} - \nabla'_x p'_{b_{[1]}} - \nabla'_X p'_{b_{[0]}} \\ & - R'T' \sum_i \left[\left(\exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) - 1 \right) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} \right) - Z_i' \bar{\varphi}'_{[1]} \exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) \nabla'_x n'_{b_{i[0]}} \right] \\ & + R'T' \sum_i (-Z_i') \left[n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} - Z_i' \bar{\varphi}'_{[1]} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right. \\ & \left. + n'_{b_{i[1]}} \exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right] = 0. \end{aligned} \quad (2.72)$$

Le développement asymptotique de la condition de non-glissement (2.55) aux parois donne :

- en $O(\eta^0)$

$$\mathbf{v}'_{[0]} \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega. \quad (2.73)$$

Conservation de la masse Les termes du développement asymptotique de la conservation de la masse (2.56) sont :

- en $O(\eta^{-1})$

$$\nabla'_x \cdot \mathbf{v}'_{[0]} = 0 \quad (2.74)$$

- et en $O(\eta^0)$

$$\nabla'_X \cdot \mathbf{v}'_{[0]} + \nabla'_x \cdot \mathbf{v}'_{[1]} = 0. \quad (2.75)$$

Cisaillement Le développement asymptotique de l'équation (2.58) en $O(\eta^0)$ donne :

$$\tau'_{[0]} = \mu'_f \frac{\partial v'_{[0]}}{\partial r'}. \quad (2.76)$$

Transport des ions Les termes du développement asymptotique de l'équation du transport des ions (2.60)-(2.61), regroupés en puissances de η sont :

▷ $\forall Pe$,

- en $O(\eta^{-2})$:

$$\nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_i[0]} + Z'_i n'_{b_i[0]} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_i[0]} \right) \right] = 0, \quad (2.77)$$

$$\Leftrightarrow \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[-1]}} = 0, \quad (2.78)$$

▷ pour $Pe \equiv O(\eta)$:

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\begin{aligned} \nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_i[1]} + \nabla'_X n'_{b_i[0]} + Z'_i n'_{b_i[1]} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_i[0]} \right. \right. \\ \left. \left. + Z'_i n'_{b_i[0]} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_i[1]} + Z'_i n'_{b_i[0]} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_i[0]} \right) \right] \end{aligned} \quad (2.79)$$

$$- \nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \left(\nabla'_x n'_{b_i[0]} + Z'_i n'_{b_i[0]} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_i[0]} \right) \right] \quad (2.80)$$

$$+ \nabla'_X \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_i[0]} + Z'_i n'_{b_i[0]} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_i[0]} \right) \right] = 0, \quad (2.81)$$

$$\Leftrightarrow \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} + \nabla'_X \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[-1]}} = 0, \quad (2.82)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial}{\partial t'} \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \right) + \nabla'_x \cdot \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) = \\
& \nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}} \right. \right. \\
& \quad + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[2]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \\
& \quad \left. \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} (\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) \right. \right. \\
& \quad \left. \left. + Z'_i \left(\frac{\bar{\varphi}'_{[1]}{}^2}{2} Z'_i - \bar{\varphi}'_{[2]} \right) (\nabla'_x n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) \right) \right] \\
& + \nabla'_X \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} \right. \right. \\
& \quad + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \\
& \quad \left. \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} (\nabla'_x n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) \right) \right], \tag{2.83}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \Leftrightarrow \frac{\partial}{\partial t'} \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \right) + \nabla'_x \cdot \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) \\
& \quad + \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} + \nabla'_X \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} = 0. \tag{2.84}
\end{aligned}$$

▷ Pour $Pe \equiv O(\eta^0)$:

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} + \nabla'_X \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[-1]}} + \nabla'_x \cdot \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) = 0, \tag{2.85}$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial}{\partial t'} \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \right) + \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} + \nabla'_X \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} + \nabla'_X \cdot \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) n'_{b_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[0]} \right) \\
& + \nabla'_x \cdot \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) (n'_{b_{i[1]}} \mathbf{v}'_{[0]} - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} n'_{b_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[0]} + n'_{b_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[1]}) \right) = 0. \tag{2.86}
\end{aligned}$$

Les conditions aux limites associées, regroupées en terme de puissance de η , sont :

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\begin{aligned}
& -D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \cdot \mathbf{n} = 0, \\
& \Leftrightarrow \mathbf{J}'_{CE_{i[-1]}} \cdot \mathbf{n} = 0, \tag{2.87}
\end{aligned}$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned}
& -D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left[\left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} \right. \right. \\
& \quad \left. \left. + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right. \\
& \quad \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \left(\nabla'_x n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right] \cdot \mathbf{n} = 0, \\
& \Leftrightarrow \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} \cdot \mathbf{n} = 0, \tag{2.88}
\end{aligned}$$

- en $O(\eta^1)$:

$$\begin{aligned}
& -D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}} \right. \\
& \quad \left. + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[2]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right. \\
& \quad \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right. \\
& \quad \left. + Z'_i \left(\frac{\bar{\varphi}'_{[1]^2}}{2} Z'_i - \bar{\varphi}'_{[2]} \right) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right) \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma'_{i[0]}}{\partial t'}, \\
& \Leftrightarrow \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma'_{i[0]}}{\partial t'}. \tag{2.89}
\end{aligned}$$

2.3.3 Variables lentes

Les développements asymptotiques précédents permettent de discerner, à présent, les variables lentes (liées à l'échelle du pore) des variables rapides (liées à l'échelle du canalicule). D'après les équations (2.78), (2.87) et (2.71), le potentiel d'écoulement, la concentration et la pression du bulk sont des variables liées à l'échelle du canalicule qui ne varient pas à l'échelle du pore :

$$\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[0]}} = \nabla'_x n'_{b_{i[0]}} = \nabla'_x p'_{b_{[0]}} = 0. \tag{2.90}$$

Grâce à ces résultats, les équations précédentes (2.66)-(2.89) se simplifient comme suit :

Électrostatique

- en $O(\eta^0)$:

$$\nabla'_x \cdot \nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} = -\frac{F'^2}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \sum_i Z'_i n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \quad (2.91)$$

$$\nabla'_x \cdot \nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} = \frac{1}{L'_{D[0]}} \frac{1}{L'_{D[0]}} \bar{\varphi}'_{[0]} \quad (2.92)$$

$$\bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \bar{\varphi}'_{[0]} = \bar{\zeta} \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.93)$$

$$\nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\sigma}_{tot}}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r}. \quad (2.94)$$

Il est à noter que dans les équations (2.92) et (2.94), $L'_{D[0]}$ est définie par (2.68).

Écoulement du fluide

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned} & \mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \mathbf{v}'_{[0]} - \frac{\mu'_f}{k'_f} \mathbf{v}'_{[0]} - \nabla'_x p'_{b_{[1]}} - \nabla'_X p'_{b_{[0]}} \\ & - R' T' \sum_i \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) - 1 \right) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} \right) \\ & + R' T' \sum_i (-Z'_i) n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) = 0, \end{aligned} \quad (2.95)$$

$$\mathbf{v}'_{[0]} = 0 \text{ sur } \partial\Omega. \quad (2.96)$$

Conservation de la masse

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\nabla'_x \cdot \mathbf{v}'_{[0]} = 0, \quad (2.97)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\nabla'_X \cdot \mathbf{v}'_{[0]} + \nabla'_x \cdot \mathbf{v}'_{[1]} = 0. \quad (2.98)$$

Cisaillement L'équation (2.76) reste la même.

Transport des ions

- ▷ pour $Pe \equiv O(\eta)$:

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\begin{aligned} \nabla'_x \cdot D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) = 0, \\ \Leftrightarrow \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} = 0, \end{aligned} \quad (2.99)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t'} \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \right) + \nabla'_x \cdot \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) = \\ \nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}} \right. \right. \\ \left. \left. + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right. \right. \\ \left. \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right) \right] \\ + \nabla'_X \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right], \end{aligned} \quad (2.100)$$

$$\begin{aligned} \Leftrightarrow \frac{\partial}{\partial t'} \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \right) + \nabla'_x \cdot \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) \\ + \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} + \nabla'_X \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} = 0, \end{aligned}$$

▷ pour $Pe \equiv O(\eta^0)$:

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} + \nabla'_x \cdot \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) = 0, \quad (2.101)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t'} \left(n'_{b_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \right) + \nabla'_x \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} + \nabla'_X \cdot \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} \\ + \nabla'_X \cdot \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) n'_{b_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[0]} \right) \\ + \nabla'_x \cdot \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(n'_{b_{i[1]}} \mathbf{v}'_{[0]} - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} n'_{b_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[0]} + n'_{b_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[1]} \right) \right) = 0, \end{aligned} \quad (2.102)$$

Les conditions aux limites sont les mêmes pour les deux approximations du nombre de Péclet :

- en $O(\eta^0)$:

$$-D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left[\left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right) \right] \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (2.103)$$

$$\Leftrightarrow \mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (2.104)$$

- en $O(\eta^1)$:

$$-D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}} \right. \\ \left. + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[1]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} \right. \\ \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} (\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) \right) \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma'_{i[0]}}{\partial t'}, \quad (2.105)$$

$$\Leftrightarrow \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma'_{i[0]}}{\partial t'}.$$

2.3.4 Problèmes de fermeture

La dernière étape de cette homogénéisation est la suppression des termes supplémentaires de fluctuation pour propager les équations (2.95)-(2.105) de l'échelle microscopique à l'échelle supérieure. Pour y parvenir, les changements de variables proposés par Moyne and Murad [173] sont utilisés.

Écoulement du fluide La solution du problème de fermeture de l'équation régissant l'écoulement du fluide est basée sur la décomposition de la vitesse en la somme de trois vitesses. En effet, la linéarité de l'équation (2.95) permet d'écrire la vitesse \mathbf{v} comme le résultat de vitesses dues à la conduction hydraulique (\mathbf{v}_P), à l'osmose (\mathbf{v}_C) et à l'électroosmose (\mathbf{v}_E) [173]. Par conséquent,

l'équation (2.95) peut être réécrite sous la forme suivante :

$$\mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \mathbf{v}'_{P[0]} - \frac{\mu'_f}{k'_f} \mathbf{v}'_{P[0]} = \nabla'_x p'_{b[1]} + \nabla'_X p'_{b[0]}, \quad (2.106)$$

$$\mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \mathbf{v}'_{C[0]} - \frac{\mu'_f}{k'_f} \mathbf{v}'_{C[0]} = R'T' \sum_i \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) - 1 \right) \left(\nabla'_x n'_{b_i[1]} + \nabla'_X n'_{b_i[0]} \right), \quad (2.107)$$

$$\mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \mathbf{v}'_{E[0]} - \frac{\mu'_f}{k'_f} \mathbf{v}'_{E[0]} = -R'T' \sum_i (-Z'_i) n'_{b_i[0]} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x \bar{\psi}'_{b[1]} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b[0]} \right), \quad (2.108)$$

$$\mathbf{v}'_{[0]} = \mathbf{v}'_{P[0]} + \mathbf{v}'_{C[0]} + \mathbf{v}'_{E[0]}. \quad (2.109)$$

La conservation de la masse ainsi que la condition de non-glissement aux bords s'appliquent aussi pour ces trois nouvelles vitesses. D'après Auriault [18] et Lemaire et al. [144], les vitesses s'écrivent sous la forme :

$$\mathbf{v}'_{P[0]} = -\kappa'_P \nabla'_X p'_{b[0]}, \quad (2.110)$$

$$\mathbf{v}'_{C[0]} = \sum_i \mathbf{v}'_{C_i[0]} = - \sum_i \kappa'_{C_i} \nabla'_X n'_{b_i[0]}, \quad (2.111)$$

$$\mathbf{v}'_{E[0]} = -\kappa'_E \nabla'_X \bar{\psi}'_{b[0]}, \quad (2.112)$$

$$\mathbf{v}'_{[0]} = \mathbf{v}'_{P[0]} + \mathbf{v}'_{C[0]} + \mathbf{v}'_{E[0]}. \quad (2.113)$$

où κ_P , κ_{C_i} et κ_E sont les perméabilités à l'échelle du pore correspondant aux effets hydraulique, chimique et électrique respectivement. Par conséquent, les fluctuations supplémentaires $p'_{b[1]}$, $n'_{b_i[1]}$ et $\bar{\psi}'_{b[1]}$ vérifient les équations suivantes :

$$\nabla'_x p'_{b[1]} = \left(-\mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \kappa'_P + \frac{\mu'_f}{k'_f} \kappa'_P - 1 \right) \nabla'_X p'_{b[0]}, \quad (2.114)$$

$$R'T' \sum_i \left[\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) - 1 \right] \nabla'_x n'_{b_i[1]} = \sum_i \left[-\mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \kappa'_{C_i} + \frac{\mu'_f}{k'_f} \kappa'_{C_i} - R'T' \left(\exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) - 1 \right) \right] \nabla'_X n'_{b_i[0]}, \quad (2.115)$$

$$\nabla'_x \bar{\psi}'_{b[1]} = \frac{\left(-\mu'_f \nabla'_x \cdot \nabla'_x \kappa'_E + \frac{\mu'_f}{k'_f} \kappa'_E + 1 \right)}{-R'T' \sum_i (-Z'_i) n'_{b_i[0]} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]})} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b[0]}. \quad (2.116)$$

Transport des ions Pour obtenir le problème de fermeture de l'équation du transport des ions, des concentrations auxiliaires sont introduites :

$$n'_{f_i} = n'_{b_i} \exp(Z'_i \bar{\psi}'_b). \quad (2.117)$$

Les termes du développement asymptotique des concentrations auxiliaires sont :

- en $O(\eta^0)$:

$$n'_{f_{i[0]}} = n'_{b_{i[0]}} \exp(Z'_i \bar{\psi}'_{b_{i[0]}}), \quad (2.118)$$

- en $O(\eta^1)$:

$$n'_{f_{i[1]}} = \exp(Z'_i \bar{\psi}'_{b_{i[0]}}) \left(Z'_i n'_{b_{i[0]}} \bar{\psi}'_{b_{i[1]}} + n'_{b_{i[1]}} \right), \quad (2.119)$$

- en $O(\eta^2)$:

$$n'_{f_{i[2]}} = \exp(Z'_i \bar{\psi}'_{b_{i[0]}}) \left(Z'_i n'_{b_{i[0]}} \left(\frac{Z'_i \bar{\psi}'_{b_{i[1]}}{}^2}{2} + \bar{\psi}'_{b_{i[2]}} \right) + n'_{b_{i[1]}} Z'_i \bar{\psi}'_{b_{i[1]}} + n'_{b_{i[2]}} \right). \quad (2.120)$$

Avec ce changement de variables, les équations précédentes (2.99)-(2.105) deviennent :

▷ pour $Pe \equiv O(\eta)$:

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\nabla'_x \cdot D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) (\nabla'_x n'_{f_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[0]}}) = 0, \quad (2.121)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t'} \left(\exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) n'_{f_{i[0]}} \right) + \nabla'_x \cdot \left(\exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) n'_{f_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[0]} \right) = \\ & \nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{f_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[1]}} - Z'_i \bar{\phi}'_{[1]} (\nabla'_X n'_{f_{i[0]}} + \nabla'_x n'_{f_{i[1]}}) \right) \right] \\ & + \nabla'_X \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{f_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[0]}} \right) \right], \end{aligned} \quad (2.122)$$

▷ pour $Pe \equiv O(\eta^0)$:

- en $O(\eta^{-1})$:

$$-\nabla'_x \cdot D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) (\nabla'_x n'_{f_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[0]}}) + \nabla'_x \cdot \left(n'_{f_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) = 0, \quad (2.123)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial}{\partial t'} \left(\exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) n'_{f_{i[0]}} \right) + \nabla'_X \cdot \left(n'_{f_{i[0]}} \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]} \right) \\
& + \nabla'_x \cdot \left[\exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(n'_{f_{i[0]}} \mathbf{v}'_{[1]} + \mathbf{v}'_{[0]} (n'_{f_{i[1]}} - Z'_i \bar{\phi}'_{[1]} n'_{f_{i[0]}}) \right) \right] = \\
& \nabla'_x \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{f_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[1]}} - Z'_i \bar{\phi}'_{[1]} (\nabla'_X n'_{f_{i[0]}} + \nabla'_x n'_{f_{i[1]}}) \right) \right] \\
& + \nabla'_X \cdot \left[D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{f_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[0]}} \right) \right]. \tag{2.124}
\end{aligned}$$

Les conditions aux limites sont les mêmes pour les deux cas d'approximations du nombre de Péclet :

- en $O(\eta^0)$:

$$-D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{f_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[0]}} \right) \cdot \mathbf{n} = 0, \tag{2.125}$$

- en $O(\eta^1)$:

$$-D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{f_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{f_{i[1]}} - Z'_i \bar{\phi}'_{[1]} (\nabla'_X n'_{f_{i[0]}} + \nabla'_x n'_{f_{i[1]}}) \right) \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial \Gamma'^{i_{[0]}}}{\partial t'}. \tag{2.126}$$

Pour $Pe \equiv O(\eta)$, une solution des équations (2.121) et (2.125) est une concentration auxiliaire d'ordre η de la forme : $n'_{f_{i[1]}} = \boldsymbol{\theta}'_i(x, X, t) \cdot \nabla'_X n'_{f_{i[0]}} + C(X, t)$, ou $\boldsymbol{\theta}'_i(x, X, t)$ est un champ vectoriel caractérisant la tortuosité [17, 173]. Pour $Pe \equiv O(\eta^0)$, une concentration auxiliaire $n'_{f_{i[1]}}$, solution des équations (2.123) et (2.125), est de la forme : $n'_{f_{i[1]}} = \beta'_i(x, X, t) n'_{f_{i[0]}} + \boldsymbol{\theta}'_i(x, X, t) \cdot \nabla'_X n'_{f_{i[0]}} + C(X, t)$, avec $\beta'_i(x, X, t)$ un terme d'accumulation chimique et C est une variable liée uniquement à l'échelle macroscopique [138]. Les fonctions $\boldsymbol{\theta}'_i(x, X, t)$ et $\beta'_i(x, X, t)$ sont Ω -périodiques et vérifient, respectivement, les problèmes suivants sur la cellule élémentaire Ω :

$$\nabla'_x \cdot \left(D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) (\nabla'_x \boldsymbol{\theta}'_i + \mathbb{I}) \right) = 0, \tag{2.127}$$

$$-D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) (\nabla'_x \boldsymbol{\theta}'_i + \mathbb{I}) \cdot \mathbf{n} = 0, \tag{2.128}$$

$$\nabla'_x \cdot \left(\exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) (\mathbf{v}'_{[0]} - D'_i \nabla'_x \beta'_i) \right) = 0, \tag{2.129}$$

$$-D'_i \exp(-Z'_i \bar{\phi}'_{[0]}) \nabla'_x \beta'_i \cdot \mathbf{n} = 0, \tag{2.130}$$

où \mathbb{I} est le tenseur identité.

2.4 Modèle à l'échelle du canalicule

Dans cette section, les équations à l'échelle microscopique (2.91), (2.113), (2.122) et (2.124) sont propagées à l'échelle du canalicule *via* une prise de moyenne.

2.4.1 Prise de moyenne

Les moyennes sur la cellule représentative Ω et sur l'interface fluide/solide $\partial\Omega$ sont respectivement définies par les relations suivantes :

$$\langle * \rangle = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} * dV, \quad (2.131)$$

$$\langle * \rangle_{int} = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\partial\Omega} * dS, \quad (2.132)$$

où dV et dS désignent respectivement les éléments différentiels de volume et de surface. Les problèmes macroscopiques issus de cette prise de moyenne sont décrits ci-dessous.

2.4.2 Électrostatique

Comme l'équation de Poisson-Boltzmann (2.91), l'approximation de Debye-Hückel (2.92) et les différentes conditions aux limites associées (2.93)-(2.94) sont uniquement décrites à l'échelle du pore, ces équations disparaissent à l'échelle du canalicule. Cependant, elles restent indispensables à la résolution des autres équations et sont rappelées ci-dessous :

$$\nabla'_x \cdot \nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} = -\frac{F'^2}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \sum_i Z'_i n'_{b_i[0]} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \quad (2.133)$$

$$\nabla'_x \cdot \nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} = \frac{1}{L'_{D[0]}} \frac{1}{L'_{D[0]}} \bar{\varphi}'_{[0]}, \quad (2.134)$$

$$\bar{\varphi}'_{[0]} = \bar{\zeta} \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.135)$$

$$\nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\sigma}'_{tot}}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r}, \quad (2.136)$$

où la longueur de Debye $L'_{D[0]}$ est définie par :

$$L'_{D[0]} = \sqrt{\frac{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'}{F'^2 \sum_i n'_{b_i[0]} Z_i'^2}}. \quad (2.137)$$

Après homogénéisation, les différentes conditions aux limites de Neumann (2.6)-(2.12) deviennent :

$$\nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\zeta}}{L'_{D[0]}} \quad (2.138)$$

$$\nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = \frac{F'^2}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \int_{R_0}^{\infty} \sum_i Z'_i n'_{b_i[0]} \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) dr' = - \int_{R_0}^{\infty} \nabla'_x \cdot \nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} dr' \quad (2.139)$$

$$\nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = \frac{F'}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \sigma'_{tot} = \frac{F'}{\varepsilon'_0 \varepsilon'_r R' T'} \left(\sigma'_0 + \sigma'_{max} \frac{\sum_i K'_{b_i} n'_{b_i[0]}}{1 + \sum_i K'_{b_i} n'_{b_i[0]}} \right) \quad (2.140)$$

La résolution de l'équation (2.139), effectuée dans l'annexe B, donne la condition aux limites suivante :

$$\nabla'_x \bar{\varphi}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = - \sqrt{\frac{2F'^2}{R' T' \varepsilon'_0 \varepsilon'_r} \sum_i n'_{b_i[0]} \left(\exp(-Z'_i \bar{\zeta}') - 1 \right)}. \quad (2.141)$$

2.4.3 Écoulement du fluide

L'écoulement du fluide interstitiel à l'échelle du canalicule est régi par une loi de Darcy généralisée. Elle est issue de l'intégrale sur la cellule élémentaire Ω des équations (2.110)-(2.113) :

$$\begin{aligned} \mathbf{V}' &= \langle \mathbf{v}'_{[0]} \rangle = \langle \mathbf{v}'_{P[0]} \rangle + \langle \mathbf{v}'_{C[0]} \rangle + \langle \mathbf{v}'_{E[0]} \rangle \\ &= \mathbf{V}'_P + \mathbf{V}'_C + \mathbf{V}'_E \\ &= -K'_P \nabla'_X p'_{b[0]} - \sum_i K'_{C_i} \nabla'_X n'_{b_i[0]} - K'_E \nabla'_X \bar{\psi}'_{b[0]} \end{aligned} \quad (2.142)$$

où K'_P , K'_{C_i} et K'_E représentent les coefficients effectifs des perméabilités dues aux effets hydraulique, chimique et électrique respectivement. Ainsi, la vitesse d'écoulement visible à l'échelle du canalicule est donnée en réponse à un gradient de pression, à un gradient de concentration et à un gradient électrique.

Cisaillement

Le coefficient η présent dans l'équation (2.58) indique que l'équation régissant le cisaillement ressenti par l'ostéocyte est uniquement liée à l'échelle du pore. Elle disparaît donc à l'échelle du canalicule. Toutefois, elle est rappelée ci-après :

$$\tau'_{[0]} = \mu'_f \left. \frac{\partial v'_{[0]}}{\partial r} \right|_{r=R_M}. \quad (2.143)$$

2.4.4 Transport des ions

L'intégration des équations (2.122) et (2.124) sur la cellule élémentaire Ω , le théorème de la divergence et les problèmes de fermetures (2.127)-(2.130) donnent les équations décrivant le transport des ions à l'échelle du canalicule :

- pour $Pe \equiv O(\eta)$:

$$\frac{\partial}{\partial t'} \left[n'_{b_{i[0]}} \langle \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \rangle \right] + \frac{\partial \Gamma'_{i^*}}{\partial t'} = \nabla'_X \cdot \left[\mathbf{D}'_{i^*} (\nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{i[0]}}) \right]. \quad (2.144)$$

- pour $Pe \equiv O(\eta^0)$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t'} \left[n'_{b_{i[0]}} \langle \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \rangle \right] + \frac{\partial \Gamma'_{i^*}}{\partial t'} + \nabla'_X \cdot \left[n'_{b_{i[0]}} \langle \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]^*} \rangle \right] \\ = \nabla'_X \cdot \left[\mathbf{D}'_{i^*} (\nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{i[0]}}) \right], \end{aligned} \quad (2.145)$$

$$\text{où } \mathbf{v}'_{[0]^*} = \mathbf{v}'_{[0]} - D'_i \nabla'_x \beta'_i.$$

Dans ces équations, le coefficient $\Gamma'_{i^*} = \langle \Gamma'_{i[0]} \rangle_{int}$ décrit l'adsorption des cations aux parois. De plus, la diffusion Brownienne (en réponse au gradient chimique) et l'électromigration (en réponse au gradient électrique) sont caractérisées par un tenseur effectif de diffusion :

$$\mathbf{D}'_{i^*} = \left\langle D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) (\nabla'_x \boldsymbol{\theta}'_i + \mathbb{1}) \right\rangle. \quad (2.146)$$

2.5 Application du modèle

La composition du fluide interstitiel n'est pas très bien connue [129]. Ainsi, dans un premier temps, le modèle précédent est appliqué à des ions monovalents, dans un soucis de simplicité. Le fluide interstitiel est donc vu comme une solution saline (NaCl). Les concentrations en chlore et en sodium sont supposées identiques. Elles sont notées $n_{b_{Na}}$ et valent 145 mmol/l [85]. La membrane ostéocytaire ainsi que la paroi de la matrice osseuse sont supposées imperméables. Par conséquent, aucun échange n'est considéré aux parois.

2.5.1 Équations

Électrostatique Pour un tel électrolyte, d'après l'équation (2.137), la longueur de Debye est définie par :

$$L_D = \sqrt{\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT}{2F^2 n_{bNa}}}. \quad (2.147)$$

Or avec une concentration physiologique de sodium de 145 mmol/l et les valeurs des paramètres R , T et F données dans le tableau 2.1, la longueur de Debye vaut 8.2×10^{-10} m. Ainsi, pour cet électrolyte, la distribution du potentiel électrique de double-couche est régie par l'approximation de Debye-Hückel :

$$\nabla \cdot \nabla \bar{\varphi} = \frac{1}{L_D^2} \bar{\varphi}. \quad (2.148)$$

Les différentes conditions aux limites du potentiel électrique de double-couche sont :

$$\bar{\varphi} = \bar{\zeta} \text{ sur } \partial\Omega, \quad (2.149)$$

$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\zeta}}{L_D}, \quad (2.150)$$

$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = -2n_{bNa} \frac{F^2}{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT} \int_{R_M}^{\infty} \sinh(\bar{\varphi}) dr = - \int_{R_M}^{\infty} \nabla \cdot \nabla \bar{\varphi} dr, \quad (2.151)$$

$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = \frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT} \left(\sigma_0 + \sigma_{max} \frac{K_{bNa} n_{bNa}}{1 + K_{bNa} n_{bNa}} \right). \quad (2.152)$$

Écoulement du fluide Pour déterminer la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel à l'échelle du pore, la décomposition de la vitesse totale définie dans le problème de fermeture de l'équation de Stokes modifiée (paragraphe 2.3.4) est réutilisée ainsi que l'équation (2.40). De cette manière, les vitesses d'écoulements du fluide interstitiel dues à la conduction hydraulique, à l'osmose et à l'électroosmose sont solutions des équations :

$$\mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_\bullet - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v}_\bullet = F_\bullet G_\bullet, \quad (2.153)$$

où $\bullet = P, C$ ou E symbolise respectivement les effets hydraulique, osmotique ou électroosmotique. Les fonctions F_\bullet et G_\bullet sont définies par :

$$F_P = 1, \quad G_P = \nabla p_b, \quad (2.154)$$

$$F_C = 2RT \left(\cosh(\bar{\varphi}) - 1 \right), \quad G_C = \nabla n_{bNa}, \quad (2.155)$$

$$F_E = -2RT n_{bNa} \sinh(\bar{\varphi}), \quad G_E = \nabla \bar{\psi}_b. \quad (2.156)$$

La résolution de l'équation avec l'approximation de Debye-Hückel (2.148) associée aux conditions limites de non-glissement fournissent les solutions de ces équations. La vitesse totale d'écoulement du fluide interstitiel dans le pore \mathbf{v} est la somme des trois vitesses hydraulique, chimique et électrique :

$$\mathbf{v} = \mathbf{v}_P + \mathbf{v}_C + \mathbf{v}_E. \quad (2.157)$$

À l'échelle du canalicule, la vitesse d'écoulement est déterminée par :

$$\begin{aligned} \mathbf{V} &= \mathbf{V}_P + \mathbf{V}_C + \mathbf{V}_E \\ &= -K_P \nabla p_b - K_{C_{Na}} \nabla n_{bNa} - K_E \nabla \bar{\psi}_b, \end{aligned} \quad (2.158)$$

où les coefficients de perméabilités effectives dues aux effets hydraulique $K_P = \langle \kappa_P \rangle$, chimique $K_{C_{Na}} = \langle \kappa_{C_{Na}} \rangle$ et électrique $K_E = \langle \kappa_E \rangle$ sont les intégrales, sur le volume élémentaire représentatif, des perméabilités liées à l'échelle du pore. Ces dernières vérifient les équations :

$$\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_{\bullet} - \frac{\mu_f}{k_f} \kappa_{\bullet} = F_{\bullet} \quad (2.159)$$

et valent zéro aux parois ($\kappa_{\bullet} = 0$ sur $\partial\Omega$).

Remarque : L'intégrale sur le Volume Élémentaire Représentative (VER) est définie par l'équation (2.131). Or les variables utilisées dans le modèle appartiennent uniquement à la phase fluide Ω du VER. Par conséquent, leur moyenne sur le VER peut être redéfinie par :

$$\langle * \rangle = \frac{\omega}{|\Omega|} \int_{\Omega} * dV, \quad (2.160)$$

où $\omega = \Omega/\Omega$ est la porosité. Or, les perméabilités de l'échelle microscopique ne dépendent que du rayon r de l'espace annulaire entre la membrane ostéocytaire et la paroi du canalicule. Ainsi,

$$\begin{aligned} K_{\bullet} &= \langle \kappa_{\bullet} \rangle \\ &= \frac{\omega}{|A_f|} \mathcal{K}_{\bullet}, \end{aligned} \quad (2.161)$$

avec $A_f = \pi(R_C^2 - R_M^2)$ l'aire de la section droite du pore canaliculaire et $\mathcal{K}_{\bullet} = \int_{A_f} \kappa_{\bullet} dS$ l'intégrale de la perméabilité à l'échelle microscopique sur A_f .

Cisaillement La contrainte de cisaillement dépend de la vitesse. Or, la décomposition de la vitesse totale apparaissant dans (2.157) introduit trois autres vitesses dues à la conduction hydraulique, à l'osmose et à l'électroosmose. Ainsi, les cisaillements correspondants à ces trois vitesses sont également calculés. Par conséquent, le cisaillement induit par l'effet • et ressenti par les ostéocytes est donné par l'équation :

$$\tau_{\bullet} = \mu_f \frac{\partial v_{\bullet}}{\partial r} \Big|_{\partial\Omega}, \quad (2.162)$$

tandis que le cisaillement total est défini par :

$$\tau = \mu_f \frac{\partial v}{\partial r} \Big|_{\partial\Omega}. \quad (2.163)$$

Transport des ions À l'échelle du pore, d'après l'équation (2.41), les transports des ions chlorure et sodium sont respectivement déterminés par :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(n_{b_{\text{Na}}} \exp(-\bar{\varphi}) \right) + \nabla \cdot \left(n_{b_{\text{Na}}} \exp(-\bar{\varphi}) \mathbf{v} \right) + \nabla \cdot \mathbf{J}_{\text{Na}} = 0, \quad (2.164)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(n_{b_{\text{Na}}} \exp(\bar{\varphi}) \right) + \nabla \cdot \left(n_{b_{\text{Na}}} \exp(\bar{\varphi}) \mathbf{v} \right) + \nabla \cdot \mathbf{J}_{\text{Cl}} = 0, \quad (2.165)$$

où les flux de sodium \mathbf{J}_{Na} et de chlorure \mathbf{J}_{Cl} sont :

$$\mathbf{J}_{\text{Na}} = -D_{\text{Na}} \exp(-\bar{\varphi}) (\nabla n_{b_{\text{Na}}} + n_{b_{\text{Na}}} \nabla \bar{\psi}_b), \quad (2.166)$$

$$\mathbf{J}_{\text{Cl}} = -D_{\text{Cl}} \exp(\bar{\varphi}) (\nabla n_{b_{\text{Na}}} - n_{b_{\text{Na}}} \nabla \bar{\psi}_b). \quad (2.167)$$

Les conditions aux limites correspondantes sont :

$$\mathbf{J}_{\text{Na}} \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (2.168)$$

$$\mathbf{J}_{\text{Cl}} \cdot \mathbf{n} = 0. \quad (2.169)$$

Dans un souci de simplicité, la diffusion est choisie comme phénomène prédominant à l'échelle du canalicule. Par conséquent, les transports des ions sodium et chlorure sont définis, d'après l'équation (2.144), par :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_{b_{\text{Na}}} \langle \exp(-\bar{\varphi}) \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_{\text{Na}}^* (\nabla n_{b_{\text{Na}}} + n_{b_{\text{Na}}} \nabla \bar{\psi}_b) \right], \quad (2.170)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_{b_{\text{Na}}} \langle \exp(\bar{\varphi}) \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_{\text{Cl}}^* (\nabla n_{b_{\text{Na}}} - n_{b_{\text{Na}}} \nabla \bar{\psi}_b) \right]. \quad (2.171)$$

Pour une tortuosité θ_i de 1, les coefficients de diffusion effectifs du sodium et du chlorure sont respectivement :

$$\mathbf{D}_{\text{Na}}^* = D_{\text{Na}} \langle \exp(-\bar{\varphi}) \rangle_{\mathbb{I}}, \quad (2.172)$$

$$\mathbf{D}_{\text{Cl}}^* = D_{\text{Cl}} \langle \exp(\bar{\varphi}) \rangle_{\mathbb{I}}. \quad (2.173)$$

2.5.2 Analyse numérique

Le potentiel électrique de double-couche est calculé en appliquant sa définition analytique (A.1) (cf. annexe A) à un électrolyte de chlorure de sodium. La résolution des équations (2.159) et (2.153), dans Matlab[®] avec une méthode de différences finies centrées, donne les profils des composantes longitudinales des perméabilités (κ_{\bullet}) et vitesses (v_{\bullet} , v) dans le pore canaliculaire. À l'échelle du canalicule, les perméabilités et vitesses (K_{\bullet} , V_{\bullet} , V) sont obtenues *via* l'intégration, sur la cellule élémentaire Ω , des profils précédents. La méthode d'intégration utilisée est la méthode des trapèzes de Matlab[®]. Par ailleurs, le cisaillement ressenti par les cellules est, de manière générale, un cisaillement à la paroi [242, 10, 69]. Par conséquent, l'équation (2.162) est résolue, à l'interface membrane ostéocytaire/fluide interstitiel, par un schéma numérique décentré à droite.

2.5.3 Valeurs des paramètres

Les valeurs des différents paramètres du modèle sont usuelles et proviennent de ressources bibliographiques. Ainsi, les valeurs des paramètres géométriques (rayons du canalicule et de la membrane ostéocytaire, taille du pore, longueur du canalicule) sont issues des études histologiques utilisées dans Beno et al. [23], la température choisie T est la température corporelle humaine, les permittivité ε_r et viscosité μ_f sont celles de l'eau salée, la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f est calculée d'après l'étude de Lemonnier et al. [149] adaptée à une géométrie 2D, le potentiel Zêta ζ est celui de la nacre mesuré par Kim et al. [124], la densité surfacique de charge σ_0 est celle des erythrocytes [74], des mastocytes [230] ou encore d'une hydroxyapatite synthétique [238], la densité surfacique de charge échangeables au maximum par l'hydroxyapatite σ_{max} est donnée par Tillman et al. [232], Friedman [85] indique la concentration en sodium dans le fluide interstitiel, le gradient de la concentration en sodium $\nabla n_{b_{\text{Na}}} \cdot \mathbf{z}$ est fixé à -0.1 mol/l/m , le gradient du potentiel d'écoulement $\nabla \psi_b \cdot \mathbf{z}$ est mesuré par Starkebaum et al. [221] sur un os humide soumis à une flexion

en quatre points, et enfin, le gradient de pression $\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$ est physiologique et donné par Anderson et al. [10]. Ces valeurs sont résumées dans le tableau 2.1.

Remarque : Seule la valeur de la constante d'équilibre de l'adsorption du sodium aux parois, $K_{b_{Na}}$, apparaissant dans la condition aux limites de Neumann du potentiel électrique de double-couche (2.148), n'est pas connue. Sa valeur choisie est celle identifiée lors de l'adsorption de sodium dans les argiles [135]. Elle est donc supposée égale à 0.1.

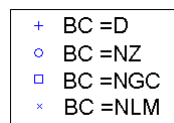
Constantes	Symboles	Valeurs	Unités	
Constante de Faraday	F	96490	C/mol	
Constante des gaz parfaits	R	8.3	J/mol.K	
Permittivité du vide	ε_0	8.85×10^{-12}	A.s/V.m	
Paramètres	Symboles	Valeurs physiologiques	Unités	Références
Paramètres géométriques				
Rayon du canalicule	R_C	130×10^{-9}	m	[259]
Rayon de l'ostéocyte	R_M	52×10^{-9}	m	[259]
Taille du pore	δ_r	78×10^{-9}	m	[259]
Paramètres du matériau				
Température	T	310	K	Température corporelle humaine
Permittivité du milieu	ε_r	80	-	Permittivité de l'eau salée
Viscosité du fluide	μ_f	0.65×10^{-3}	Pa.s	Viscosité de l'eau salée
Perméabilité de la matrice péricellulaire	k_f	5×10^{-17}	m ²	[62, 147]
Potentiel Zêta	ζ	-20×10^{-3}	V	[124]
Densité surfacique de charge	σ_0	-20×10^{-3}	C/m ²	[74, 230, 238, 31]
Densité surfacique de charges échangeables	σ_{max}	0.7	C/m ²	[232]
Concentration du sodium	$n_{b_{Na}}$	145×10^{-3}	mol/l	[85]
Concentration du chlorure	$n_{b_{Cl}}$	145×10^{-3}	mol/l	$n_{b_{Cl}} = n_{b_{Na}}$
Gradients				
Gradient de concentration du sodium	$\nabla n_{b_{Na}} \cdot \mathbf{z}$	-0.1	mol/l/m	$\nabla n_{b_{Cl}} \cdot \mathbf{z} = \nabla n_{b_{Na}} \cdot \mathbf{z}$
Gradient de concentration du chlorure	$\nabla n_{b_{Cl}} \cdot \mathbf{z}$	-0.1	mol/l/m	
Gradient du potentiel d'écoulement	$\nabla \psi_b \cdot \mathbf{z}$	-10	V/m	
Gradient de pression	$\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$	-30×10^6	Pa/m	

TABLE 2.1 – Valeurs physiologiques des différents paramètres apparaissant dans le modèle.

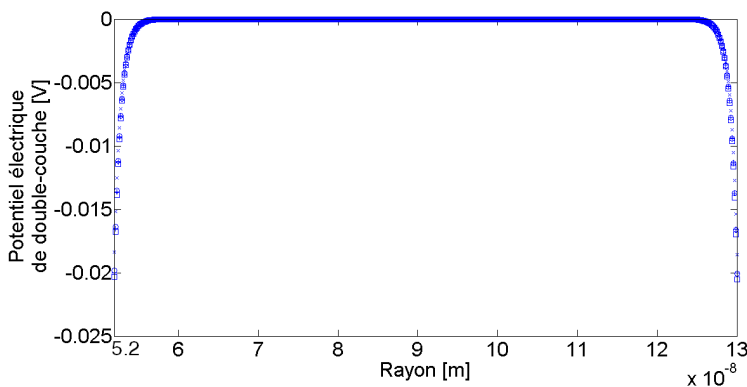
2.5.4 Résultats

Le potentiel de double-couche φ , les profils des composantes longitudinales des perméabilités κ_\bullet et des vitesses v_\bullet , les cisaillements ressentis par les ostéocytes τ_\bullet ainsi que les perméabilités (K_\bullet) et vitesses (V_\bullet) obtenues à l'échelle du canalicule ont été calculés pour les différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche (2.149)-(2.152). Il apparaît clairement que les perméabilité, vitesse et cisaillement induits par la conduction hydraulique ne sont pas affectés par les différentes conditions aux limites (FIGURE 2.3(a), 2.3(b), TABLE 2.2). Ceci s'explique par le fait que la conduction hydraulique est indépendante des phénomènes électriques. Ainsi, la perméabilité, la vitesse et le cisaillement qu'elle induit ne sont pas affectés par une variation des conditions aux limites du potentiel de double-couche. Par ailleurs, les différentes conditions aux limites ne

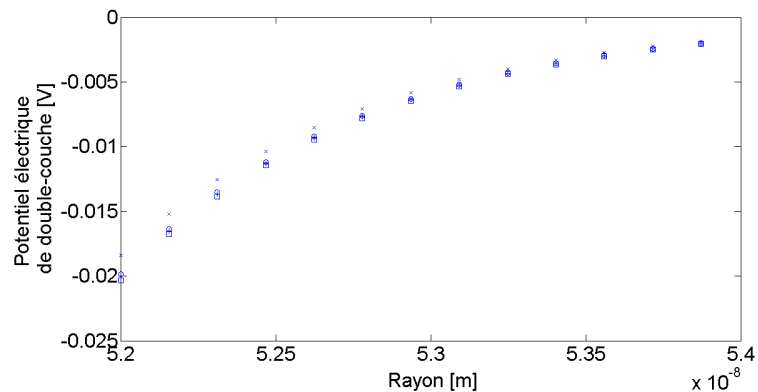
modifient pas non plus de façon significative le profil du potentiel électrique de double-couche dans le pore (FIGURE 2.2(b)). En revanche, au voisinage de la membrane ostéocytaire, le profil tracé avec la condition de Langmuir diffère légèrement de ceux tracés avec les trois autres conditions aux limites. De façon intéressante, cette infime variation change d'une manière non négligeable les perméabilités et vitesses osmotiques et électriques (FIGURE 2.3(c)-(f) et FIGURE 2.4(c)-(f)), ainsi que les contraintes de cisaillement correspondant à ces deux effets (TABLE 2.2). En revanche, les perméabilités et vitesses obtenues à l'échelle du canalicule ne varient pas fortement (TABLE 2.2). Enfin, malgré ces différences pour les effets chimique et électrique, la vitesse totale au sein du pore et à l'échelle canaliculaire ainsi que le cisaillement total ne semblent pas changer avec une variation des conditions aux limites du potentiel de double-couche (voir FIGURE 2.4(g)-2.4(h) et TABLE 2.2). Ceci indique que pour des conditions physiologiques, l'action de la conduction hydraulique sur l'écoulement total est prépondérante. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une variation des conditions aux limites de l'approximation de Debye-Hückel (2.148) peut modifier l'influence des effets chimiques et électriques.



(a) Légende.

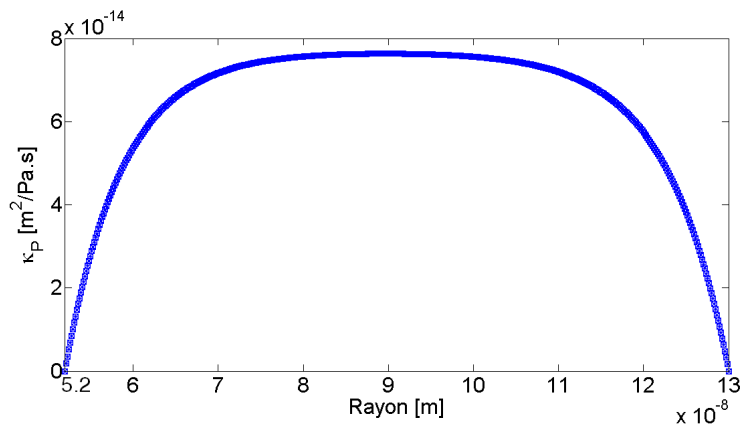


(b) Profil de φ dans le pore.

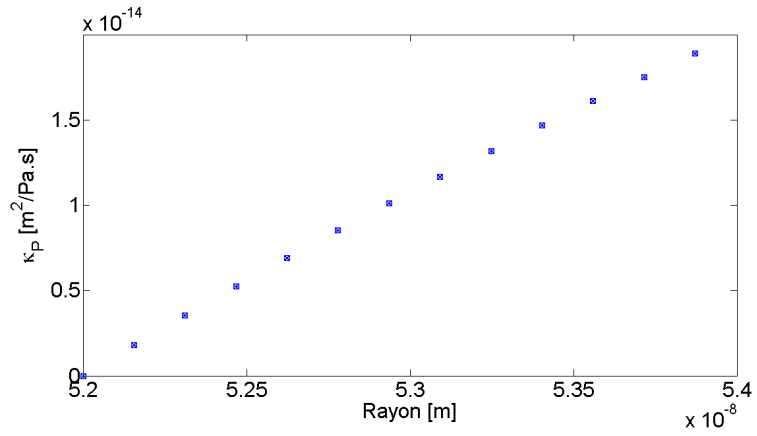


(c) Zoom du Profil de φ au voisinage de la membrane ostéocytaire.

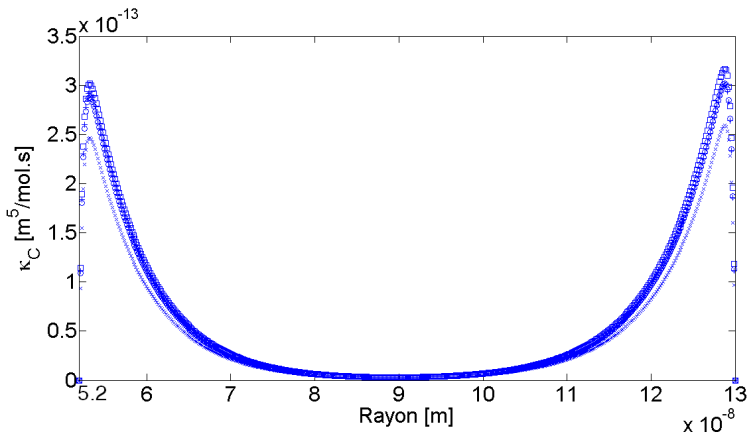
FIGURE 2.2 – Profils du potentiel électrique de double-couche dans le pore pour différentes conditions aux limites. Sur la légende (a) D, NZ, NGC et NLM correspondent respectivement aux conditions aux limites de Dirichlet (2.149), de Neumann basée sur ζ (2.150), de l'électroneutralité (2.151) et de Langmuir (2.152). (b) : Profil du potentiel électrique de double-couche dans le pore canaliculaire ; (c) : Zooms de la (b) au voisinage (2 nm) de la membrane ostéocytaire.



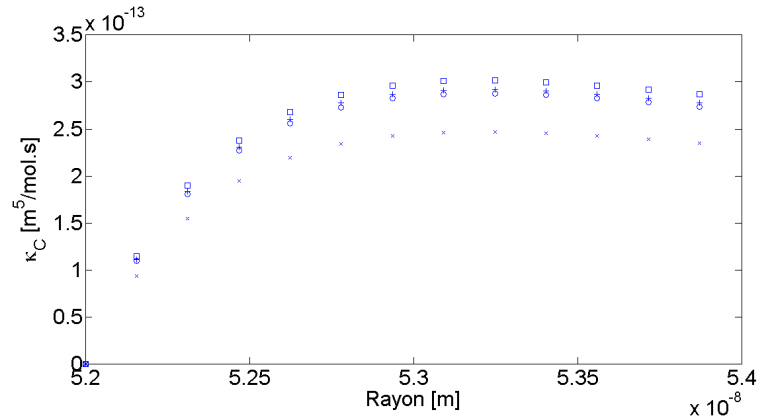
(a) Profil de κ_P dans le pore.



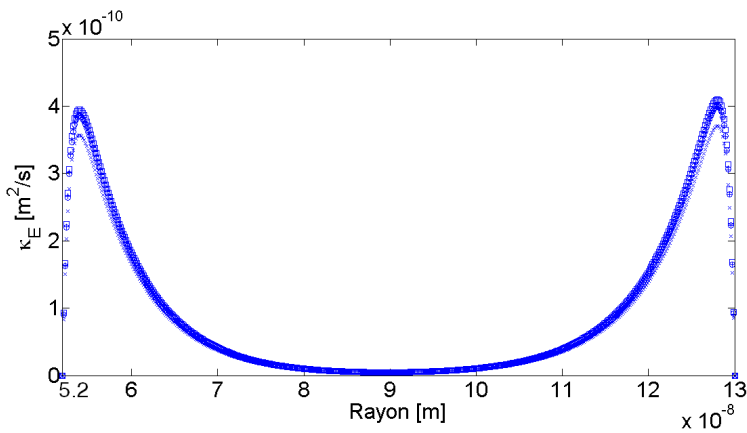
(b) Zoom du Profil de κ_P au voisinage de la membrane ostéocytaire.



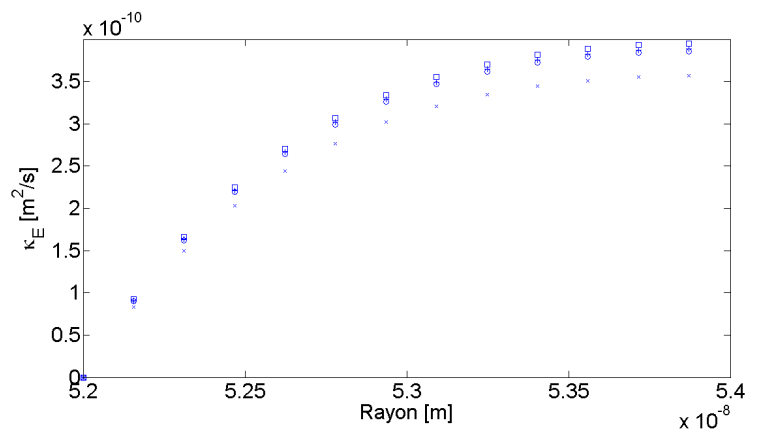
(c) Profil de κ_C dans le pore.



(d) Zoom du Profil de κ_C au voisinage de la membrane ostéocytaire.

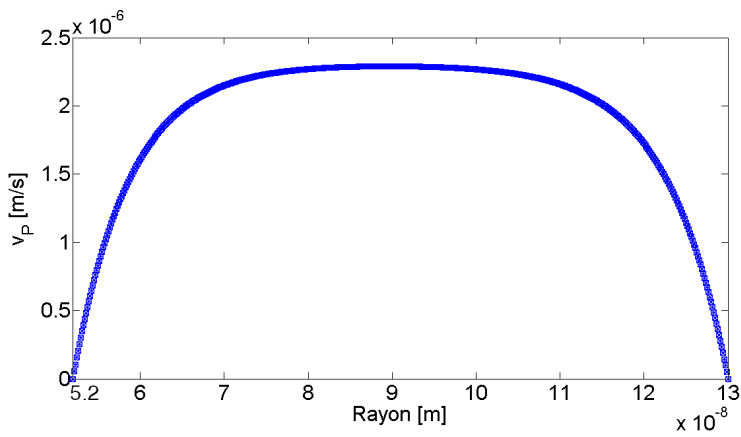


(e) Profil de κ_E dans le pore.

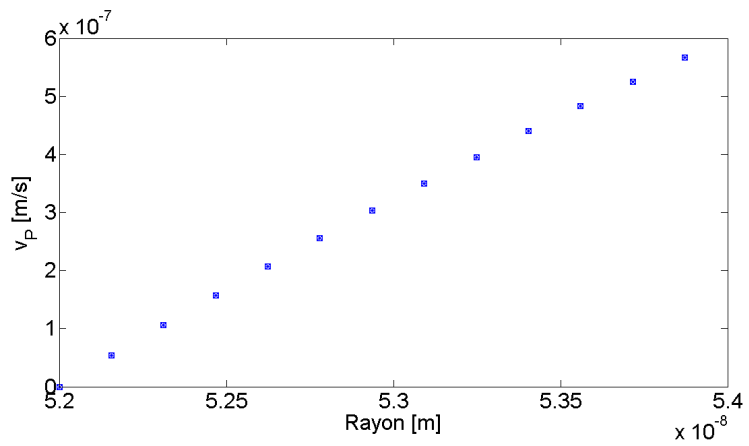


(f) Zoom du Profil de κ_E au voisinage de la membrane ostéocytaire.

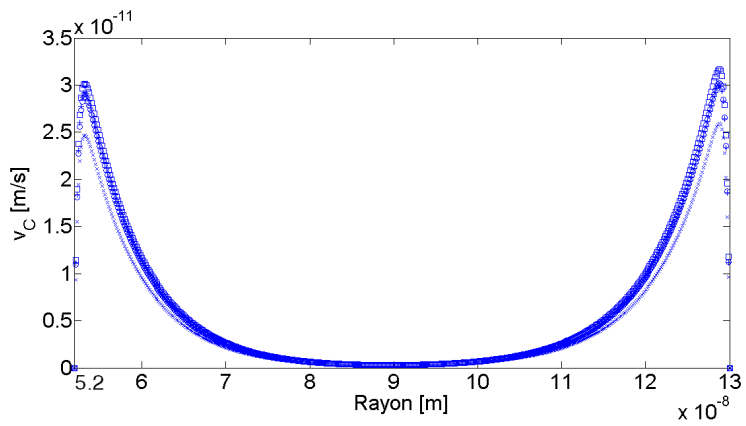
FIGURE 2.3 – Profils des perméabilités dans le pore pour différentes conditions aux limites de φ . La légende de ces figures est donnée en FIGURE 2.2(a). Les profils des perméabilités hydraulique, osmotique et électroosmotique dans le pore canaliculaire sont présentés en (a), (c) et (e), respectivement. Leurs zooms au voisinage (2 nm) de la membrane ostéocytaire sont, respectivement, représentés en (b), (d) et (f).



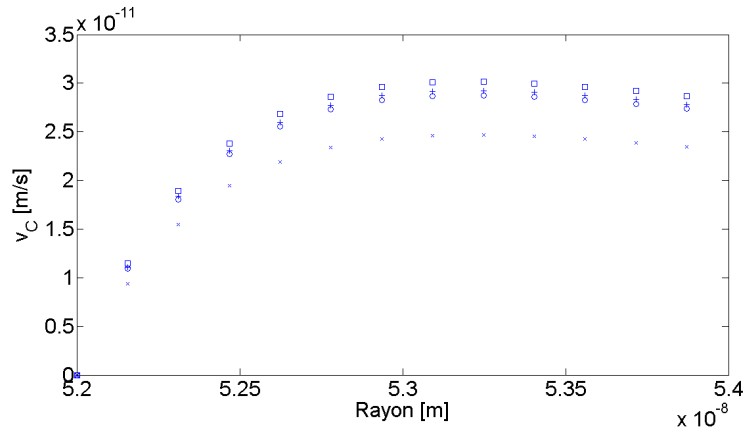
(a) Profil de v_P dans le pore.



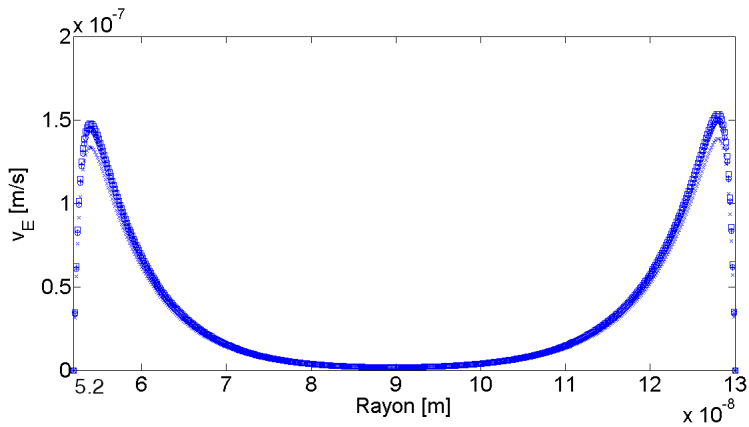
(b) Zoom du Profil de v_P au voisinage de la membrane ostéocytaire.



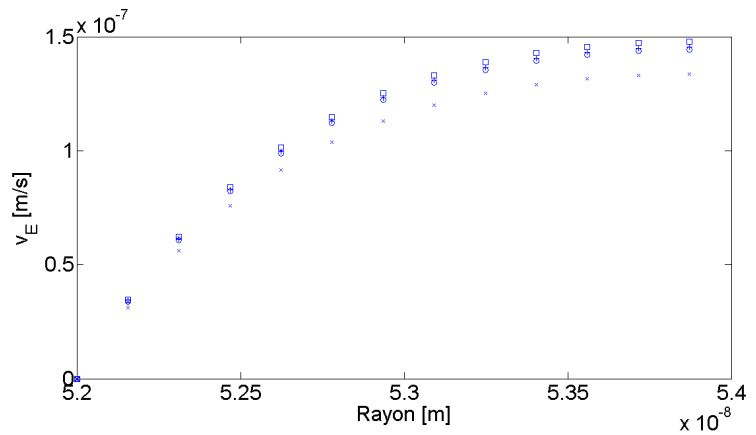
(c) Profil de v_C dans le pore.



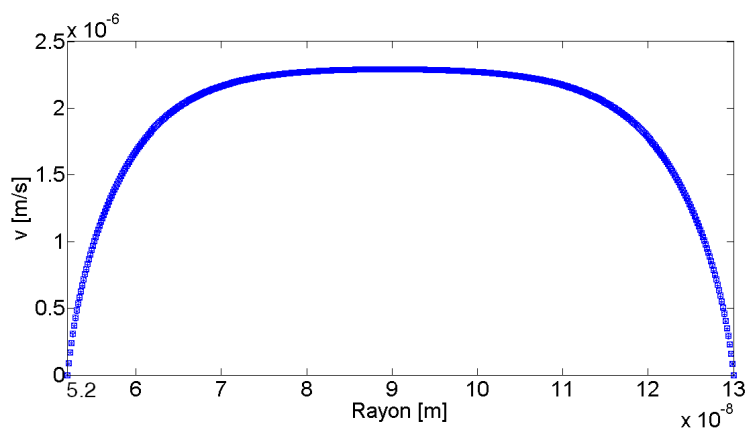
(d) Zoom du Profil de v_C au voisinage de la membrane ostéocytaire.



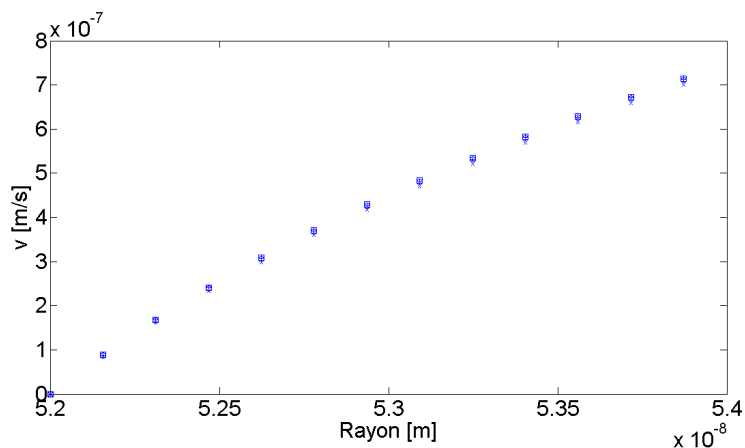
(e) Profil de v_E dans le pore.



(f) Zoom du Profil de v_E au voisinage de la membrane ostéocytaire.



(g) Profil de v dans le pore.



(h) Zoom du Profil de v au voisinage de la membrane ostéocytaire.

FIGURE 2.4 – Profils dans le pore des vitesses pour différentes conditions aux limites de φ . La légende de ces figures est donnée en FIGURE 2.2(a). Les profils des vitesses hydraulique, osmotique, électroosmotique et totale dans le pore canaliculaire sont présentés en (a), (c), (e) et (g), respectivement. Leurs zooms au voisinage (2 nm) de la membrane ostéocytaire sont, respectivement, représentés en (b), (d), (f) et (h).

Effets	Conditions limites	Cisaillements [Pa]	Perméabilités [S. I.]	Vitesses [m/s]
Conduction hydraulique (P)	Dirichlet (D)	0.22	3.15×10^{-15}	9.44×10^{-8}
	Neumann basée sur ζ (NZ)	0.22	3.15×10^{-15}	9.44×10^{-8}
	Électroneutralité (NGC)	0.22	3.15×10^{-15}	9.44×10^{-8}
	Langmuir (NLM)	0.22	3.15×10^{-15}	9.44×10^{-8}
Osmose (C)	Dirichlet	4.6×10^{-5}	3.21×10^{-15}	3.21×10^{-13}
	Neumann basée sur ζ	4.55×10^{-5}	3.21×10^{-15}	3.21×10^{-13}
	Électroneutralité	4.77×10^{-5}	3.36×10^{-15}	3.36×10^{-13}
	Langmuir	3.90×10^{-5}	2.75×10^{-15}	2.75×10^{-13}
Électro-osmose (E)	Dirichlet	0.14	4.76×10^{-12}	1.78×10^{-9}
	Neumann basée sur ζ	0.14	4.76×10^{-12}	1.78×10^{-9}
	Électroneutralité	0.14	4.87×10^{-12}	1.82×10^{-9}
	Langmuir	0.13	4.40×10^{-12}	1.65×10^{-9}
Total	Dirichlet	0.37	-	9.62×10^{-8}
	Neumann basée sur ζ	0.37	-	9.62×10^{-8}
	Électroneutralité	0.37	-	9.63×10^{-8}
	Langmuir	0.35	-	9.61×10^{-8}

TABLE 2.2 – Valeurs des cisaillements ressentis par les ostéocytes, des perméabilités et des vitesses obtenues à l'échelle du canalicule, pour différentes conditions aux limites. Les conditions aux limites de Dirichlet, Neumann basée sur ζ , électroneutralité et Langmuir correspondent, respectivement, aux équations (2.149), (2.150), (2.151) et (2.152).

2.6 Conclusion

Un modèle multi-échelle des phénomènes de transport dans un milieu poreux chargé (pore canaliculaire de l'os cortical) a été développé. Il prend en compte les échanges ioniques possibles entre les cations présents dans le fluide et les parois chargées négativement. Si, à l'échelle du pore, l'écoulement d'un électrolyte multi-composants est gouverné par une équation de Stokes modifiée, à l'échelle supérieure, il est régi par une loi de Darcy généralisée. L'homogénéisation de l'équation de transport ionique de Nernst-Planck à l'échelle du pore fournit, à l'échelle supérieure, un coefficient effectif de diffusion et un coefficient effectif d'échanges. Une réécriture des équations macroscopiques obtenues à l'échelle du canalicule et appliquées lorsque $P_e = O(1)$ vérifient les relations de réciprocity d'Onsager liant les phénomènes de transport les uns les autres à l'aide des coefficients d'Onsager L^{PC} , L^{CP} , L^{PE} , L^{EP} , L^{CE} et L^{EC} (voir annexe E). Par ailleurs, les équations de transport à l'échelle du pore et à l'échelle supérieure du canalicule dépendent du potentiel électrique de double-couche. Or, ce dernier, dont la distribution au sein du pore est gouvernée par une équation de Poisson-Boltzman associée ou non à une approximation de Debye-Hückel sous certaines conditions, peut avoir une condition aux limites de types Dirichlet ou Neumann. La condition de Neumann peut être définie de trois manières différentes : à l'aide du potentiel Zêta, selon la théorie de Langmuir ou selon la condition d'électroneutralité. Une application du modèle à une solution saline indique que le choix de la condition aux limites du potentiel électrique de double-couche peut créer une infime variation dans les résultats obtenus à l'échelle du pore. Mais ces petites différences semblent disparaître dans les résultats obtenus à l'échelle supérieure du canalicule. Cette analyse préliminaire ayant servi à comprendre les natures et les principales caractéristiques qualitatives des phénomènes ayant lieu dans le transport canaliculaire, il reste à quantifier tout cela. Cependant, la complexité du réseau lacuno-caniculaire et la taille nanométrique du pore canaliculaire rendent actuellement difficile la collecte d'informations par des expériences. Ainsi, la valeur des paramètres pris en compte dans le modèle tels que la concentration ionique, le potentiel Zêta, la permittivité, la viscosité du fluide interstitiel ou la perméabilité de la matrice péricellulaire, ou encore les informations géométriques comme la taille du pore ou le rayon de la dendrite ostéocytaire sont difficiles d'accès. Pour pouvoir tout de même dégager les paramètres significatifs du modèle, une étude paramétrique est entreprise dans le chapitre suivant.

Chapitre 3

Étude paramétrique

SI dans le chapitre précédent, un modèle multi-échelle du transport a pu être développé, la plupart des paramètres physiques et géométriques intervenants dans ce modèle sont malheureusement difficiles d'accès avec les techniques expérimentales actuelles. Les incertitudes sur ces paramètres soulèvent donc la question de la fiabilité des résultats obtenus. C'est pourquoi, le but de ce chapitre est d'évaluer l'influence que peuvent avoir ces paramètres sur le transport canaliculaire et d'en identifier les plus importants. Pour y parvenir, une étude multi-paramétrique est effectuée pour chaque phénomène physique, à savoir la distribution du potentiel électrique de double-couche, l'écoulement du fluide interstitiel et le transport ionique.

3.1 Positionnement du problème

Tout comme dans la section 2.5, par souci de simplicité, une solution saline (NaCl) est supposée s'écouler au sein du pore canaliculaire. À nouveau, aucun échange chimique n'est considéré. Les parois canaliculaire et ostéocytaire sont donc supposées imperméables. Bien que tortueux, les canalicules sont principalement radiaux. Ils sont pris rectilignes. À l'échelle canaliculaire (échelle macroscopique), le canalicule est représenté par un canal unidimensionnel dont les points sont identifiés par leurs positions axiales. De plus, les variations de pression, de concentration ionique et de potentiel d'écoulement le long du canalicule créent les gradients induisant l'écoulement du fluide interstitiel. À l'échelle du pore (échelle microscopique), le canalicule et la dendrite ostéocytaire sont représentés par deux cylindres concentriques de rayons respectifs R_C et R_M . La longueur du canalicule est notée L_C . Dans ce chapitre, les termes de directions axiale (z) et radiale (r) renvoient aux axes du canalicule et du rayon du pore respectivement. D'après la symétrie cylindrique

et l'invariance longitudinale ($L_C \gg R_C$), le problème 3D se ramène à un problème 1D et le Volume Élémentaire Représentatif (VER) peut être représenté par un intervalle radial $[R_M, R_C]$ (voir FIGURE 1.1F). La taille du pore est donc $\delta_R = R_C - R_M$.

3.2 Équations

Les équations régissant les phénomènes physiques aux différentes échelles sont les mêmes que celles données dans la section 2.5. Pour les rappeler brièvement, l'approximation de Debye-Hückel (2.148) gouverne la distribution du potentiel électrique de la double-couche, où la longueur de Debye est définie par l'équation (2.147), les équations de Stokes modifiées (2.153)-(2.157) et la loi de Darcy généralisée (2.158) représentent respectivement l'écoulement du fluide interstitiel aux échelles du pore canaliculaire et du canalicule, enfin, les équations de Nernst-Planck (2.164)-(2.165) et (2.170)-(2.171) gouvernent les transports ioniques aux échelles microscopique et macroscopique. Il est à noter que dans ce chapitre, par souci de simplicité, seule la condition aux limites du potentiel électrique de double-couche de type Dirichlet (éq. (2.149)) est traitée. Cependant, l'influence des différentes conditions aux limites sera étudiée dans le chapitre 4, lors de l'introduction d'échanges chimiques aux parois.

3.3 Variables indépendantes et dépendantes

Deux types de paramètres interviennent dans le modèle : les paramètres indépendants et les paramètres dépendants. Les paramètres indépendants sont les entrées du problème. Les paramètres dépendants ont besoin des paramètres indépendants pour être calculés. Il est à noter que la porosité ω ($\omega = 0.05\%$) dépend linéairement des variables macroscopiques *via* la prise de moyenne $\langle \star \rangle$. De la même manière, les coefficients de diffusion effectifs D_i^* sont proportionnels aux coefficients de diffusion D_i ($D_i \equiv 10^{-9}$). Par conséquent, la porosité ω et les coefficients de diffusion D_i sont considérés comme constants.

3.3.1 Variables indépendantes

Trois types de paramètres indépendants apparaissent dans le modèle : les gradients moteurs, les paramètres physiques et les paramètres géométriques. Les gradients moteurs sont censés être des

données extérieures fournies par les études théoriques aux échelles supérieures ou par des observations biologiques. Comme ils amplifient linéairement les résultats obtenus par le modèle pour des gradients unitaires (cf. éqs. (2.153)-(2.159)), ils ne font pas l'objet d'une étude paramétrique. Les propriétés physiques du fluide et de l'espace annulaire où s'écoule le fluide représentent les paramètres physiques. Enfin, les paramètres géométriques intervenant dans le modèle sont le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M , la taille du pore δ_R (le rayon extérieur étant $R_C = R_M + \delta_R$) et la tortuosité morphologique θ_i (n'intervenant que dans le problème du transport ionique). Les paramètres physiques et géométriques sont donc les variables indépendantes.

3.3.2 Variables dépendantes

Électrostatique La *longueur de Debye* apparaît dans la définition du potentiel électrique de double-couche. Comme elle dépend des paramètres physiques, c'est une variable dépendante tout comme le *potentiel électrique de double-couche* qui est une fonction, entre autres, de la longueur de Debye.

Écoulement du fluide interstitiel Concernant l'écoulement du fluide interstitiel, les variables dépendantes importantes sont les vitesses aux échelles microscopique et macroscopique prédites par le modèle. Comme ces vitesses sont linéairement dépendantes des gradients moteurs, par souci de simplicité, des gradients unitaires sont considérés. Ainsi, les variables dépendantes dans les équations régissant l'écoulement du fluide sont les vitesses obtenues pour des gradients unitaires, à savoir, les *perméabilités*.

Transport ionique Dans les équations régissant le transport ionique, le coefficient de diffusion effectif décrit le transport des nutriments ioniques dans le canalicule. C'est une variable importante qui dépend des entrées du problème. La variable dépendante étudiée est donc le *coefficient de diffusion effectif*.

3.4 Stratégie générale

Pour évaluer l'influence des paramètres physiques et géométriques sur les variables dépendantes, différentes études paramétriques sont effectuées. Ainsi, l'impact des paramètres sur la

distribution du potentiel électrique de double-couche est examiné à travers une Analyse Multi-Paramétrique (Multi-Parametric Analysis ou MPA). Comme l'écoulement du fluide interstitiel est soupçonné être à l'origine du remodelage osseux ciblé, l'étude de l'importance des paramètres impliqués dans le modèle est plus poussée et s'accompagne d'une Analyse Multi-Paramétrique Simultanée (Concurrent Multi-Parametric Analysis ou CMPA) et d'une Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique (Multi-Parametric Sensitive Analysis ou MPSA). Le déroulement classique d'une MPSA est détaillé dans les travaux de Choi et al. [51] et de Corrêa et al. [57]. Enfin, les variations du transport ionique avec les variations des paramètres sont explorées avec une MPA suivie d'une CMPA.

Pour étudier l'influence des paramètres du modèle sur les résultats obtenus à l'aide d'une Analyse Multi-Paramétrique (MPA), les étapes suivantes sont réalisées :

- i) Sélectionner les paramètres indépendants à tester.
- ii) Pour chaque paramètre indépendant sélectionné p , déterminer sa valeur de référence p^{\odot} et une plage de variation $[p_{min}, \dots, p_{max}]$.
- iii) Pour chaque paramètre indépendant sélectionné p , définir une distribution des valeurs $\{p_i\}$ incluses dans la plage de variation.
- iv) Résoudre les équations avec tous les paramètres fixés à leurs valeurs de référence et obtenir les variables dépendantes de référence.
- v) Résoudre les équations en fixant tous les paramètres, sauf un, à leurs valeurs de référence et faire varier l'autre paramètre dans sa plage de valeurs en utilisant la distribution des valeurs $\{p_i\}$.

Pour l'Analyse Multi-Paramétrique Simultanée (CMPA), cette dernière étape est remplacée par :

- v*) Résoudre les équations en fixant tous les paramètres sauf deux à leurs valeurs physiologiques et laisser ces deux paramètres balayer leurs plages de valeurs.

Pour réaliser l'Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique (MPSA), les étapes supplémentaires suivantes sont réalisées :

- vi) *Sensibilité locale* – Pour chaque paramètre indépendant sélectionné, évaluer son importance relative sur les variables dépendantes *microscopiques*.

- vii) *Sensibilité globale* – Pour chaque paramètre indépendant sélectionné, estimer son importance relative globale à l'échelle macroscopique.
- viii) *Seuil de sensibilité* – Fixer un seuil permettant de déterminer si un paramètre est considéré comme « sensible ».

Certaines de ces étapes sont détaillées dans les sections suivantes. Par la suite, les valeurs de référence des paramètres (appelées paramètres de référence pour alléger l'écriture) ainsi que les variables et champs calculés avec les paramètres de références sont dotés d'un exposant « \odot ».

3.4.1 Analyse Multi-Paramétrique (MPA)

i) *Sélection des paramètres du modèle*

- **Paramètres physiques** – Les paramètres physiques du modèle pouvant varier sont la température T , la permittivité du fluide ε_r , la viscosité du fluide μ_f , la concentration ionique n_{bNa} , le potentiel Zêta ζ et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f .

Remarque : Dans ce chapitre, n_{bNa} est à présent noté n_b .

- **Paramètres géométriques** – Les paramètres géométriques du modèle pouvant varier sont le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M et la taille du pore δ_R , le rayon extérieur du canalicule étant la somme des deux autres ($R_C = R_M + \delta_R$). La tortuosité morphologique θ_i n'intervient que dans le coefficient de diffusion effectif qui fait l'objet d'une étude paramétrique différente (voir sous-section 3.5.3).

ii) *Plages de variation des paramètres*

Les valeurs de référence p^\odot des paramètres indépendants sont leurs valeurs physiologiques. Les plages des variations choisies $[p_{min}, \dots, p_{max}]$ sont des plages de variation physiologiques.

Paramètres physiques

- **Température T** – La température corporelle varie d'une personne à une autre selon leur santé. La valeur physiologique peut être considérée comme égale à 37°C. Puisqu'il est estimé qu'une personne meurt lorsque sa température est inférieure à 25°C ou supérieure à 42°C, ces valeurs pourraient être des bornes physiologiques raisonnables pour la température corporelle. Cependant, des valeurs de températures inférieures et supérieures aux valeurs physiologiques peuvent être intéressantes à étudier. En fait, les expériences *in vitro*

sont généralement réalisées à une température ambiante bien souvent égale à 20°C. De plus, les stérilisations thermiques des échantillons d'os se font à des températures aussi élevées que 60° C (voir Cowin [59], chp. 20). Par conséquent, pour avoir un cadre le plus général possible, la température varie entre ces bornes.

- **Permittivité du fluide** ε_r – La permittivité d'un fluide dépend tout d'abord de sa composition exacte. Or, pour le fluide interstitiel osseux, elle n'a pas encore été établie expérimentalement. Par conséquent, la permittivité du fluide doit être déduite des données connues pour des fluides ayant des caractéristiques similaires. Le fluide interstitiel osseux est un électrolyte contenant plusieurs espèces chimiques différentes (dont le phosphate de calcium et le chlorure de sodium) [124]. Ainsi, les données concernant l'eau salée peuvent être utilisées pour estimer la permittivité du fluide interstitiel osseux. La permittivité statique de l'eau vaut environ 80. La température, la pression, le confinement, ainsi que la fréquence utilisés lors des expériences (la permittivité est souvent mesurée avec des essais dynamiques) peuvent également affecter la permittivité du fluide. Les valeurs de la permittivité de l'eau, rapportées dans la revue de Fernández et al. [81], associées aux valeurs de la permittivité de l'eau salée, obtenues par Nörtemann et al. [180], permettent de définir la plage de variation de la permittivité du fluide interstitiel osseux entre 60 et 90. Cet intervalle couvre la plage de variation de la température définie précédemment, des valeurs de pression proches de la pression atmosphérique et des concentrations chimiques proches des concentrations physiologiques (voir plus bas).
- **Viscosité du fluide** μ_f – Puisque la composition exacte du fluide interstitiel osseux n'est pas vraiment connue, l'analyse paramétrique se base sur les données connues pour l'eau. La viscosité de l'eau mesurée à des températures corporelles (37°C) vaut environ 0.65×10^{-3} Pa.s. En prenant en compte la salinité et les variations de température, la viscosité varie entre 0.4×10^{-3} Pa.s et $2.5 \cdot 10^{-3}$ Pa.s [123, 93, 94, 239, 207]. Cette plage de valeur couvre l'intervalle de variation de la température, des valeurs de pression proches de la pression atmosphérique et des concentrations chimiques proches des concentrations physiologiques (voir plus bas).
- **Potentiel Zêta** ζ – Différentes études ont mesuré le potentiel Zêta de l'os cortical [25], d'une hydroxyapatite synthétique (dénuée de protéines adsorbées) [162] et de la nacre

[124]. Ces différentes mesures ont donné un potentiel Zêta variant entre -40×10^{-3} V et 0 V. Malgré la grande plage de valeurs obtenue expérimentalement, toutes ces études s'accordent sur la valeur négative du potentiel Zêta. Cependant, Berretta and Pollack [25] ont observé que la polarité du potentiel Zêta de l'os peut changer pour de très fortes concentrations de chlorure de sodium (supérieures à 0.8 mol/l). Ces valeurs de concentration sont bien plus élevées que celles estimées pour le fluide interstitiel osseux (voir plus bas et la discussion sur n_b dans la section 3.5). Par conséquent, la plage de variation du potentiel Zêta est comprise entre -40×10^{-3} V et 0 V. Il est à noter que les effets osmotique et électroosmotique disparaissent avec un potentiel Zêta nul ($\zeta = 0$). De plus, la valeur de référence choisie pour le potentiel Zêta est celle obtenue par l'étude la plus récente, à savoir -20×10^{-3} V [124].

- **Concentration ionique n_b** – Le fluide interstitiel est considéré comme une solution saline contenant uniquement du NaCl. La valeur de référence de la concentration de sodium dans le fluide interstitiel osseux, fixée à 145 mmol/l, équivaut à celle mesurée dans le fluide interstitiel corporel [85]. De plus, la force ionique totale physiologique varie dans l'intervalle [100; 200] mmol/l, d'après les mesures de Stein et al. [222]. Cette concentration peut changer localement en présence d'échanges de sodium et d'autres minéraux, augmentant ou diminuant d'environ 50% [175, 174]. La plage de variation choisie est donc un peu plus large, à savoir 50 mmol/l et 400 mmol/l. Ainsi, n_b peut aussi représenter la force ionique totale. Il est à noter que pour ces plages de variation de la concentration ionique, le potentiel Zêta reste négatif et constant dans l'étude [25].
- **Perméabilité de la matrice péricellulaire k_f** – La petite taille des fibres rend difficile la mesure de la perméabilité de la matrice péricellulaire. Cependant, des études ont tenté de la déterminer. Ainsi, si certains travaux théoriques estiment que k_f est de l'ordre de 10^{-20} m² à 10^{-18} m² [253, 263, 243, 216, 23, 143], d'autres travaux s'appuient sur des bases expérimentales proposent des valeurs plus petites de l'ordre de 10^{-25} m² à 10^{-23} m² [89, 91]. Ces valeurs sont résumées dans l'étude de Lemaire et al. [147]. Devant ces grandes différences de valeurs, la plage de variation de k_f choisie est comprise entre 10^{-26} m² et 10^{-12} m². Il est à noter que $k_f = 1 \times 10^{-12}$ m² correspond au cas où le canalicule est entièrement dépourvu de fibres péricellulaires. La valeur de référence de k_f est fixée à

$5 \times 10^{-17} \text{ m}^2$ en se basant sur l'étude menée par Lemonnier et al. [149].

Remarque : Une perméabilité de la matrice péricellulaire valant $k_f = 1 \times 10^{-26} \text{ m}^2$ n'est pas physiologique. En effet, d'après Lemaire et al. [147], $\sqrt{k_f}$ est de l'ordre de la taille du pore δ_R . Ainsi, prendre $k_f = 1 \times 10^{-26} \text{ m}^2$ signifierai que δ_R est de l'ordre de $1 \times 10^{-13} \text{ m}$. Or, un espace de cette taille ne permet pas à une molécule d'eau (de taille $O(1 \times 10^{-10}) \text{ m}$) de se mouvoir. Cependant, la valeur minimale de k_f choisie reste $1 \times 10^{-26} \text{ m}^2$ pour couvrir les résultats obtenus par toutes les études.

Paramètres géométriques

- **Rayon interne du pore** R_M – Le rayon interne du pore coïncide avec le rayon de la membrane ostéocytaire R_M . Il n'est pas aisé de mesurer le diamètre d'une dendrite ostéocytaire. En effet, l'extraction ou la culture d'ostéocytes est une tâche délicate. De plus, selon l'âge, le sexe, l'espèce etc., les tailles des ostéocytes varient. Néanmoins, le regroupement des valeurs trouvées dans la littérature [197, 129, 260, 245, 264] indique que le rayon de la membrane ostéocytaire peut varier entre 20 nm et 80 nm. La plage de variation adoptée pour R_M est donc un peu plus large que cet intervalle, notamment, [15; 85] nm. La valeur de référence du rayon de la membrane ostéocytaire est la mesure moyenne obtenue par You et al. [260] et vaut $R_M = 52 \text{ nm}$.
- **Taille du pore** δ_R – En se basant sur les mêmes études que celles données pour la plage de variation de R_M , la taille du pore varie entre 60 nm et 120 nm et sa valeur de référence vaut $\delta_R = 78 \text{ nm}$ [260]. Il est important de noter que des valeurs plus petites ont été données dans la littérature pour δ_R . En effet, dans leurs études expérimentales, You et al. [260] mesurent des espaces annulaires entre la paroi du canalicule et la membrane ostéocytaire de 25 nm voire même de 14 nm. Cependant, l'étude de Lemaire et al. [140] montre que lorsque le rapport entre la taille du pore et la longueur de Debye est inférieur à 20 (préférentiellement 50), l'approximation de Debye-Hückel ne suffit plus et l'équation de Poisson-Boltzman, pour représenter la distribution du potentiel électrique de double-couche, est recommandée. Or, dans cette étude, la longueur de Debye de référence vaut $L_D^\ominus = 8.22 \times 10^{-10} \text{ m}$ (cf. section 2.5). C'est pourquoi, pour assurer la validité de l'approximation de Debye-Hückel,

les tailles de pore inférieures à 55 nm (correspondant à environ $40L_{D_{max}}$ où $L_{D_{max}} \equiv L_D(n_{b_{min}})$) ne sont pas considérées dans cette étude paramétrique.

iii) Distribution des valeurs

Une distribution linéaire uniforme est générée pour tous les paramètres du modèle sauf k_f . La plage de variation de k_f étant très large, une distribution uniforme logarithmique lui est préférée. Pour les distributions linéaires des paramètres, la valeur p de chaque paramètre varie d'un minimum p_{min} à un maximum p_{max} , avec un pas régulier $h_p = \frac{p_{max}-p_{min}}{N_p-1}$, où N_p est le nombre de valeurs à tester pour ce paramètre. La valeur N_p est fixée à 15 pour tous les paramètres. La $i^{\text{ème}}$ ($i = 1, \dots, N_p$) valeur du paramètre p vaut $p_i = p_{min} + (i - 1) h_p$.

Remarque : p^\odot n'appartient pas forcément à l'ensemble $\{p_i\}$.

La même stratégie est utilisée pour générer l'ensemble des valeurs de k_f , la formule précédente étant adaptée pour obtenir une distribution logarithmique. Les plages de variation et les pas de distribution de chaque paramètre sélectionné sont résumés dans la TABLE 3.1. Les valeurs physiologiques déjà données dans la TABLE 2.1 sont également réécrites, par soucis de lisibilité, dans la TABLE 3.1.

Paramètre	Minimum (p_{min})	Physiologique (p^\odot)	Maximum (p_{max})	Pas	Unité
Paramètres physiques					
T	293	310	333	2.86	K
ε_r	60	80	90	2.14	-
μ_f	0.40×10^{-3}	0.65×10^{-3}	2.50×10^{-3}	0.15×10^{-3}	Pa.s
ζ	-40×10^{-3}	-20×10^{-3}	0	2.86×10^{-3}	V
n_b	0.05	0.145	0.4	0.025	mol/l
k_f	1×10^{-26}	5×10^{-17}	1×10^{-12}	10^{-1} (log)	m ²
Paramètres géométriques					
R_M	15×10^{-9}	52×10^{-9}	85×10^{-9}	5×10^{-9}	m
δ_R	55×10^{-9}	78×10^{-9}	125×10^{-9}	5×10^{-9}	m

TABLE 3.1 – Valeurs physiologiques, plages de variation et pas de distribution de chaque paramètre sélectionné pour les études multi-paramétriques. Les paramètres physiques sont : la température T , la permittivité du fluide ε_r , la viscosité du fluide μ_f , le potentiel Zêta ζ , la concentration ionique n_b , la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f et les paramètres géométriques sont : le rayon de la membrane ostéocytaire R_M et la taille du pore δ_R .

iv) Variables dépendantes de références

Les variables dépendantes de référence recherchées sont la longueur de Debye L_D^\odot , le potentiel

électrique de double-couche φ^\ominus , les valeurs des perméabilités aux échelles microscopique κ_\bullet^\ominus et macroscopique K_\bullet^\ominus ainsi que les valeurs des tenseurs de diffusion effectifs $D_i^{\ast\ominus}$.

3.4.2 Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique (MPSA)

vi) *Sensibilité locale*

La sensibilité locale informe sur la façon dont la distribution radiale des champs à l'échelle microscopique est affectée par les paramètres du modèle. L'importance relative locale de chaque paramètre sur les variables dépendantes de l'échelle microscopique u est définie par :

$$\text{er}^p(r) = \frac{1}{N_p} \sqrt{\sum_{i=1}^{N_p} \left[1 - \frac{u^{p_i}(r)}{u^\ominus(r)} \right]^2}, \quad (3.1)$$

où u^\ominus sont les variables dépendantes de l'échelle microscopique de référence et les valeurs u^{p_i} sont obtenues en fixant tous les paramètres, sauf p (prenant la valeur p_i). Pour chaque position radiale r , l'indice de sensibilité locale er^p mesure la sensibilité de la variable dépendante de l'échelle microscopique u par rapport au paramètre p , c'est-à-dire que c'est une mesure moyenne de la variabilité relative de u lorsque le paramètre p balaye les N_p valeurs de l'ensemble $\{p_i\}$. L'importance relative de chaque paramètre indépendant sélectionné est calculée pour les perméabilités à l'échelle microscopique κ_\bullet .

vii) *Sensibilité globale*

La sensibilité globale indique l'influence des paramètres sur les quantités à l'échelle macroscopique c'est-à-dire du canalicule. Classiquement, l'indice de sensibilité globale par rapport au paramètre p est obtenu en faisant la moyenne de l'indice de sensibilité local [51, 57] : $\text{Er}^p = \frac{1}{N_r} \sum_r \text{er}^p(r)$. Cette moyenne arithmétique est significative lorsque le poids de chaque valeur locale est le même. Dans cette étude, ce n'est pas le cas pour deux raisons. Premièrement, devant la géométrie cylindrique du pore canaliculaire, chaque valeur locale devrait être pondérée par le rayon de courbure local. Deuxièmement, les valeurs locales sont calculées aux points d'intégration utilisés pour résoudre les équations (2.148) et (2.159). Or ces points d'intégrations peuvent ne pas être distribués de manière uniforme (notamment dans le cas où la longueur de Debye est le centre d'intérêt : un plus grand nombre de points peut alors être distribué dans cette zone de double-couche électrique dans le but d'obtenir des résultats plus

précis). Ils doivent donc être pondérés par le pas d'intégration local. Pour contourner ces difficultés, l'indice de sensibilité globale est calculé en adaptant la formule (3.1) aux variables dépendantes de l'échelle macroscopique U (*i.e.* les moyennes volumiques des variables dépendantes de l'échelle microscopique) :

$$\text{Er}^p = \frac{1}{N_p} \sqrt{\sum_{i=1}^{N_p} \left[1 - \frac{U^{p_i}}{U^\odot}\right]^2}, \quad (3.2)$$

où U^\odot sont les variables dépendantes de l'échelle macroscopique de référence et les valeurs U^{p_i} sont obtenues en fixant tous les paramètres, sauf p , à leurs valeurs physiologiques, p prenant la valeur p_i . L'indice de sensibilité global Er^p mesure la sensibilité des variables dépendantes de l'échelle macroscopique U par rapport au paramètre p , c'est-à-dire que c'est une mesure moyenne de la variabilité relative de U lorsque le paramètre p balaye les N_p valeurs de l'ensemble $\{p_i\}$. L'importance relative globale de chaque paramètre indépendant sélectionné est calculée pour les perméabilités à l'échelle macroscopique K_\bullet .

viii) *Seuil de sensibilité*

Le seuil de sensibilité est arbitrairement fixé à 0.10. Par conséquent, les paramètres dont les variations conduisent à des indices de sensibilité supérieurs ou inférieurs à 10 % sont définis comme sensibles ou insensibles respectivement. Cette définition s'applique pour les deux indices de sensibilité (locale et globale).

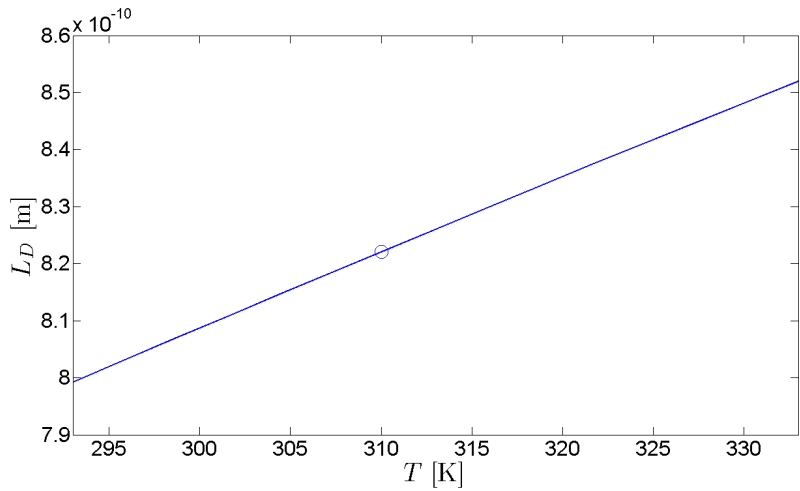
3.5 Résultats et Discussions

3.5.1 Électrostatique

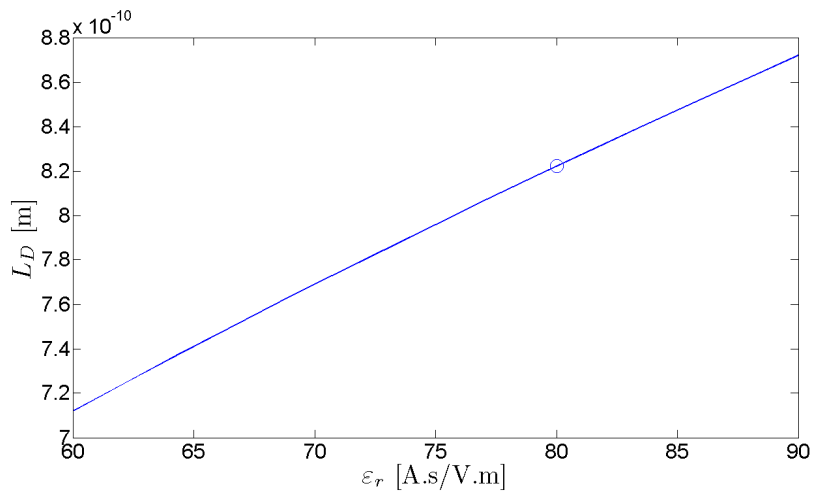
Influence des paramètres physiques : Analyse Multi-Paramétrique

L'influence des paramètres physiques sur les phénomènes de double-couche électrique est étudiée *via* une Analyse Multi-Paramétrique (MPA). Pour ce faire, les étapes (i)-(v) de la section 3.4 sont réalisées pour décrire la variation de la longueur de Debye et du potentiel électrique de double-couche par rapport aux paramètres physiques. Les paramètres varient selon les plages de valeurs définies dans la TABLE 3.1. La longueur de Debye caractérise l'épaisseur de la double-couche électrique. C'est au niveau de cette double-couche électrique qu'ont lieu les écoulements osmotique et électroosmotique. Les variations de la longueur de Debye L_D par rapport à chaque paramètre

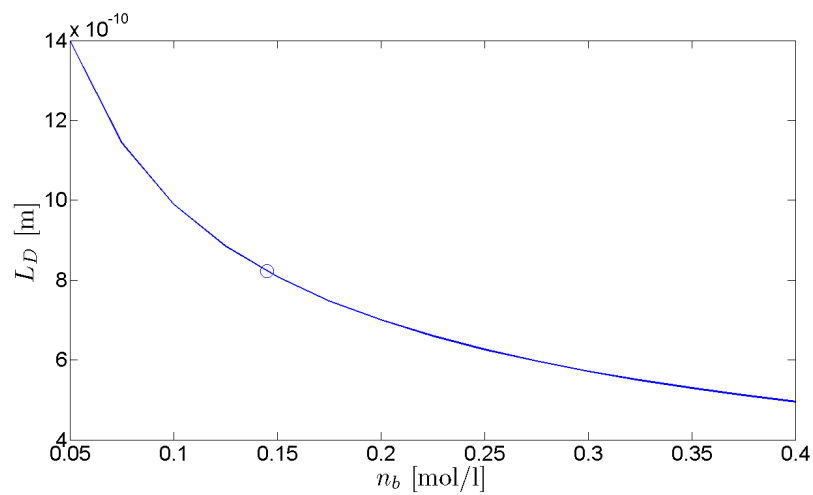
physique pertinent sont présentées sur la FIGURE 3.1.



(a) L_D en fonction de la température T



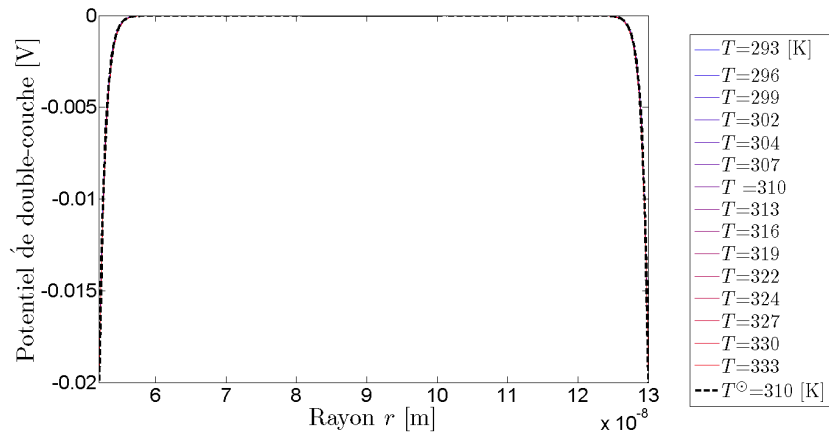
(b) L_D en fonction de la permittivité du fluide ϵ_r



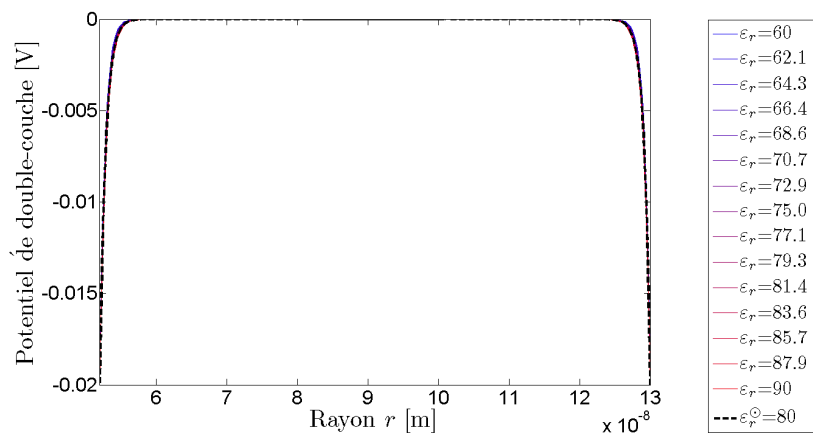
(c) L_D en fonction de la concentration ionique n_b

FIGURE 3.1 – Variations de la longueur de Debye L_D par rapport à la température T (a), à la permittivité du fluide ϵ_r (b) et à la concentration ionique n_b (c). Le cercle indique la valeur de référence de la longueur de Debye L_D^\odot obtenue lorsque tous les paramètres sont fixés à leurs valeurs physiologiques données dans la TABLE 3.1.

Les paramètres physiques considérés sont la température T , la permittivité du fluide ε_r et la concentration ionique n_b , le potentiel Zêta ζ , la viscosité μ_f et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f n'intervenant pas dans la définition de la longueur de Debye (2.147). Un cercle indique la valeur de référence de la longueur de Debye $L_D^\odot = 8.22 \times 10^{-10}$ m obtenue lorsque tous les paramètres sont fixés à leurs valeurs physiologiques données dans la TABLE 3.1. La longueur de Debye varie faiblement avec une variation de la température T ou de la permittivité du fluide ε_r (FIGURES 3.1(a) et 3.1(b)). À l'inverse, une variation de la concentration ionique n_b dans les plages de valeurs définies (TABLE 3.1) peut diminuer jusqu'à un ordre de grandeur la longueur de Debye (FIGURE 3.1(c)). Les profils radiaux du potentiel électrique de double-couche φ obtenus lorsque le paramètre physique p varie de p_{min} (courbes bleues) à p_{max} (courbes rouges) sont présentés sur la FIGURE 3.2.

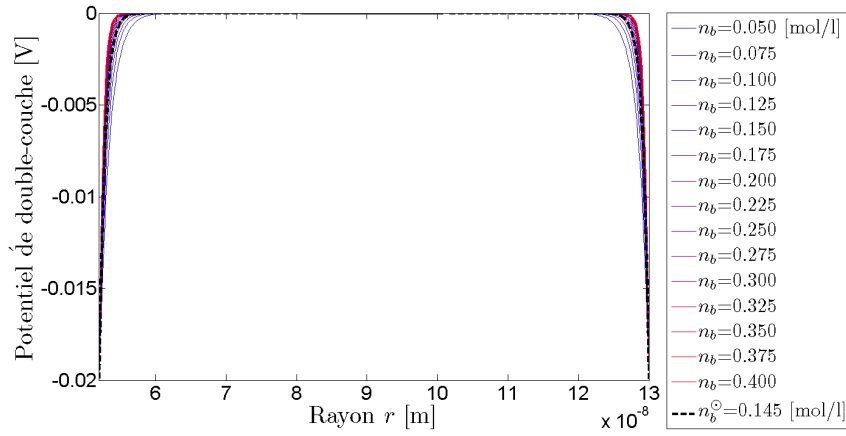


(a) φ en fonction de la température T

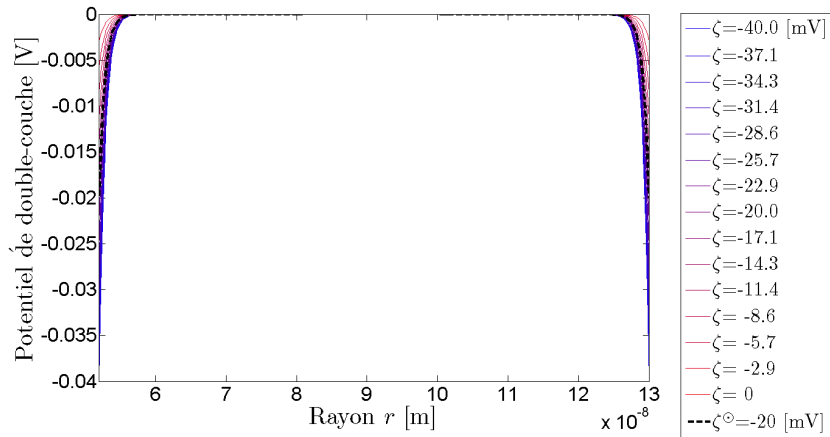


(b) φ en fonction de la permittivité du fluide ε_r

FIGURE 3.2 – Influence des paramètres physiques sur le potentiel électrique de double-couche φ . (Suite sur la page suivante)



(c) φ en fonction de la concentration ionique n_b



(d) φ en fonction du potentiel Zêta ζ

FIGURE 3.2 – (Suite de la page précédente) **Influence des paramètres physiques sur le potentiel électrique de double-couche** φ . Les paramètres physiques étudiés sont la température T , la permittivité du fluide ε_r , le potentiel Zêta ζ et la concentration ionique n_b . Les valeurs du potentiel électrique de double-couche φ sont calculées en fixant tous les paramètres, sauf p , à leurs valeurs physiologiques et en laissant p varier de p_{min} (courbes bleues) à p_{max} (courbes rouges). Les lignes hachurées épaisses noires représentent les résultats obtenus pour les valeurs de référence des paramètres.

Les paramètres physiques considérés sont la température T , la permittivité du fluide ε_r , le potentiel Zêta ζ et la concentration ionique n_b . (La viscosité μ_f et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f n'apparaissent pas dans la définition du potentiel électrique de double-couche (A.1).) Les lignes hachurées épaisses noires représentent les résultats obtenus pour les valeurs de référence des paramètres. Les résultats de la FIGURE 3.2 indiquent que les variations de la température T et de la permittivité du fluide ε_r n'affectent pas beaucoup le potentiel électrique de double-couche φ (FIGURES 3.2(a) et 3.2(b)). Par contre, φ varie de façon significative avec les variations de la concentration ionique n_b et du potentiel Zêta ζ (FIGURES 3.2(c) et 3.2(d)).

Discussion

La température ainsi que la permittivité du fluide interstitiel n'agissent que faiblement sur la longueur de Debye et le potentiel électrique de double-couche. Au contraire, l'influence des phénomènes électriques de double-couche dépendent fortement de la concentration ionique et du potentiel $Z\eta$. En effet, plus la concentration est basse, plus la longueur caractéristique de la double-couche électrique augmente. Par conséquent, tous les phénomènes ayant lieu dans la double-couche électrique (et donc les écoulements osmotique et électroosmotique) ont lieu dans un volume plus grand pour une faible concentration. Ceci se confirme dans l'étude paramétrique suivante (voir sous-section 3.5.2). La distance d'influence de ces phénomènes de double-couche (en terme de longueur de Debye) dans le pore canaliculaire peut être calculée *via* la charge mobile totale nette par unité de longueur du canalicule Q . Cette charge est l'intégrale sur l'aire de la section droite du canalicule de la densité de charge nette q : $Q = \int_{A_f} q dS$ où q est reliée au potentiel électrique de double-couche et à la concentration ionique : $q = 2F n_b \sinh(-\bar{\varphi})$ (voir définition dans sous-section 2.1.1). Pour connaître cette distance d'influence, Q est donc calculée sur différentes aires d'intégration dépendant de la longueur de Debye et définies par : $A_f = \pi[(R_M + \lambda L_D)^2 - R_M^2 + R_C^2 - (R_C - \lambda L_D)^2]$. Le coefficient λ varie entre 1 et 15. Il représente l'épaisseur de la couche d'intégration. D'après les résultats présentés FIGURE 3.3, quelque soit n_b , au-delà d'environ 5 longueurs de Debye, les phénomènes de double-couche n'ont plus d'influence. Par conséquent, le bulk peut être délimité par l'intervalle $[R_M + 5L_D, R_C - 5L_D]$.

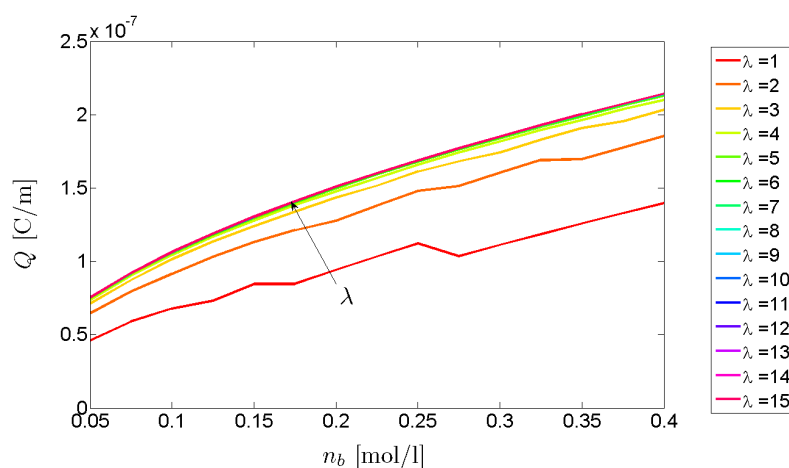


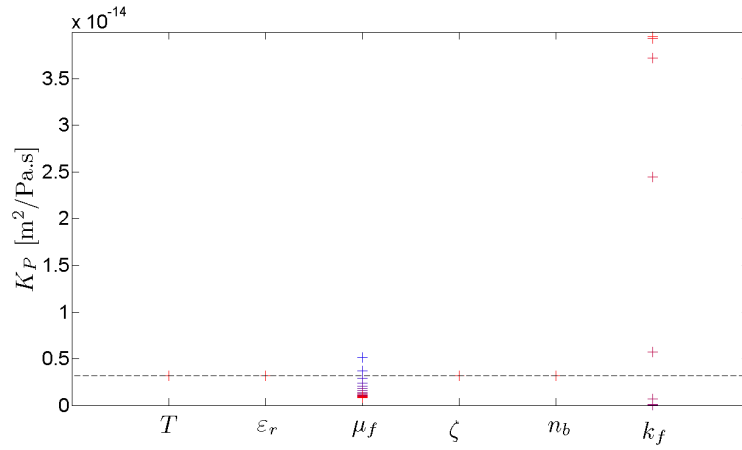
FIGURE 3.3 – **Distance d'influence des phénomènes électriques de double-couche.** Q est la charge mobile totale nette par unité de longueur du canalicule. Le paramètre λ définit la distance à partir des parois du canalicule (en termes de nombre de L_D) utilisée pour calculer Q .

3.5.2 Écoulement du fluide interstitiel

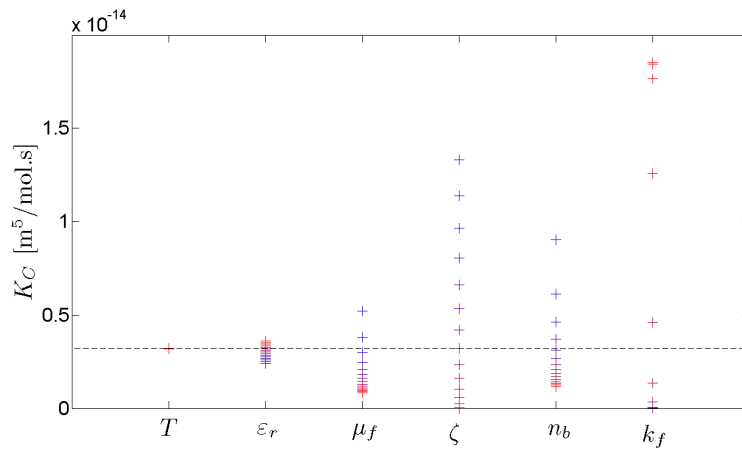
Rappelons que cette section s'intéresse à κ_\bullet (profils des vitesses à l'échelle microscopique en réponse à des gradients unitaires) et à K_\bullet (vitesses à l'échelle macroscopique en réponse à des gradients unitaires), avec K_\bullet l'intégrale sur Ω de κ_\bullet (voir éq. (2.161)).

Influence des paramètres physiques : Analyse Multi-Paramétrique

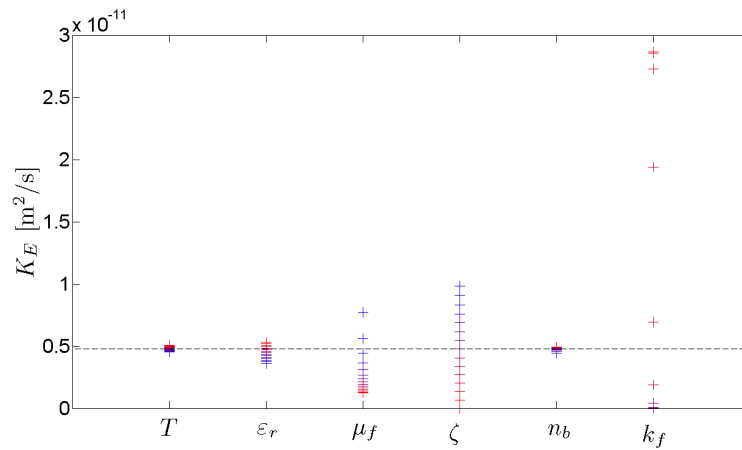
Pour décrire les variations des perméabilités microscopiques (résultats non présentés) et macroscopiques par rapport aux paramètres physiques, les étapes (i)-(v) de la section 3.4 sont effectuées. Les paramètres varient selon les plages de valeurs définies dans la TABLE 3.1. À l'échelle macroscopique, les perméabilités hydraulique (K_P), osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) obtenues lorsque le paramètre physique p varie de p_{min} (bleu) à p_{max} (rouge) sont présentées sur la FIGURE 3.4. Les valeurs de référence des perméabilités (lignes en pointillés sur la figure) sont $K_P^\odot = 3.1 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2/\text{Pa.s}$, $K_C^\odot = 3.2 \cdot 10^{-15} \text{ m}^5/\text{mol.s}$ et $K_E^\odot = 4.8 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$. Les résultats sur la FIGURE 3.4 montrent que les variations des perméabilités les plus importantes sont obtenues pour une variation de la viscosité du fluide μ_f , du potentiel Zêta ζ , de la concentration ionique n_b et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f . En revanche, les variations de la température T et de la permittivité du fluide ε_r ne modifient pas de manière significative les perméabilités à l'échelle macroscopique. Les dépendances des perméabilités à l'échelle macroscopique par rapport aux paramètres physiques importants (μ_f , ζ , n_b et k_f) sont illustrées sur la FIGURE 3.5. Les courbes des K_α ($\alpha = P, C, E$) sont normalisées par les valeurs physiologiques K_α^\odot . Par conséquent, toutes les courbes se coupent au point $(p^\odot, 1)$, marqué par un cercle noir. Sur la FIGURE 3.5(d), les axes des abscisses et des ordonnées sont tracés en échelle logarithmique du fait de la distribution logarithmique du paramètre k_f et pour souligner les variations des perméabilités à l'échelle macroscopique. Lorsque la viscosité du fluide μ_f augmente, les trois perméabilités à l'échelle macroscopique diminuent avec exactement la même variabilité (FIGURE 3.5(a)). Étant entendu que la perméabilité hydraulique n'est affectée ni par le potentiel Zêta ζ ni par la concentration ionique n_b , elle n'est pas montrée dans les FIGURES 3.5(b) et 3.5(c). Lorsque ζ augmente, les perméabilités osmotique et électroosmotique diminuent (FIGURE 3.5(b)), jusqu'à disparaître pour $\zeta = 0$. Lorsque n_b augmente, la perméabilité osmotique diminue tandis que la perméabilité électroosmotique augmente légèrement (FIGURE 3.5(c)).



(a) Perméabilité hydraulique

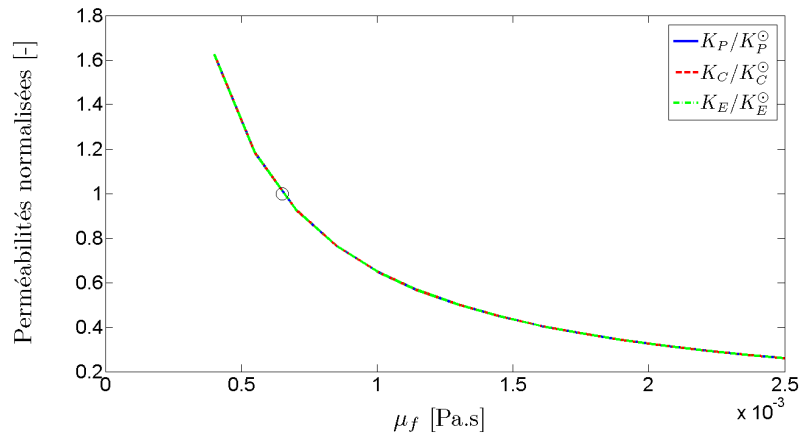


(b) Perméabilité osmotique

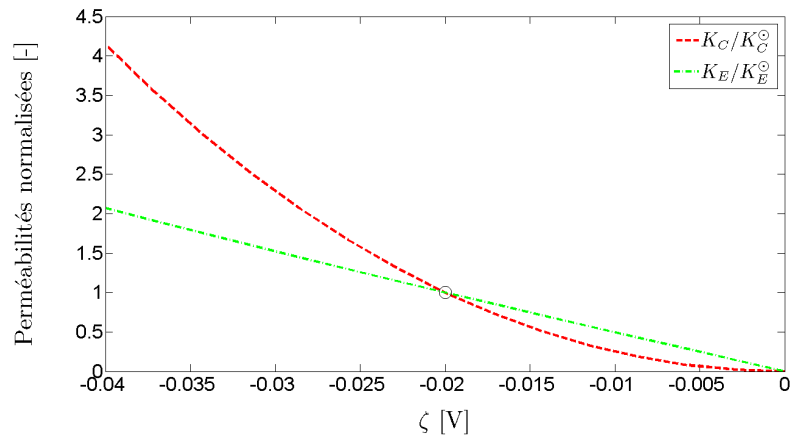


(c) Perméabilité électroosmotique

FIGURE 3.4 – **Influence des paramètres physiques sur les perméabilités à l'échelle macroscopique** K_P , K_C et K_E . Les perméabilités à l'échelle macroscopique dues aux effets hydraulique (a), osmotique (b) et électroosmotique (c) sont présentées pour les variations des paramètres physiques du modèle. Les paramètres physiques sont la température T , la permittivité du fluide ϵ_r , la viscosité du fluide μ_f , le potentiel Zêta ζ , la concentration ionique n_b et la perméabilité de la matrice pericellulaire k_f . Les valeurs des perméabilités à l'échelle macroscopique K_α ($\alpha = P, C, E$) sont calculées en fixant tous les paramètres, sauf p , à leurs valeurs physiologiques et en laissant p varier de p_{min} à p_{max} . Les lignes en pointillés représentent les perméabilités de référence à l'échelle macroscopique.



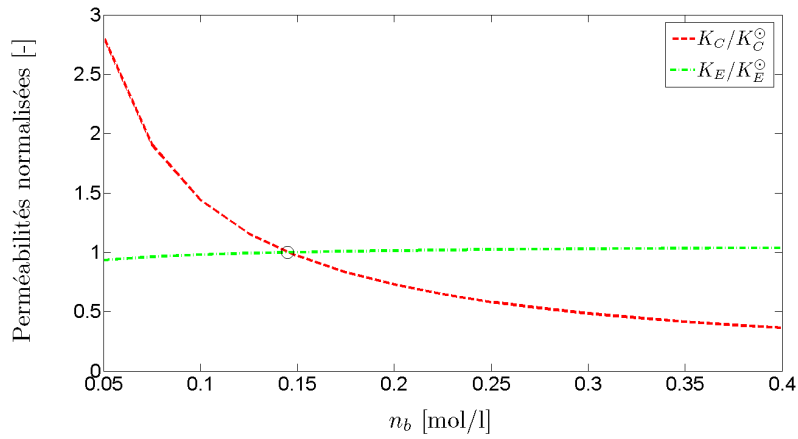
(a) K_P, K_C, K_E en fonction de μ_f



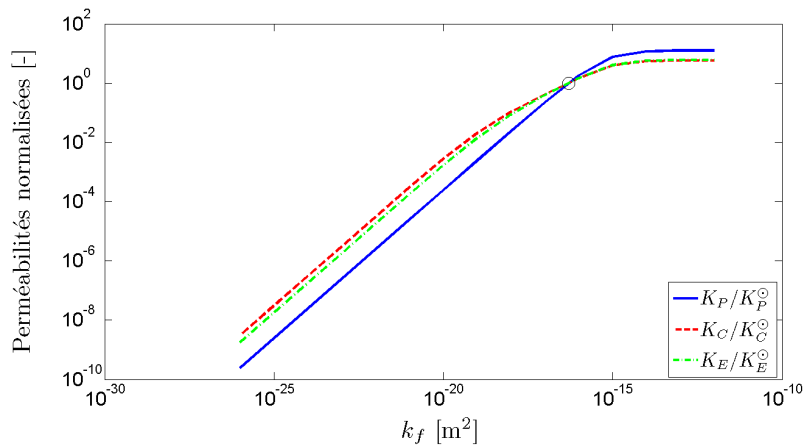
(b) K_C, K_E en fonction de ζ

FIGURE 3.5 – Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction des paramètres physiques. (Suite sur la page suivante)

Remarque : En échelle logarithmique, les courbes de la FIGURE 3.5(a) deviennent des droites et les courbes des FIGURES 3.5(b) et 3.5(c) peuvent également être approchées par des droites. Les trois perméabilités à l'échelle macroscopique augmentent lorsque la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f croît (FIGURE 3.5(d)). Les grandes variations pour k_f sont dues à la large plage de valeurs choisie pour k_f . Les variations des trois perméabilités par rapport à k_f sont similaires : une phase quasi-linéaire (en échelle log-log) est suivie d'un plateau, la transition étant plus abrupte pour K_P (à $k_f \simeq 10^{-15 \pm 1} \text{ m}^2$) que pour K_C et K_E (à $k_f \simeq 10^{-16 \pm 2} \text{ m}^2$). Par conséquent, pour de très grandes valeurs de k_f (pore dénué de fibres péricellulaires), ce paramètre n'affecte aucune perméabilité. De plus, toutes les perméabilités disparaissent lorsque k_f diminue (pore obstrué par les fibres péricellulaires).



(c) K_C, K_E en fonction de n_b



(d) K_P, K_C, K_E en fonction de k_f

FIGURE 3.5 – (Suite de la page précédente) **Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction des paramètres physiques.** Les perméabilités à l'échelle macroscopique dues à la conduction hydraulique (K_P , en bleu), à l'osmose (K_C , en rouge) et à l'électroosmose (K_E , en vert) sont montrées en fonction de la viscosité du fluide μ_f (a), du potentiel Zêta ζ (b), de la concentration ionique n_b (c) et de la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f (d).

Influence des paramètres physiques : Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique

L'indice de sensibilité défini par l'équation (3.1) donne une mesure quantitative de la sensibilité locale du modèle. Il est calculé pour chaque paramètre p et chaque perméabilité à l'échelle microscopique $\kappa_\alpha(r)$ et est noté $er_\alpha^p(r)$, où $\alpha = P, C, E$ représente, respectivement, les effets hydraulique, chimique et électrique. À chaque position radiale r , l'indice $er_\alpha^p(r)$ ($\alpha = P, C, E$) est une mesure moyenne, semblable à l'écart type relatif (ou coefficient de variation) utilisé en statistique, de la dispersion des valeurs de $\kappa_\alpha^{p_i}(r)$ par rapport à la valeur de référence $\kappa_\alpha^\ominus(r)$ lorsque le paramètre p balaye l'ensemble de valeurs $\{p_i\}$. Les profils radiaux des perméabilités de référence sont tracés sur la FIGURE 3.6.

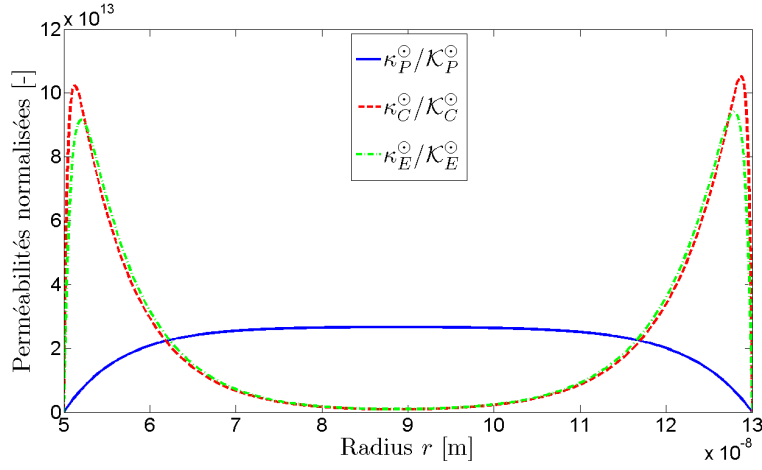
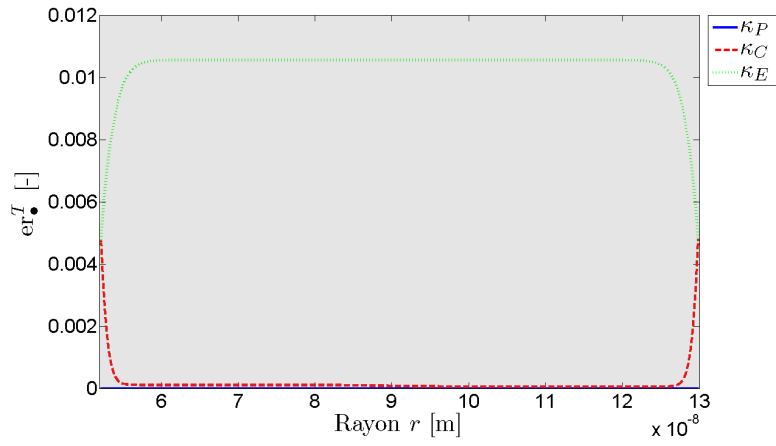


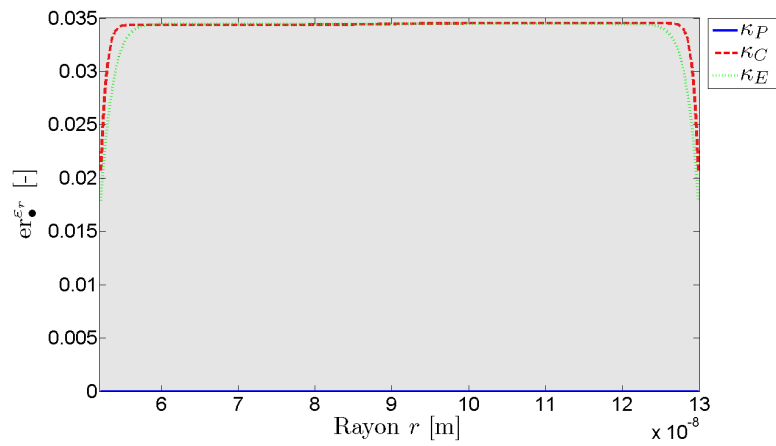
FIGURE 3.6 – **Perméabilités de référence à l'échelle microscopique.** Les perméabilités dues aux effets hydraulique (κ_P^\ominus , ligne pleine bleu), osmotique (κ_C^\ominus , ligne rouge en pointillés) et électroosmotique (κ_E^\ominus , ligne verte avec tirets) sont calculées pour chaque paramètre fixé à sa valeur physiologique. Le coefficient de normalisation $\mathcal{K}_\bullet^\ominus$, défini dans la sous-section 2.5.1, est l'intégrale de κ_\bullet^\ominus sur A_f .

La borne inférieure des valeurs utilisées sur le graphe représente la membrane ostéocytaire tandis que la borne supérieure représente la paroi du canalicule. Par souci de lisibilité, les courbes ont été mises à l'échelle de sorte que les intégrales soient unitaires. Les facteurs de mise à l'échelle sont les intégrales des perméabilités de référence sur la section droite du pore canaliculaire (cf. éq. (2.161)). Ils valent $\mathcal{K}_P^\ominus = 2.81 \cdot 10^{-27} \text{ m}^4/\text{Pa.s}$, $\mathcal{K}_C^\ominus = 2.86 \cdot 10^{-27} \text{ m}^7/\text{mol.s}$ et $\mathcal{K}_E^\ominus = 4.24 \cdot 10^{-24} \text{ m}^4/\text{s}$. La perméabilité hydraulique à l'échelle microscopique présente un profil caractéristique de Poiseuille où les valeurs maximales se situent au centre du pore. En revanche, les perméabilités osmotique et électroosmotique sont liées à ce qui se passe au voisinage des parois. Les valeurs maximales des profils de κ_C et κ_E se trouvent à quelques longueurs de Debye physiologiques L_D^\ominus des parois ($L_D^\ominus = 8.22 \times 10^{-10} \text{ m}$). À l'échelle du pore, la sensibilité du modèle par rapport aux paramètres physiques a été évaluée en calculant l'indice de sensibilité locale défini par l'équation (3.1) (étape (vi) de la section 3.4).

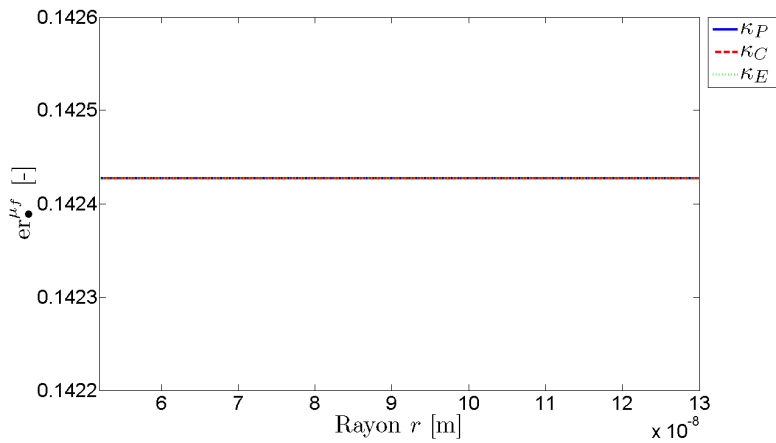
Les résultats de ces calculs sont les profils radiaux des indices de sensibilité locale et sont présentés sur la FIGURE 3.7. Les bandes grisées correspondent aux valeurs des indices de sensibilité inférieures au seuil de sensibilité. La perméabilité hydraulique est uniquement sensible à la viscosité du fluide μ_f et à la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f . En revanche, les perméabilités osmotique et électroosmotique sont sensibles à tous les paramètres. Cependant, les indices de sensibilité par rapport à la température ($\text{er}_\alpha^T(r) \sim 10^{-3}$, $\alpha = C, E$) et à la permittivité du fluide ($\text{er}_\alpha^{\varepsilon_r}(r) \sim 10^{-2}$, $\alpha = C, E$) sont plus petits que les autres et au-dessous du seuil de sensibilité.



(a) Température T



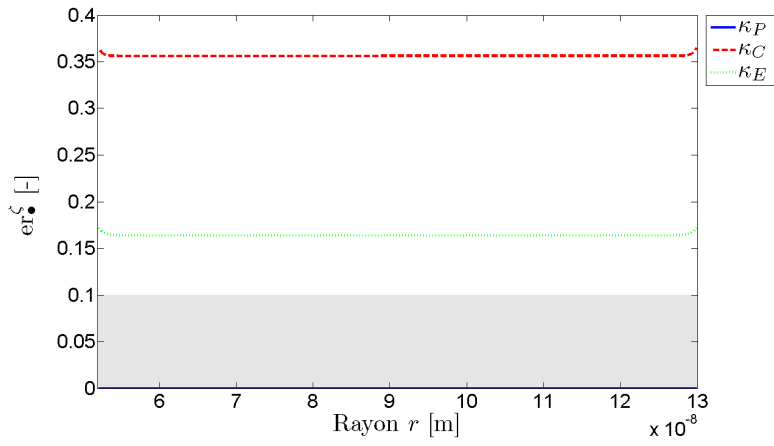
(b) Permittivité du fluide ϵ_r



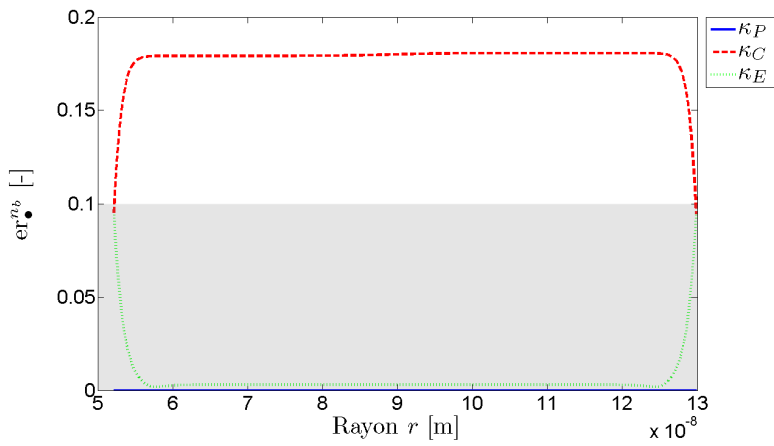
(c) Viscosité du fluide μ_f

FIGURE 3.7 – Indices de sensibilité locale pour les perméabilités microscopiques en fonction des paramètres physiques. (Suite sur la page suivante)

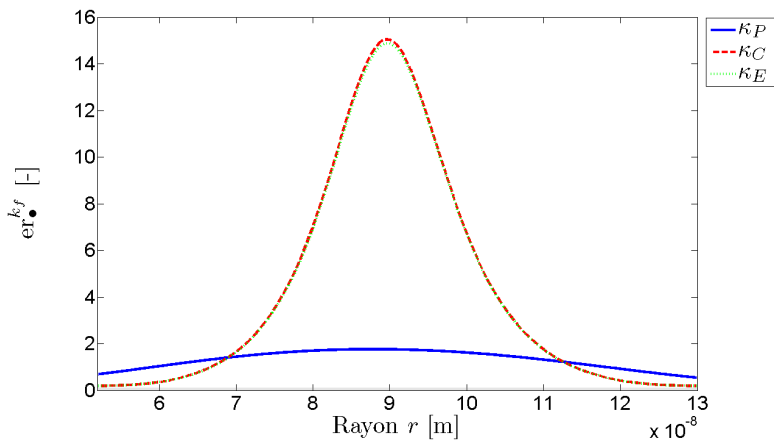
Pour les trois perméabilités à l'échelle microscopique, les très grandes valeurs de l'indice de sensibilité par rapport à la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f proviennent de la large plage de variation choisie pour k_f . À l'échelle canaliculaire, la sensibilité du modèle par rapport aux



(c) Potentiel Zêta ζ



(d) Concentration ionique n_b



(e) Perméabilité de la matrice péricellulaire k_f

FIGURE 3.7 – (Suite de la page précédente) **Indices de sensibilité locale pour les perméabilités à l'échelle microscopique en fonction des paramètres physiques.** Profils radiaux des indices de sensibilité locale des perméabilités microscopiques hydraulique (κ_P , ligne pleine bleue), osmotique (κ_C , ligne rouge en pointillés) et électroosmotique (κ_E , ligne verte avec tirets) par rapport aux paramètres physiques sélectionnés : la température T (a), la permittivité du fluide ε_r (b), la viscosité du fluide μ_f (c), le potentiel Zêta ζ (c), la concentration ionique n_b (d) et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f (e). Les zones grisées correspondent aux valeurs des indices de sensibilité inférieures au seuil de sensibilité.

paramètres physiques a été évaluée en calculant l'indice de sensibilité globale, défini par l'équation (3.2), pour les perméabilités à l'échelle macroscopique K_α ($\alpha = P, C, E$) (étape (vii) de la section 3.4). Les résultats de ces calculs sont présentés sur la FIGURE 3.8. Les bandes grisées correspondent aux valeurs des indices de sensibilité inférieures au seuil de sensibilité.

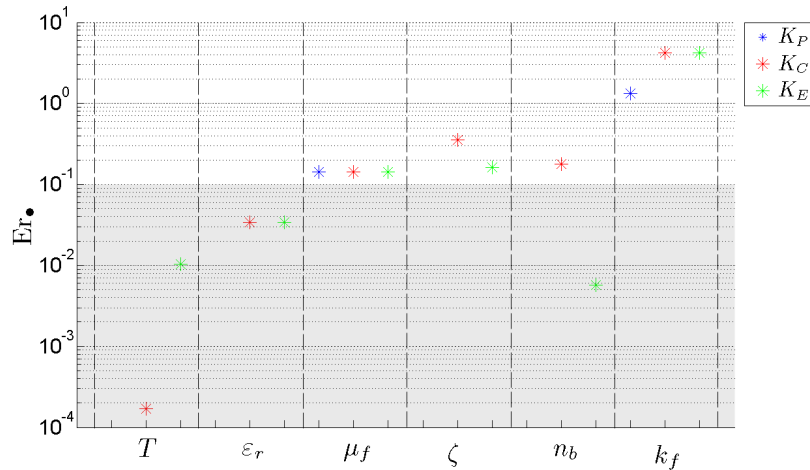


FIGURE 3.8 – **Indices de sensibilité globale pour les perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction des paramètres physiques.** Valeurs des indices de sensibilité globale pour les perméabilités, à l'échelle macroscopique, hydraulique (K_P , en bleu), osmotique (K_C , en rouge) et électroosmotique (K_E , en vert) en fonction des paramètres physiques sélectionnés, à savoir la température T , la permittivité du fluide ϵ_r , la viscosité du fluide μ_f , le potentiel Zêta ζ , la concentration ionique n_b et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f . Les zones grisées correspondent aux valeurs des indices de sensibilité inférieures au seuil de sensibilité.

Les résultats de la FIGURE 3.8 montrent que : la température T et la permittivité du fluide ϵ_r sont des paramètres insensibles ; la viscosité du fluide μ_f , le potentiel Zêta ζ , la concentration ionique n_b et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f sont des paramètres sensibles ; la sensibilité de K_P , K_C et K_E par rapport à μ_f est exactement la même ; les paramètres ζ et n_b n'agissent que sur K_C et K_E . Les indices de sensibilité globale (FIGURE 3.8) correspondent qualitativement aux profils de la sensibilité locale (FIGURE 3.7). Cependant, des différences apparaissent : en regardant le paramètre k_f , la sensibilité globale de la perméabilité hydraulique ($Er_P^{k_f}$) est semblable à celle des perméabilités osmotique ($Er_C^{k_f}$) et électroosmotique ($Er_E^{k_f}$) tandis que les différences entre les sensibilités locales de la perméabilité hydraulique et celles des perméabilités osmotique ($er_C^{k_f}$) et électroosmotique ($er_E^{k_f}$) sont plus prononcées (FIGURE 3.7(e)).

Discussion

Les vitesses d'écoulement du fluide interstitiel induites par des gradients moteurs unitaires sont les perméabilités (cf. éq. (2.153) et (2.159)). Par conséquent, l'analyse des perméabilités permet

d'évaluer l'influence des différents paramètres physiques sur l'écoulement du fluide interstitiel. D'après les résultats numériques obtenus, la température T et la permittivité du fluide ε_r n'affectent pas de manière significative les perméabilités aux échelles macroscopique et microscopique. À l'inverse, la viscosité du fluide μ_f , le potentiel Zêta ζ , la concentration ionique n_b et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f affectent les perméabilités aux échelles macroscopique et microscopique.

Température T À ma connaissance, l'influence de la température sur l'écoulement du fluide interstitiel osseux n'a jamais été étudiée. Pashley et al. [185] ont étudié les effets thermiques sur la conductance hydraulique dans la dentine. Ils ont observé une variation non négligeable des propriétés hydrauliques qui serait due au changement de la viscosité du fluide induit par la variation de la température. D'autres études se sont intéressées aux effets de la température sur les propriétés mécaniques de l'os [36] et de la dentine [249]. Ces travaux n'ont pas révélé d'influence thermique significative pour des températures supérieures à une dizaine de degrés. D'autres auteurs ont mis en évidence l'influence de la température sur la vitesse électroosmotique dans un milieu poreux chargé [240]. Ils attribuent ces changements sur l'écoulement du fluide aux variations de température qui induisent une variation de la permittivité et de la densité surfacique de charge du pore. Les résultats obtenus par l'étude paramétrique sont en accord avec les conclusions issues de ces travaux. Dans le modèle, pour la partie transport de fluide, la température intervient dans la distribution du potentiel électrique de double-couche (éq. (2.148)) et l'écoulement du fluide (éq. (2.153)-(2.159)). Dans tous les cas, la température agit directement sur le potentiel électrique de double-couche soit en modifiant ses effets sur les vitesses osmotique et électroosmotique, soit en changeant son profil à travers la longueur de Debye (voir FIGURES 3.1(a) et 3.2(a)). Il en résulte qu'aucun des composants de l'écoulement du fluide interstitiel n'est affecté de manière significative par la température, que ce soit globalement (FIGURES 3.4 et 3.8) ou localement (FIGURE 3.7(a)). Par conséquent, comme pour la longueur de Debye et le potentiel électrique de double-couche, les variations de température peuvent être négligées et la température peut assurément être fixée à la température corporelle, soit $T = T^\odot = 37^\circ\text{C}$.

Remarque : Dans cette analyse, seuls les effets directs induits par la température sont pris en compte. Cependant, la température peut affecter indirectement l'écoulement du fluide interstitiel

en modifiant les valeurs des autres paramètres physiques qui, en général, dépendent de la température. Par souci de simplicité, ces paramètres sont ici considérés comme non dépendants de la température. Cependant, l'impact que peuvent avoir leurs variations, quelles soient causées par un changement de température ou non, est étudié séparément.

Les résultats obtenus suggèrent également que des maladies de thermorégulations telles que l'hyperthermie ou l'hypothermie n'affectent pas l'écoulement du fluide interstitiel. Cependant, la sensibilité et l'activité cellulaires sont thermorégulées et un même écoulement de fluide pourrait induire des réponses cellulaires différentes chez des personnes en hypothermie, saines ou fiévreuses.

Permittivité du fluide ϵ_r La permittivité du fluide est la permittivité diélectrique statique du fluide interstitiel osseux. Les principaux facteurs pouvant affecter la permittivité diélectrique d'un électrolyte aqueux tel que le fluide interstitiel osseux sont le type et la concentration des espèces chimiques [113, 180, 229], la température [81, 49, 229], la pression [81, 229], l'état de confinement [214] et la fréquence d'excitation [180]. Or, les effets de confinement apparaissent pour des tailles de pores bien inférieures à celle du canalicule [214], les effets de fréquence deviennent significatifs pour des valeurs de l'ordre du GHz [180] et les effets de pression apparaissent pour des valeurs de pression supérieures à celle considérée dans cette étude puisque de l'ordre 10^7 pascals [81, 229]. Par conséquent, cette étude n'est pas concernée par ces effets. En revanche, la nature de l'électrolyte et la température doivent être pris en compte. Quelles que soient les espèces chimiques, une augmentation de la salinité [113, 180, 229] ou de la température diminue la permittivité de la solution [49, 229]. En regroupant tous ces résultats, il est raisonnable de supposer que la plage de variation utilisée dans la simulation recouvre toutes les valeurs possibles de la permittivité du fluide interstitiel osseux. Dans cette analyse, la plage de valeurs de la permittivité du fluide considérée est suffisamment large pour couvrir toutes les valeurs raisonnables de température et les compositions chimiques du fluide interstitiel osseux. Comme pour la longueur de Debye et le potentiel électrique de double-couche (voir FIGURES 3.1(b) et 3.2(b)), les résultats obtenus suggèrent que, dans tous les cas, la permittivité du fluide n'affecte pas significativement les composantes de l'écoulement du fluide interstitiel canaliculaire, que ce soit globalement (FIGURES 3.4 et 3.8) ou localement (FIGURE 3.7(b)). Dans ces conditions, la valeur de référence de la permittivité du fluide interstitiel osseux peut, de façon certaine, être fixée à la valeur de la permittivité de l'eau liquide non confinée

à température et pression ambiantes, soit $\varepsilon_r = \varepsilon_r^\ominus = 80$.

Viscosité du fluide μ_f Comme pour la permittivité, la valeur actuelle de la viscosité du fluide interstitiel osseux reste incertaine. Parmi d'autres facteurs, la viscosité du fluide interstitiel osseux dépend du type et de la concentration des espèces chimiques, de la température et de la pression [122, 123, 2, 3, 228]. Quelles que soient les espèces chimiques, la viscosité augmente aux fortes concentrations chimiques, augmente légèrement avec la pression et diminue fortement aux hautes températures. Les questions additionnelles liées à un éventuel comportement non-newtonien du fluide interstitiel osseux ne sont pas prises en compte ici. Devant le manque de données précises, les données disponibles pour l'eau et d'autres solutions physiologiques salines sont utilisées. Les viscosités de l'eau aux températures T_{min} , T^\ominus et T_{max} valent environ 1.00×10^{-3} Pa.s, 0.65×10^{-3} Pa.s et 0.47×10^{-3} Pa.s, respectivement [251]. Augmenter la salinité augmente la viscosité du fluide. Par exemple, les viscosités, à température corporelle, des solutions de 2.0 mol/kg de chlorure de potassium [122] et de chlorure de sodium [123] sont respectivement 0.75×10^{-3} Pa.s et 0.85×10^{-3} Pa.s. Les viscosités (température non indiquée) mesurées par Haut Donahue et al. [104] pour un sérum libre et un sérum additionné d'une solution saline tampon de Hank¹ valent 1.00×10^{-3} Pa.s. Cependant, l'ajout de dextrane² augmente fortement la viscosité qui varie en fonction de la concentration de dextrane. D'après ces résultats, la plage de valeurs de la viscosité du fluide choisie couvre probablement la viscosité d'un électrolyte aqueux, contenant des ions de petite taille, mesurée pour des températures et concentrations chimiques variant dans les plages de valeurs définies dans cette étude. Le fluide interstitiel osseux contient également des grosses molécules telles que l'albumine [183] qui peut augmenter la viscosité d'au moins un ordre de grandeur [171]. Toutes ces questions sont négligées dans l'estimation de la plage de valeurs de la viscosité du fluide interstitiel osseux. Cependant, comme discuté plus loin, cette plage de valeurs n'est pas vraiment une limite de cette étude. Les résultats obtenus montrent que la viscosité affecte de manière significative l'écoulement du fluide interstitiel osseux (FIGURE 3.4). Plus la viscosité augmente, plus les perméabilités, et donc les vitesses hydraulique, osmotique et électroosmotique diminuent (FIGURE 3.5(a)). En fait, un fluide ayant une forte viscosité s'écoulera plus lentement

1. Solution fréquemment utilisée dans les laboratoires expérimentaux pour maintenir les cellules cultivées en bonne santé. La solution tampon évite aux cellules de devenir trop acides ou trop basique et fournit des sels essentiels.

2. Polymère de dextrose (ou D-glucose) utilisé pour remplacer le plasma.

aux travers du canalicule qu'un fluide à faible viscosité. Chaque perméabilité est inversement proportionnelle à la viscosité, la dépendance étant exactement la même pour les trois perméabilités. Ceci est dû au fait que la viscosité du fluide agit comme un coefficient multiplicateur dans les équations (2.153), où $\mu_f v_\alpha$ ($\alpha = P, C$, ou E) peut être vue comme une vitesse « effective ». D'après la définition adoptée pour l'indice de sensibilité locale (éq. (3.1)), le profil radial de l'indice de sensibilité locale est une droite horizontale (FIGURE 3.7(c)). Par conséquent, l'influence de μ_f sur les profils des perméabilités est la même le long du rayon canaliculaire. De plus, il en ressort que les sensibilités globales des trois perméabilités K_α par rapport à μ_f sont exactement les mêmes.

Remarque : Les courbes de la FIGURE 3.5(a) sont représentées par des droites lorsque les abscisses et ordonnées sont à l'échelle logarithmique. Par conséquent, quelles que soient les valeurs de la viscosité du fluide, son impact sur les perméabilités à l'échelle macroscopique peut facilement être extrapolé et les conclusions de cette étude sont valables bien au-delà de la plage de valeurs considérée pour la viscosité.

La viscosité du fluide étant un paramètre sensible, une attention particulière doit être portée sur le choix de sa valeur. Si la viscosité du fluide dans des expériences *in vitro* est un paramètre contrôlable, il est difficile de connaître la valeur réelle de la viscosité du fluide interstitiel osseux *in vivo*. D'après les données disponibles pour des électrolytes contenant une seule espèce chimique, il est raisonnable de supposer que la viscosité du fluide interstitiel osseux, à température corporelle, est supérieure à celle de l'eau d'environ 20%. Un accroissement de la viscosité du fluide de 30% ($\mu_f = 0.85 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) induit une diminution des perméabilités de 34% ($K_P = 2.4 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2/\text{Pa}\cdot\text{s}$, $K_C = 2.5 \cdot 10^{-15} \text{ m}^5/\text{mol}\cdot\text{s}$, et $K_E = 3.6 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$). À ma connaissance, il n'existe pas d'études portant sur la viscosité d'électrolytes contenant autant d'espèces chimiques que le fluide interstitiel osseux. Des études viscosimétriques sur des solutions se rapprochant au mieux de la composition du fluide interstitiel seraient utiles.

Salinité n_b Bien que la composition chimique de la matrice solide osseuse est plutôt connue, la composition chimique du fluide interstitiel osseux est toujours l'objet de débats et des informations précises la concernant n'existent pas. Déterminer expérimentalement la nature et les concentrations des espèces chimiques présentes dans le fluide canaliculaire est un défi. Le fluide canaliculaire contient beaucoup d'espèces chimiques liées à l'activité ostéocytaire et à l'homéostasie systé-

mique, telles que des ions, des protéines et des hormones. Parmi les espèces chimiques connues, il y a les ions sodium, potassium, magnésium et calcium ainsi que les nitrates, les chlorures et les phosphates. Il est bien connu que des flux ioniques continus apparaissent entre le fluide canaliculaire et la matrice osseuse [175, 174, 159, 195, 35] et une interaction complexe existe entre ces ions et de nombreuses autres espèces chimiques dans la régulation de l'activité des cellules osseuses [164]. Il a été prouvé que les réponses des cellules osseuses à un écoulement de fluide peuvent être affectées par la nature et la concentration des espèces chimiques présentes dans le fluide [7, 104]. Le calcium est habituellement désigné comme l'ion le plus important dans la régulation de l'activité ostéocytaire, mais d'autres ions sont également essentiels au fonctionnement du tissu osseux. Par souci de simplicité, l'étude menée dans ce chapitre se concentre sur un ion monovalent – représentant le sodium. (Puisque les effets stériques liés aux tailles des ions sont négligés, ce modèle pourrait peut-être ne pas s'appliquer à des ions plus gros tel que le potassium.) Le sodium est le principal cation du fluide extracellulaire et est essentiel dans la détermination de l'osmolalité³ du *milieu intérieur* [107]. Une perte de sodium provoque une déshydratation tandis qu'un excès de sodium crée de la rétention d'eau. Les concentrations physiologiques de sodium des fluides corporels varient dans une étroite plage de valeurs, à savoir de 0.135 à 0.145 mol/l [85, 27]. Du sodium supplémentaire, différent de celui du fluide interstitiel, se trouve dans la matrice osseuse [116]. En fait, environ un tiers à la moitié du sodium du corps est présent dans le tissu osseux et environ 30 à 40% de ce sodium est échangeable en un espace de temps variant de quelques heures à plusieurs heures. En effet, si la nature du sodium dans le tissu osseux fait toujours l'objet de débats, la présence d'échanges de sodium entre le tissu osseux et le reste du corps fait l'unanimité [116]. Ces échanges aident à maintenir l'osmolalité du corps et la santé du squelette, et sont affectés par des carences en sodium ou des maladies telle que l'acidose. À cause de ses interactions chimiques avec le calcium, il semblerait que le sodium joue un rôle dans la régulation du remodelage osseux et la perte de la masse osseuse [46]. Les échanges de sodium induisent des flux de sodium dans le réseau canaliculaire. L'impact de tels échanges sur la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel n'a pas encore été étudiée. Les résultats obtenus indiquent que les effets de la concentration ionique n_b sur l'écoulement du fluide interstitiel ne peuvent pas être négligés. La concentration ionique n'affecte pas la perméabilité hydraulique K_P (voir éqs. (2.153)-(2.154)), af-

3. Nombre d'osmoles de particules osmotiquement actives par unité de poids de solvant.

fecte légèrement la perméabilité électrique K_E et affecte fortement la perméabilité chimique K_C (FIGURE 3.5(c)). En outre, n_b affecte principalement le potentiel électrique de double-couche en modifiant la longueur de Debye. En effet, comme cela est bien connu en science des colloïdes [110], une augmentation de la concentration ionique n_b induit une réduction de la longueur de Debye L_D . Ce phénomène est clairement observé à partir de la définition de L_D (éq. (2.147)) et des résultats obtenus sur FIGURE 3.1(c). Les écoulements osmotique et électroosmotique sont liés à une différence de la pression osmotique de Donnan $\pi_D = 2RTn_b(\cosh\bar{\varphi} - 1)$ (voir chapitre 2) le long de l'axe canaliculaire. Les variations axiales de n_b et $\bar{\psi}_b$ induisent les écoulements osmotique et électroosmotique respectivement. Puisque la pression osmotique agit seulement dans une zone voisine des surfaces chargées du pore, les écoulements osmotiques et électroosmotiques n'apparaissent que dans cette région longue d'environ $5L_D$ (voir FIGURE 3.3). Par conséquent, il n'est pas surprenant qu'une variation de L_D affecte K_C et K_E . Cependant, une variation de L_D induit des effets complètement différents sur les perméabilités osmotique et électroosmotique.

Potentiel Zêta ζ Le potentiel Zêta varie avec plusieurs paramètres. En particulier, d'après la formule de Schmoluchowski ($\zeta = \mu_E\mu_f/\varepsilon_0\varepsilon_r$, où μ_E est la mobilité électrophorétique⁴), il varie linéairement avec la viscosité du fluide μ_f et il est inversement proportionnel à la permittivité du fluide ε_r . Les plages de valeurs choisies pour le potentiel Zêta couvrent vraisemblablement les plages de variation de ces deux paramètres. De plus, des études ont montré que le potentiel Zêta varie également avec la concentration ionique n_b [25]. L'influence de la concentration est telle qu'elle peut même inverser le signe du potentiel Zêta. Cependant, d'après l'étude de Berretta and Pollack [25], avec la plage de variations choisie pour la concentration en sodium (cf. TABLE 3.1), le potentiel Zêta reste négatif et à peu près constant. À ma connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'influence du potentiel Zêta sur l'écoulement du fluide interstitiel de l'os cortical *in vivo*. Cependant, l'étude de Herr et al. [108] montre que, dans des capillaires, une variation du potentiel Zêta modifie fortement le profil de la vitesse d'écoulement électroosmotique. L'étude de Sze et al. [224], montre elle, qu'une variation de l'écoulement électroosmotique induit une variation du potentiel Zêta. Ces études montrent donc que l'influence du potentiel Zêta sur l'écoulement électroosmotique est non négligeable. Les résultats obtenus avec l'étude paramétrique vont

4. mobilité électrophorétique : capacité des particules chargées à se mouvoir dans le milieu sous l'influence d'un champ électrique. Elle s'exprime en $\text{m}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$.

dans ce sens. Tout d'abord, le potentiel Zêta n'affecte pas la perméabilité hydraulique que ce soit localement (FIGURE 3.7) ou globalement (FIGURE 3.8). Ce résultat est clairement observé avec l'équation (2.153) et s'explique par le fait que la conduction hydraulique n'est pas concernée par les effets électriques. Les perméabilités K_C et K_E diminuent avec une augmentation du potentiel Zêta (FIGURE 3.5(b)). Ces effets peuvent s'expliquer par le fait qu'à concentration constante, une augmentation du potentiel Zêta (c'est-à-dire une diminution de sa valeur absolue) diminue la quantité de cations attirés aux parois. Par conséquent, moins de cations sont présents dans la double-couche électrique et la charge nette cationique est moindre. Comme les écoulements osmotique et électroosmotique sont induits par les cations mobiles de la double-couche électrique, les deux perméabilités K_C et K_E caractérisant ces écoulements diminuent. Par ailleurs, les perméabilités à l'échelle microscopique κ_C et κ_E sont plus sensibles aux variations du potentiel Zêta au voisinage des parois qu'au centre du pore (FIGURE 3.7). Ce phénomène est le même pour le potentiel électrique de double-couche qui ne varie qu'à quelques longueurs de Debye des parois avec les variations de ζ (FIGURE 3.2(d)). Par ailleurs, la FIGURE 3.8 indique que K_C est légèrement plus sensible aux variations de ζ que K_E . Ceci se voit également sur la FIGURE 3.5(b) où K_E varie de deux ordres de grandeurs avec la variation de ζ tandis que K_C perd jusqu'à trois ordres de grandeur. Ainsi, une diminution du potentiel Zêta agit plus sur l'écoulement osmotique que sur l'écoulement électroosmotique. Le potentiel Zêta est donc un paramètre sensible. Une attention particulière doit donc être portée sur le choix de sa valeur. Cependant, la connaissance de sa valeur réelle n'est pas évidente. Les différentes études ayant mesuré le potentiel Zêta de l'os cortical, la nacre ou encore l'hydroxyapatite synthétique donnent des résultats bien différents. Ces différences peuvent être dues aux différentes concentrations utilisées. Devant de telles incertitudes, le choix de la valeur du potentiel Zêta se porte sur l'étude la plus récente de Kim et al. [124], mesurant le potentiel Zêta ζ dans les couches calciques ($\zeta \sim -20$ mV).

Perméabilité de la matrice péricellulaire k_f La matrice péricellulaire obstrue l'espace annulaire entre la membrane ostéocytaire et la paroi du canalicule. Elle semble jouer un rôle important dans le fonctionnement du tissu osseux. Tout d'abord elle sert de filtre : seules les petites molécules peuvent pénétrer l'espace annulaire canaliculaire. Mais elle permet également l'amplification de la déformation de la dendrite ostéocytaire sous l'écoulement du fluide interstitiel [259, 103]. De

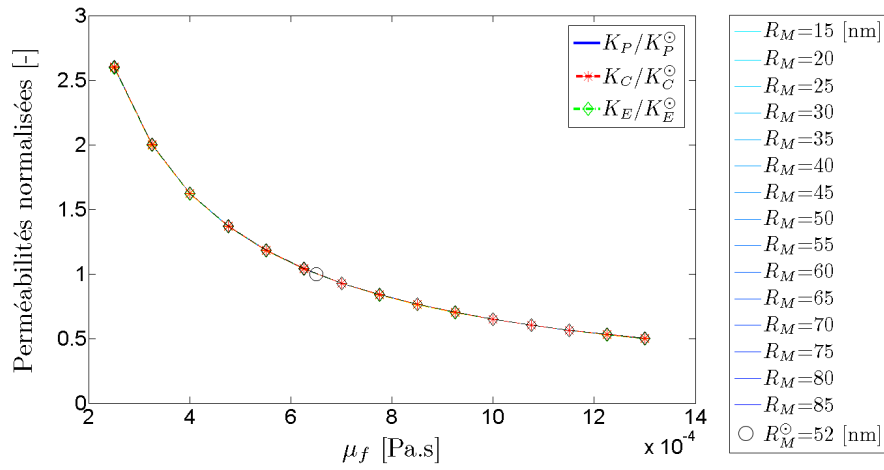
nombreuses études ont tenté de déterminer la valeur de la perméabilité de la matrice péricellulaire. Seulement, les résultats obtenus varient de plusieurs ordres de grandeur. Les différences entre ces résultats peuvent provenir des dispositifs expérimentaux aussi bien qu'être liés à l'espèce, l'âge, les conditions physiologiques... des échantillons dont dépend la perméabilité de la matrice péricellulaire. À cela s'ajoute la possible destruction partielle de la matrice péricellulaire pouvant avoir lieu lors de la préparation des échantillons. Ainsi, la matrice péricellulaire dépend de multiples facteurs et connaître sa valeur réelle *in vivo* semble être un véritable défi. En revanche, son influence sur l'écoulement du fluide interstitiel est évidente : elle ralentit l'écoulement du fluide interstitiel, à l'image des feuilles mortes bouchant les gouttières des maisons et empêchant l'écoulement de l'eau. Ces effets sont visibles dans les résultats obtenus : les perméabilités à l'échelle macroscopique K_P , K_C et K_E augmentent lorsque la perméabilité de la matrice péricellulaire croît (voir FIGURE 3.5(d)). D'un autre côté, la sensibilité des perméabilités à l'échelle microscopique κ_C et κ_E à k_f diffèrent de la sensibilité de κ_P (FIGURE 3.7). En effet, κ_C et κ_E sont plus fortement affectées par k_f au centre du pore que κ_P . Il en va de même pour les sensibilités globales de K_C et de K_E sont légèrement plus fortes que celle de K_P (FIGURE 3.8). La perméabilité de la matrice péricellulaire est donc un paramètre sensible et peut fortement affecter les écoulements hydraulique, osmotique et électroosmotique. Le choix de sa valeur doit alors faire l'objet d'une attention particulière. Cependant, la connaissance de sa valeur *in vivo* n'est pas évidente. Les différentes études, quelles soient théoriques ou expérimentales, qui ont essayé de déterminer la valeur de la perméabilité de la matrice péricellulaire donnent des résultats très différents. Devant de telles incertitudes, la valeur choisie pour k_f est adaptée de l'étude de [149], c'est-à-dire $k_f = 5 \times 10^{-17} \text{ m}^2$.

Remarque : Lorsque le pore annulaire canaliculaire est rempli de fibres péricellulaires (*i.e.* $k_f \rightarrow 0$), le second terme de droite de l'équation (2.153) ($-\mu_f/k_f \mathbf{v}_\bullet$) est prédominant et l'écoulement du fluide interstitiel est régi par une loi de Darcy. À l'inverse, en l'absence de matrice péricellulaire (*i.e.* $k_f \rightarrow \infty$), le premier terme de droite de l'équation (2.153) ($\mu_f \Delta \mathbf{v}_\bullet$) est prédominant et l'écoulement du fluide interstitiel est régi par une équation de Stokes.

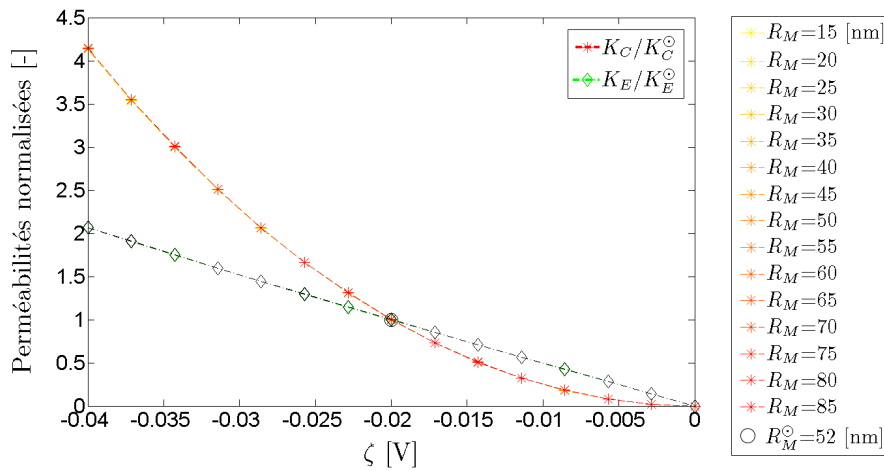
Influence des paramètres géométriques : Analyse Multi-Paramétrique Simultanée

L'influence des paramètres géométriques sur l'écoulement du fluide canaliculaire est étudiée à l'aide d'une analyse multi-paramétrique simultanée (CMPA). Pour cela, les étapes (i)-(v*) de la

section 3.4 sont effectuées pour décrire les variations des perméabilités à l'échelle macroscopique K_P , K_C et K_E par rapport aux paramètres géométriques (R_M et δ_R) et aux paramètres physiques importants (μ_f , ζ , n_b et k_f). En fait, un paramètre géométrique et un paramètre physique balayent simultanément leurs plages de valeurs définies dans la TABLE 3.1. Le premier paramètre géométrique testé est le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M . Il coïncide avec le rayon interne du pore. La taille du pore est fixée à sa valeur physiologique $\delta_R^\odot = 78$ nm (cf. TABLE 3.1). Par conséquent, la géométrie canaliculaire correspondante est un espace annulaire dont les rayons internes et externes $[R_M, R_C]$ varient de $[15, 93]$ nm à $[85, 163]$ nm. Les perméabilités à l'échelle macroscopique K_P , K_C et K_E présentées sur la FIGURE 3.9 sont calculées en faisant varier simultanément un paramètre physique sensible et le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M . Les cercles noirs indiquent les résultats correspondants aux paramètres de référence (en particulier, $R_M^\odot = 52$ nm). La variation de R_M met en évidence les effets induits par la géométrie cylindrique. En général, la géométrie cylindrique joue un rôle non négligeable pour des petits rayons de courbure *i.e.* l'influence de R_M , si elle existe, serait plus importante pour des petites valeurs de R_M . De façon intéressante, la valeur du rayon de la dendrite ostéocytaire, *i.e.* du rayon interne du pore canaliculaire, ne semble affecter aucune perméabilité de manière significative, et ce, pour toutes les valeurs testées de R_M . Des résultats semblables sont également obtenus pour des géométries planes (écoulement d'un fluide entre deux plaques parallèles). Par conséquent, pour la plage de valeurs de R_M étudiée, R_M peut être considéré comme un paramètre insensible. Le second paramètre géométrique considéré est la taille du pore δ_R . Elle varie selon sa plage de valeurs donnée dans la TABLE 3.1. Le rayon interne du pore est fixé à sa valeur physiologique $R_M^\odot = 52$ nm (cf. TABLE 3.1). Par conséquent, la géométrie canaliculaire correspondante est un espace annulaire dont les rayons internes et externes $[R_M, R_C]$ varient de $[52, 107]$ nm à $[52, 177]$ nm. Les perméabilités macroscopiques K_P , K_C et K_E présentées sur les FIGURES 3.10 et 3.13 sont calculées en faisant varier simultanément un paramètre physique sensible et la taille du pore δ_R . Les cercles noirs indiquent les résultats correspondants aux paramètres de référence (en particulier, $\delta_R^\odot = 78$ nm). Faire varier δ_R de $\delta_{R_{min}} = 55$ nm (courbes bleues) à $\delta_{R_{max}} = 125$ nm (courbes rouges) affecte les trois perméabilités de manière significative. Dans tous les cas, l'influence de la taille du pore est plus importante lorsqu'elle tend vers sa limite inférieure $\delta_{R_{min}} = 55$ nm (courbes bleues). Lorsqu'elle tend vers sa limite supérieure $\delta_{R_{max}} = 125$ nm (courbes rouges), les courbes se rapprochent les unes des autres



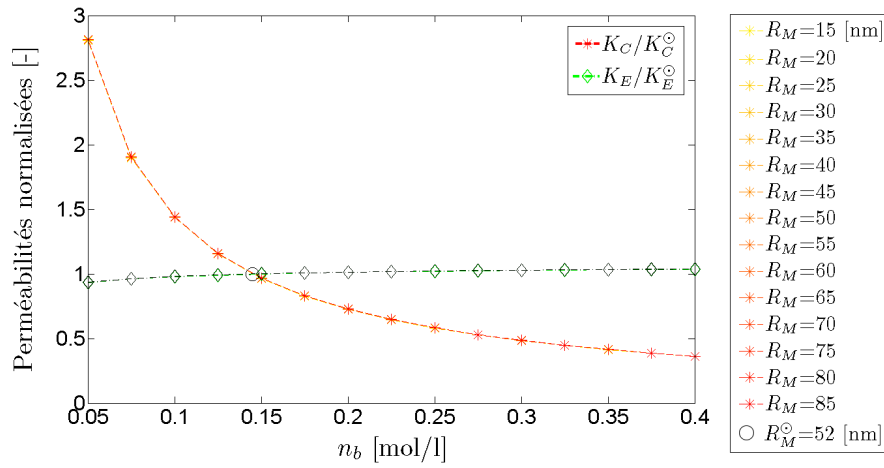
(a) K_P , K_C et K_E en fonction de μ_f pour différents R_M



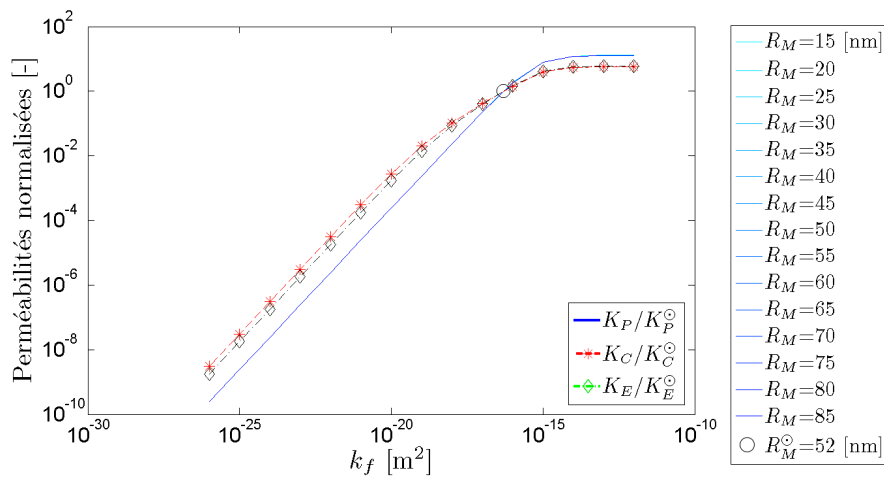
(b) K_P , K_C et K_E en fonction de ζ pour différents R_M

FIGURE 3.9 – Variations des perméabilités macroscopiques en fonction d'un paramètre physique sensible pour différents rayon de dendrite ostéocyttaire. (Suite sur la page suivante)

et l'influence de la taille du pore devient moins importante. Par conséquent, une limite asymptotique peut probablement être atteinte pour de très grandes tailles de pore. Il est intéressant de noter que lorsque la taille du pore δ_R augmente, la perméabilité hydraulique (K_P) augmente tandis que les perméabilités osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) décroissent. Lorsque les effets de la taille du pore sont mêlés aux effets des paramètres physiques, l'influence de la taille du pore δ_R sur les trois perméabilités à l'échelle microscopique est plus importante pour de petites valeurs de la viscosité du fluide μ_f (FIGURE 3.10(a)-(c)), du potentiel Zêta ζ (FIGURE 3.11(a)-(c)) et de la concentration ionique n_b (FIGURE 3.12(a)-(c)). Mêlés aux effets de la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f , les effets de δ_R sont doubles : la perméabilité hydraulique (K_P) est affectée pour de fortes valeurs de k_f alors qu'elle ne l'est presque pas pour de faibles valeurs de k_f ; en revanche,



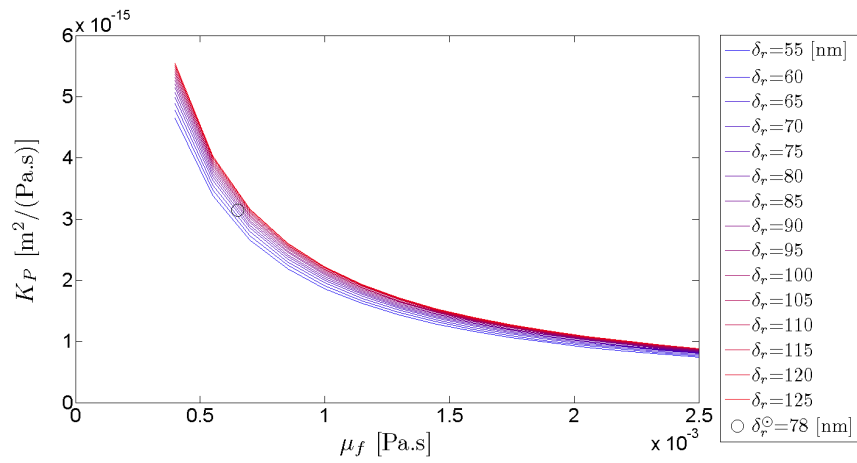
(c) K_P , K_C et K_E en fonction de n_b pour différents R_M



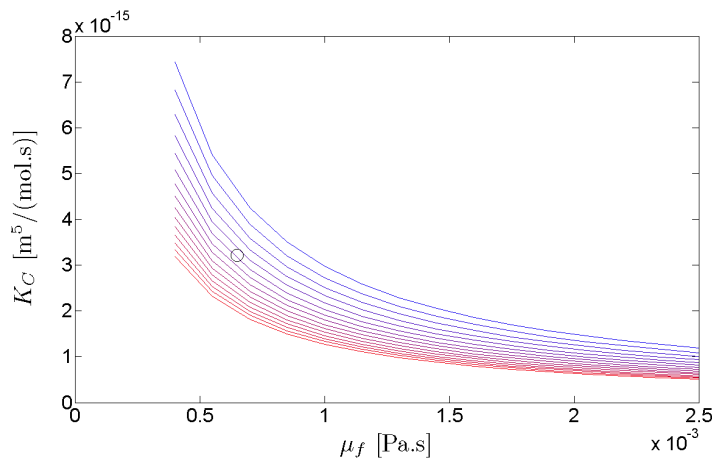
(d) K_P , K_C et K_E en fonction de k_f pour différents R_M

FIGURE 3.9 – Variations des perméabilités macroscopiques en fonction d'un paramètre physique sensible pour différents rayon de dendrite ostéocytaire. Les perméabilités macroscopiques hydraulique (K_P , lignes pleines du bleu clair au bleu foncé), osmotique (K_C , lignes pleines du rouge au jaune marquées de '*') et électroosmotique (K_E , lignes pleines du vert clair au vert foncé marquées de '◇') sont calculées en faisant varier simultanément un paramètre physique et le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M . Le rayon de la dendrite ostéocytaire varie de $R_{M_{min}} = 15$ nm (courbes claires) à $R_{M_{max}} = 85$ nm (courbes foncées). Les courbes correspondant aux différentes valeurs de R_M étant presque superposées les unes sur les autres, seul les courbes correspondant à $R_{M_{max}} = 85$ nm sont visibles. Les cercles noirs indiquent les résultats obtenus avec les paramètres fixés sur leurs valeurs physiologiques (en particulier, $R_M^{\circ} = 52$ nm).

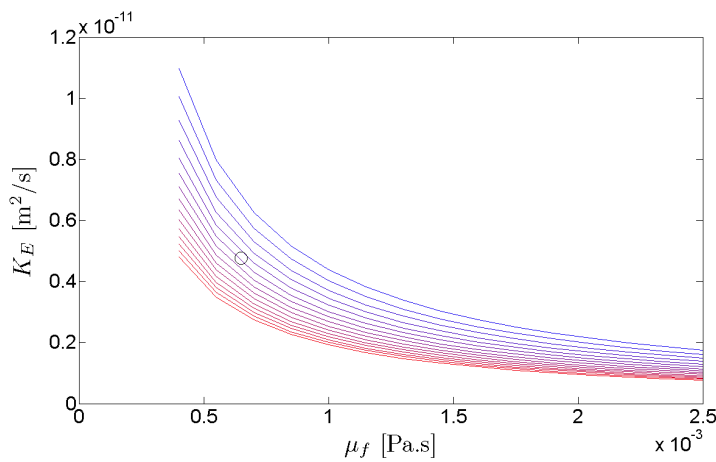
les perméabilités osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) sont principalement affectées pour de faibles valeurs de k_f et ne le sont presque pas pour de fortes valeurs de k_f . Dans tous les cas, la transition se trouve entre 10^{-16} et 10^{-14} m².



(a) K_P en fonction de μ_f pour différents δ_R

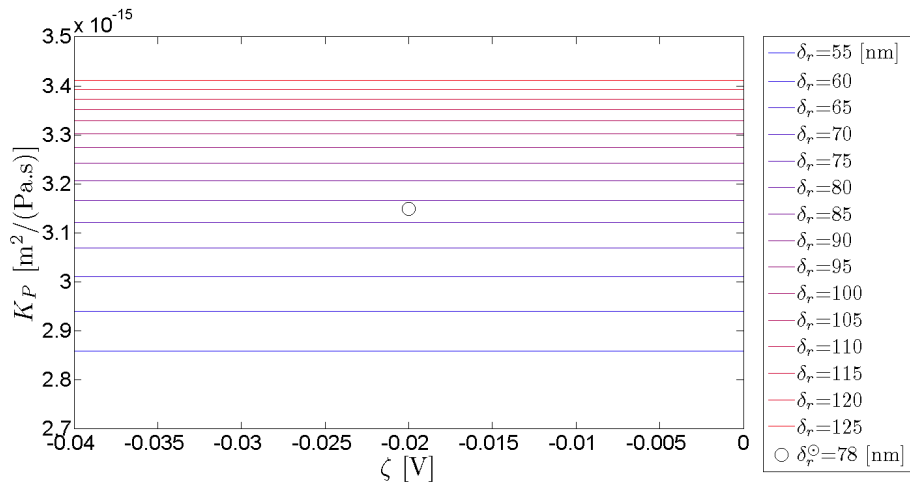


(b) K_C en fonction de μ_f pour différents δ_R

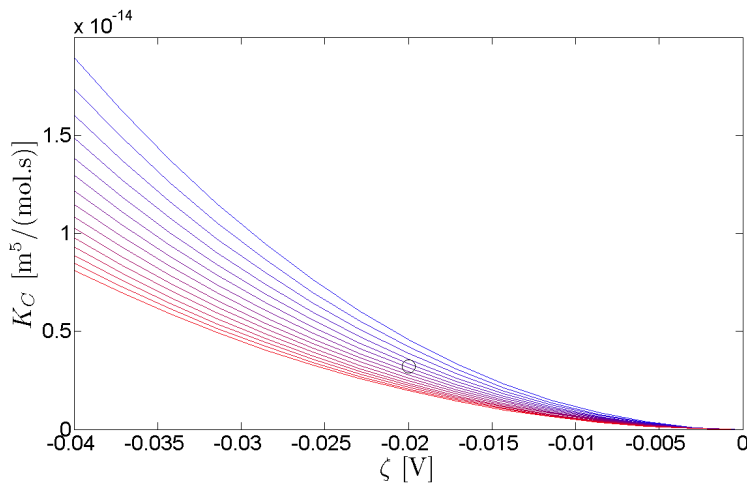


(c) K_E en fonction de μ_f pour différents δ_R

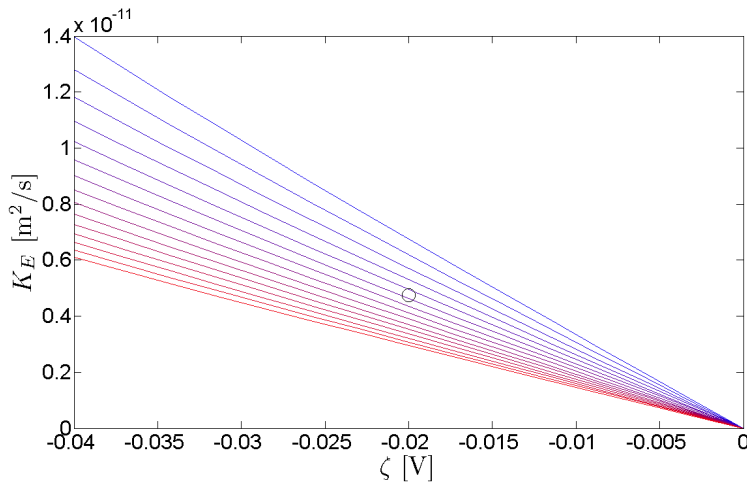
FIGURE 3.10 – Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction de la viscosité du fluide pour différentes tailles de pore. À l'échelle macroscopique, les perméabilités hydraulique (K_P), osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) sont calculées en faisant varier simultanément la viscosité du fluide et la taille du pore canaliculaire δ_R . La taille du pore varie de $\delta_{Rmin} = 55$ nm (courbes bleues) à $\delta_{Rmax} = 125$ nm (courbes rouges). Les cercles noirs correspondent aux résultats obtenus pour les paramètres fixés à leurs valeurs physiologiques (en particulier, $\delta_R^\circ = 78$ nm).



(a) K_P en fonction de ζ pour différents δ_R

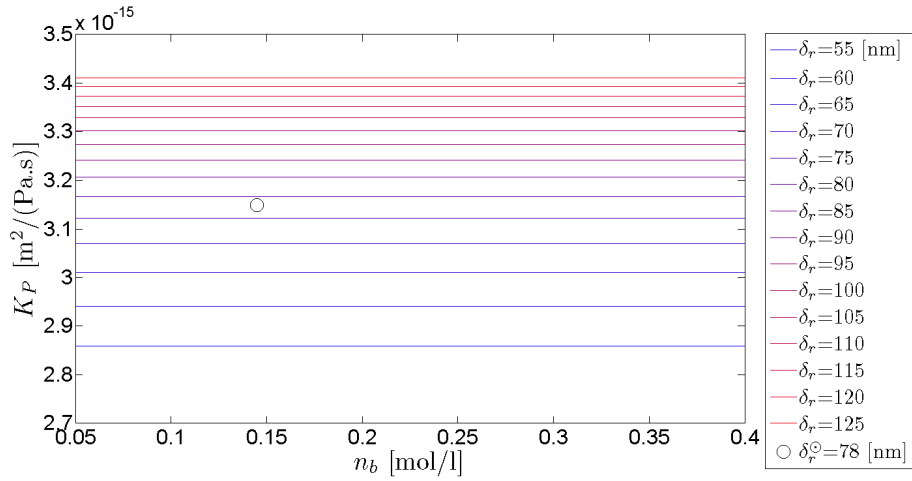


(b) K_C en fonction de ζ pour différents δ_R

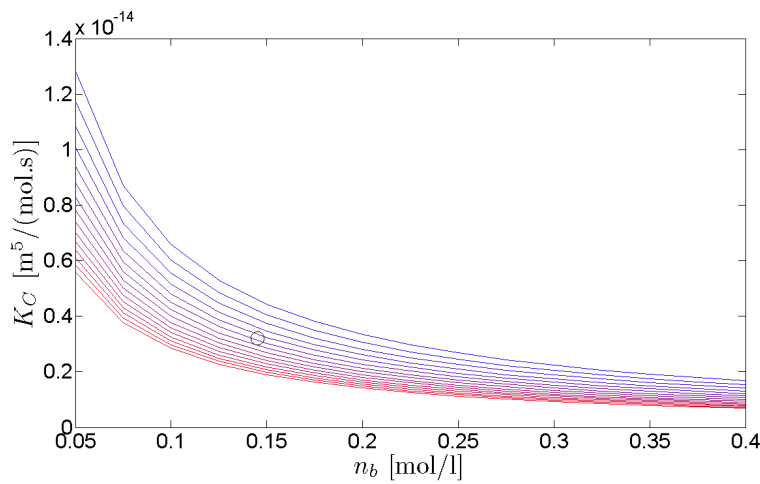


(c) K_E en fonction de ζ pour différents δ_R

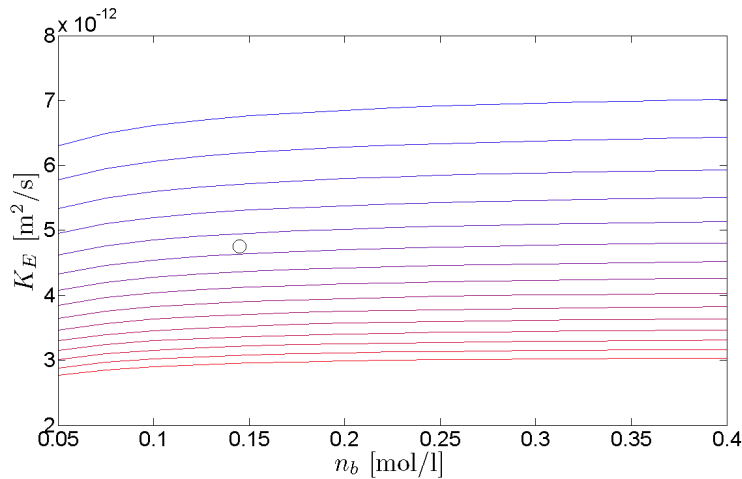
FIGURE 3.11 – Variations des perméabilités à l'échelle macroscopique en fonction du potentiel Zêta pour différentes tailles de pore. À l'échelle macroscopique, les perméabilités macroscopiques hydraulique (K_P), osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) sont calculées en faisant varier simultanément le potentiel Zêta et la taille du pore canaliculaire δ_R . La taille du pore varie de $\delta_{R_{min}} = 55$ nm (courbes bleues) à $\delta_{R_{max}} = 125$ nm (courbes rouges). Les cercles noirs correspondent aux résultats obtenus pour les paramètres fixés à leurs valeurs physiologiques (en particulier, $\delta_R^\odot = 78$ nm).



(a) K_P en fonction de n_b pour différents δ_R

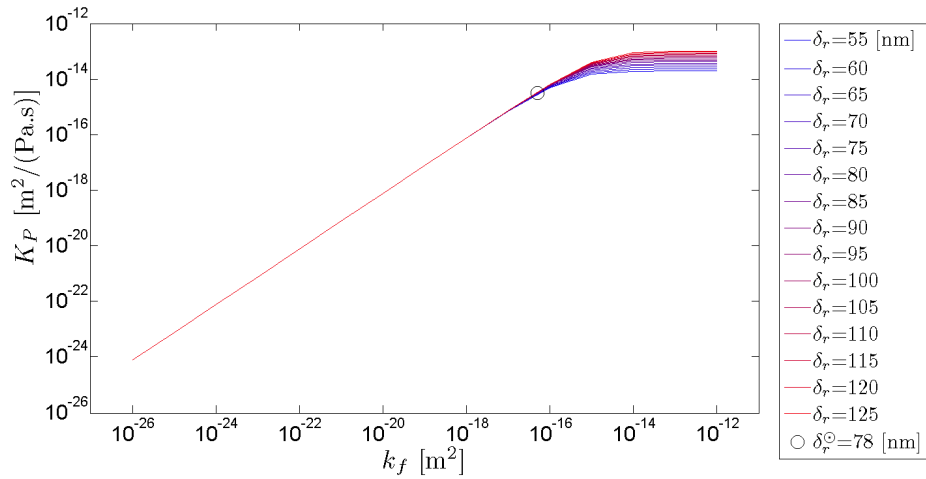


(b) K_C en fonction de n_b pour différents δ_R

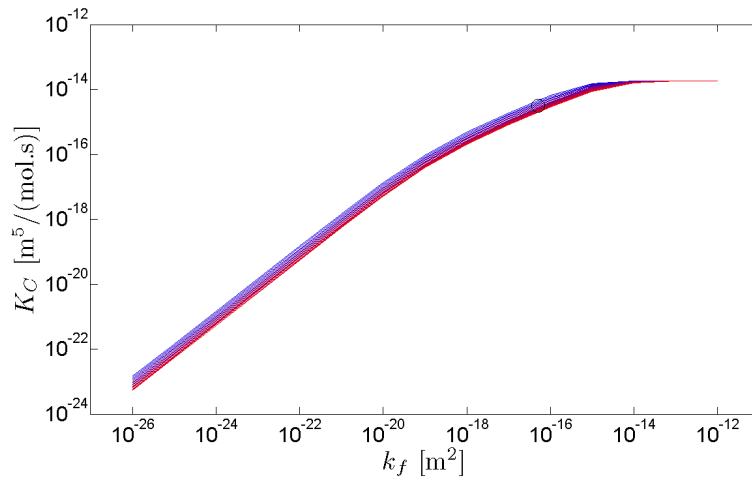


(c) K_E en fonction de n_b pour différents δ_R

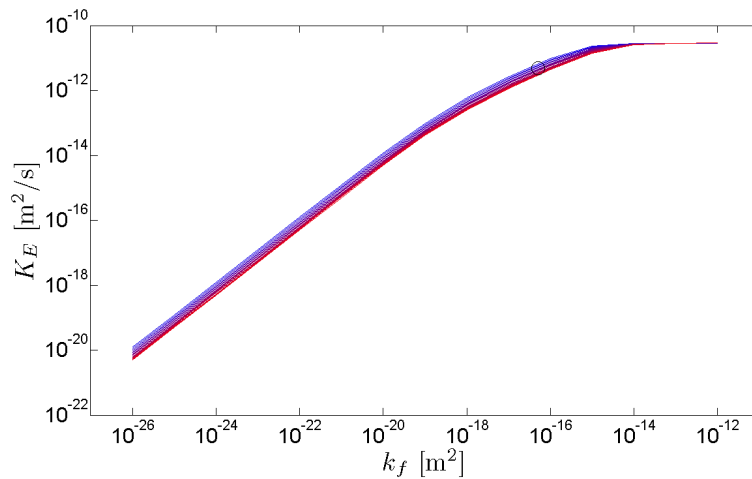
FIGURE 3.12 – Variations des perméabilités à l’échelle macroscopique en fonction de la concentration ionique pour différentes tailles de pore. À l’échelle macroscopique, les perméabilités macroscopiques hydraulique (K_P), osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) sont calculées en faisant varier simultanément la concentration ionique et la taille du pore canaliculaire δ_R . La taille du pore varie de $\delta_{Rmin} = 55$ nm (courbes bleues) à $\delta_{Rmax} = 125$ nm (courbes rouges). Les cercles noirs correspondent aux résultats obtenus pour les paramètres fixés à leurs valeurs physiologiques (en particulier, $\delta_R^\circ = 78$ nm).



(a) K_P en fonction de k_f pour différents δ_R



(b) K_C en fonction de k_f pour différents δ_R



(c) K_E en fonction de k_f pour différents δ_R

FIGURE 3.13 – Variations des perméabilités à l’échelle macroscopique en fonction de la perméabilité de la matrice péricellulaire pour différentes tailles de pore. À l’échelle macroscopique, les perméabilités macroscopiques hydraulique (K_P), osmotique (K_C) et électroosmotique (K_E) sont calculées en faisant varier simultanément la perméabilité de la matrice péricellulaire et la taille du pore canaliculaire δ_R . La taille du pore varie de $\delta_{Rmin} = 55$ nm (courbes bleues) à $\delta_{Rmax} = 125$ nm (courbes rouges). Les cercles noirs correspondent aux résultats obtenus pour les paramètres fixés à leurs valeurs physiologiques (en particulier, $\delta_R^\circ = 78$ nm).

Discussion

Cette étude montre que le rayon de la dendrite ostéocytaire n'affecte aucune perméabilité, quel que soit le paramètre physique variant. L'influence de la géométrie cylindrique est donc négligeable. Ainsi, ce modèle pourrait être approché par une géométrie plane. À l'inverse, la taille du pore affecte fortement les trois perméabilités. Lorsque la taille du pore est mêlée à la variation des paramètres physiques p importants, son influence est d'autant plus grande que la valeur du paramètre p est petite. De façon intéressante, la perméabilité hydraulique K_P réagit différemment à une augmentation de la taille du pore δ_R en comparaison avec les perméabilités osmotique K_C et électroosmotique K_E . En effet, lorsque δ_R augmente, K_P augmente, contrairement à K_C et K_E qui diminuent. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans un petit pore, la distance d'influence des effets de double-couche est plus grande et peut donc attirer plus de cations présents dans le bulk que si le pore est très grand. Ainsi, dans un grand pore, les effets de la double-couche électrique sont réduits, et par conséquent, pour de grandes tailles de pore, les perméabilités K_C et K_E diminuent, contrairement à K_P qui augmente puisqu'un grand pore permet l'écoulement d'une plus grande quantité de fluide.

3.5.3 Transport ionique

La définition du coefficient effectif de diffusion \mathbf{D}_i^* (éq. (2.146)) peut se réécrire de la manière suivante :

$$\mathbf{D}_i^* = \omega D_i \boldsymbol{\vartheta}_i^{-1}, \quad (3.3)$$

avec ω la porosité et le tenseur électro-tortueux $\boldsymbol{\vartheta}_i$ défini par :

$$\boldsymbol{\vartheta}_i = \langle \exp(-Z_i \bar{\varphi}) (\nabla \boldsymbol{\theta}_i + \mathbb{1}) \rangle_f^{-1}, \quad (3.4)$$

$$= \langle \boldsymbol{\vartheta}_{E_i} \boldsymbol{\vartheta}_{M_i} \rangle_f^{-1}, \quad (3.5)$$

où $\langle \star \rangle_f = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \star dV$ est l'intégrale sur la phase fluide de la quantité \star . Dans cette définition du tenseur électro-tortueux, deux aspects différents de la tortuosité sont combinés. Premièrement, la morphologie entortillée du réseau poreux est quantifiée par la fonction $\boldsymbol{\theta}_i$. Cette quantité apparaît au cours la procédure d'homogénéisation, plus précisément lors de la fermeture des problèmes pour les fluctuations chimiques (cf. sous-section 2.3.4). Deuxièmement, le filtrage électrostatique

est quantifié par le potentiel électrique de double-couche φ . En effet, lorsque l'épaisseur de la double-couche électrique est du même ordre de grandeur que la taille du pore, les coions, ayant la même polarité que la charge de surface du pore, ont plus de difficulté à pénétrer dans le pore que les contreions, qui ont une polarité opposée à celle de la charge de surface [192, 102].

Dans cette sous-section, les effets des tortuosités purement morphologique et uniquement électrique sur les coefficients de diffusion effectifs du sodium D_{Na}^* et du chlorure D_{Cl}^* sont étudiés. La partie morphologique de cette tortuosité est la propriété texturale classique décrivant la géométrie tortueuse des pores. Ce concept morphologique correspond à la description tortueuse des dendrites ostéocytaires donnée par Marotti et al. [160]. La partie électrique de la tortuosité est due à la différence de distribution des cations et des anions dans le pore générée par les effets de double-couche électrique [146].

L'approche utilisée dans cette étude paramétrique diffère totalement de celle employée jusqu'ici puisque la tortuosité morphologique ϑ_{M_i} est liée au parcours entre deux ostéocytes. Elle ne peut donc pas être étudiée dans une section de pore canaliculaire et tout le réseau lacuno-caliculaire doit être pris en compte pour son étude.

Estimation de la tortuosité purement morphologique

Si la tortuosité morphologique du réseau lacuno-caliculaire n'a pas encore été quantifiée directement, elle a été décrite qualitativement [160] et même liée à des pathologies osseuses [131]. Cependant, à ma connaissance, aucune donnée quantitative ne capture les données texturales des pores lacuno-caliculaires. Par conséquent, pour modéliser les phénomènes de transport dans l'os cortical, certains auteurs négligent simplement la tortuosité morphologique [23] tandis que d'autres proposent des valeurs autour de 10 [96]. Une représentation 2D du réseau lacuno-caliculaire est alors proposée pour estimer numériquement la tortuosité morphologique. Le réseau lacuno-caliculaire est représenté par des cellules périodiques représentant les ostéocytes interconnectés. Il est semblable au schéma du réseau lacunaire complexe proposé par Anderson et al. [8]. Les canalicules sortant d'une lacune sont distribués de manière uniforme. De plus, si les corps et dendrites ostéocytaires sont pris en compte, bien que la présence de la matrice péricellulaire puisse doubler la tortuosité morphologique [75], cette dernière est négligée. Le schéma de ce réseau lacuno-caliculaire 2D est présenté FIGURE 3.14. La taille L_{VER} de la cellule élémentaire

représentative périodique de ces 9 lacunes correspond à trois fois la distance entre deux lacunes de centre à centre.

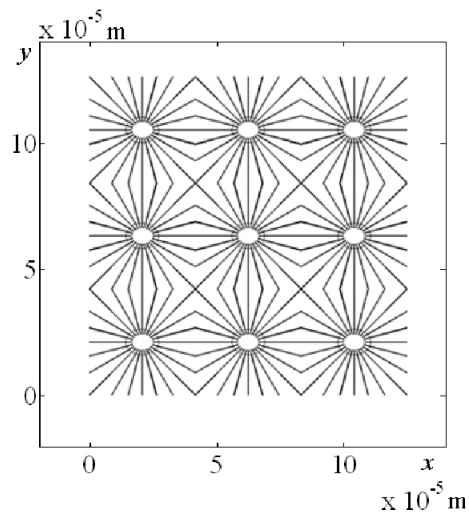


FIGURE 3.14 – Schéma 2D du réseau lacuno-canaliculaire.

Les données géométriques et anatomiques utilisées sont les données physiologiques des TABLES 3.1 et 3.2. Il est à noter que la porosité 2D est légèrement plus grande que les valeurs indiquées par Cowin [63]. Néanmoins, à cause de la forte structuration du milieu, l'estimation 2D de la porosité surestime ce paramètre qui vaudrait plutôt environ 0.01 dans une configuration 3D. La géométrie proposée en FIGURE 3.14 est utilisée pour résoudre un problème de diffusion à l'aide du modèle de diffusion 2D de COMSOL Multiphysics [56]. Voulant se focaliser sur la tortuosité morphologique, toutes les surfaces des pores sont considérées comme non chargées et imperméables. De plus, le mécanisme de diffusion est caractérisé par un paramètre de diffusion $D = 5 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Les simulations du transport dans les directions x , respectivement y , et les hypothèses de propriétés de périodicités dans les directions orthogonales y , respectivement x , fournissent les composantes diagonales des tenseurs effectifs de diffusion D_x^* et D_y^* . En connaissant la porosité 2D ω_{2D} , les valeurs propres du tenseur symétrique de tortuosité morphologique sont notées ϑ_{M_x} et ϑ_{M_y} et sont déduites de $D_x^* = (\omega_{2D}D)/\vartheta_{M_x}$ et de $D_y^* = (\omega_{2D}D)/\vartheta_{M_y}$. Les résultats de la tortuosité morphologique 2D sont présentés dans la TABLE 3.2. Ils indiquent que cette tortuosité morphologique peut affecter les coefficients de diffusion effectifs par un facteur inférieur à 3.

Paramètres	Valeurs	Références
distance entre 2 lacunes de centre à centre	42×10^{-6} m	d'après [264]
rayon long et court d'une lacune	$5 - 6.5 \times 10^{-6}$ m	d'après [15]
rayon long et court d'un ostéocyte	$3.3 - 4.3 \times 10^{-6}$ m	d'après [177]
espace entre le corps ostéocytaire et la lacune	$\sim 2 \times 10^{-6}$ m	en accord avec [186, 246]
nombre de canalicule par lacune en 2D	24	d'après [23]
porosité 2D lacuno-canaliculaire	~ 0.05	en accord avec [96]
Résultat : Tortuosités morphologiques	$\vartheta_{M_x} = 2.79$; $\vartheta_{M_y} = 2.93$	

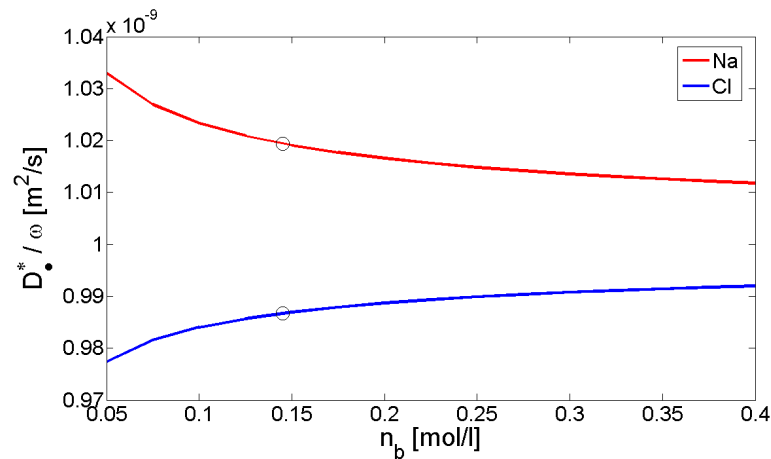
TABLE 3.2 – Données géométriques du réseau lacuno-canaliculaire 2D montré sur la FIGURE 3.14.

Estimation de l'influence de la tortuosité électrique

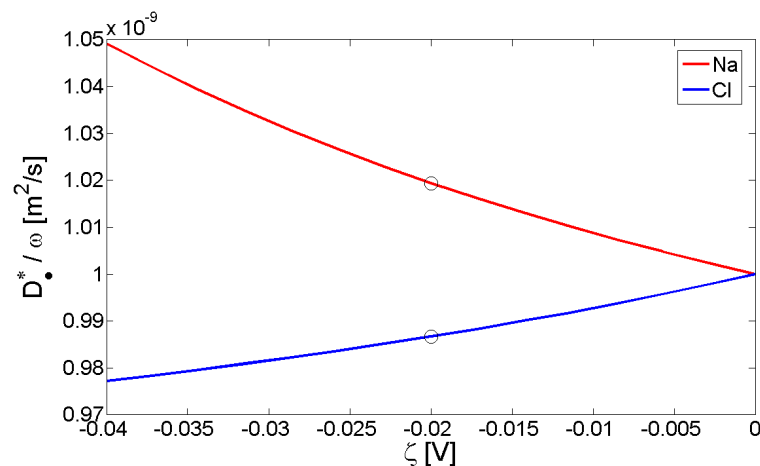
À présent, l'influence des effets électriques sur la diffusion est étudiée. Pour supprimer l'influence de la porosité sur le transport effectif donné par l'équation (3.3), tous les coefficients effectifs de diffusion présentés ici sont divisés par la porosité ω . Ils sont donc à présent notés : $\overline{D_{Na}^*} = D_{Na}^*/\omega$ et $\overline{D_{Cl}^*} = D_{Cl}^*/\omega$. Pour déceler l'influence des paramètres physiques sensibles sur les coefficients effectifs de diffusion réduits du sodium $\overline{D_{Na}^*}$ et du chlorure $\overline{D_{Cl}^*}$, une Analyse Multi-Paramétrique (MPA) est réalisée dans un premier temps. Puis, afin de percevoir l'influence de la taille du pore et du rayon de courbure sur les coefficients effectifs de diffusion réduits, une Analyse Multi-Paramétrique Simultanée est effectuée.

Influence des paramètres physiques : Analyse Multi-Paramétrique L'influence des paramètres physiques sur les coefficients effectifs de diffusion réduits du sodium $\overline{D_{Na}^*}$ et du chlorure $\overline{D_{Cl}^*}$ est étudiée à travers une Analyse Multi-Paramétrique (MPA). Dans ce but, les étapes (i)-(v) de la section 3.4 sont réalisées, pour évaluer les variations de $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ par rapport aux paramètres physiques sensibles. Les paramètres varient selon leurs plages de valeurs définies dans la TABLE 3.1. Les paramètres physiques considérés sont les paramètres sensibles déterminés par l'Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique (MPSA) précédente (voir sous-section 3.5.2). Ces paramètres physiques sont la concentration ionique n_b et le potentiel zeta ζ , la viscosité du fluide μ_f et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f n'intervenant pas dans la définition des coefficients effectifs de diffusion (2.172)-(2.173). Les variations des coefficients effectifs de diffusion réduits $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ par rapport au paramètre physique p , variant de p_{min} à p_{max} , sont présentées sur la FIGURE 3.15. Un cercle noir indique les valeurs de référence des coefficients effectifs de diffusion réduits obtenues lorsque tous les paramètres sont fixés à leurs valeurs physiologiques données dans

la TABLE 3.1. Le coefficient effectif de diffusion réduit du sodium $\overline{D_{Na}^*}$ diminue avec une augmentation de la salinité et du potentiel Zêta contrairement au coefficient effectif de diffusion réduit du chlorure $\overline{D_{Cl}^*}$ qui augmente avec la salinité et le potentiel Zêta (FIGURES 3.15(a) et 3.15(b)). Ces évolutions affichent clairement l'effet d'enrichissement-exclusion du système lacuno-canaliculaire qui tend à favoriser le transport cationique et ralentir le transport anionique [192, 102].



(a) $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ en fonction de la concentration ionique n_b

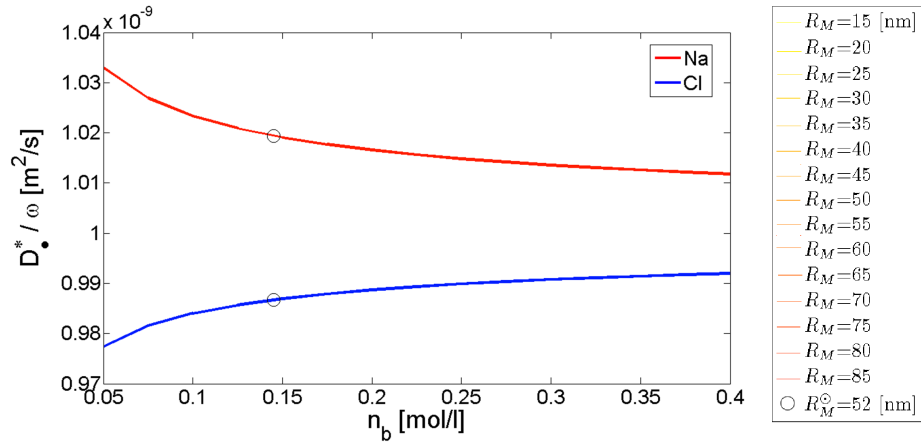


(b) $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ en fonction du potentiel Zêta ζ

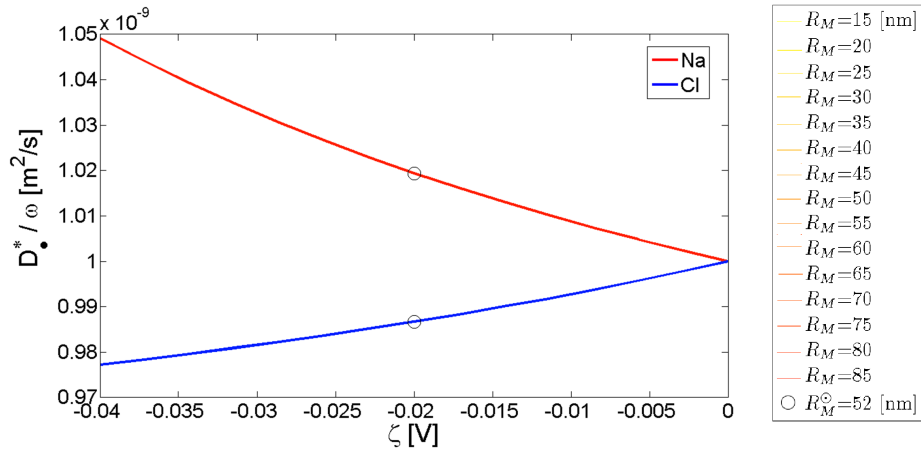
FIGURE 3.15 – Variations des coefficients effectifs de diffusion réduits du sodium $\overline{D_{Na}^*}$ et du chlorure $\overline{D_{Cl}^*}$ par rapport à la concentration ionique n_b (a) et au potentiel Zêta ζ (b). Le cercle noir indique les valeurs de référence des coefficients effectifs de diffusion réduits $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ obtenues lorsque tous les paramètres sont fixés à leurs valeurs physiologiques données dans la TABLE 3.1.

Influence des paramètres géométriques : Analyse Multi-Paramétrique Simultanée L'influence des paramètres géométriques sur les coefficients effectifs de diffusion réduits est étudiée à l'aide d'une analyse multi-paramétrique simultanée (CMPA). Pour cela, les étapes (i)-(v*) de la section 3.4 sont effectuées pour décrire les variations des coefficients effectifs de diffusion ré-

duits $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ par rapport aux paramètres géométriques (R_M et δ_R) et aux paramètres physiques sensibles (n_b et ζ). En fait, un paramètre géométrique et un paramètre physique balayent simultanément leurs plages de valeurs définies dans la TABLE 3.1. Le premier paramètre géométrique testé est le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M . Comme dans la sous-section 3.5.2, la taille du pore est fixée à sa valeur physiologique $\delta_R^\odot = 78$ nm, créant un espace annulaire dont les rayons internes et externes $[R_M, R_C]$ varient de $[15, 93]$ nm à $[85, 163]$ nm. Les coefficients effectifs de diffusion réduits $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ présentés sur la FIGURE 3.16 sont calculés en faisant varier simultanément un paramètre physique sensible et le rayon de la dendrite ostéocytaire R_M . Les cercles noirs indiquent les résultats correspondants aux paramètres de référence (en particulier, $R_M^\odot = 52$ nm). Faire varier R_M de $R_{Mmin} = 15$ nm (courbes bleu clair) à $R_{Mmax} = 85$ nm (courbes bleu foncé) n'affecte pas de manière significative les deux coefficients de diffusion effectifs réduits. Ceci implique que, comme pour le problème d'écoulement du fluide interstitiel, R_M peut être considéré comme un paramètre insensible pour les phénomènes de diffusion. Le second paramètre géométrique considéré est la taille du pore δ_R . Elle varie selon sa plage de valeurs donnée dans la TABLE 3.1. Comme dans la sous-section 3.5.2, le rayon interne du pore est fixé à sa valeur physiologique $R_M^\odot = 52$ nm, créant un espace annulaire dont les rayons internes et externes $[R_M, R_C]$ varient de $[52, 107]$ nm à $[52, 177]$ nm. Les coefficients effectifs de diffusion réduits $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ présentés sur la FIGURE 3.17 sont calculés en faisant varier simultanément un paramètre physique sensible et la taille du pore δ_R . Les cercles noirs indiquent les résultats correspondants aux paramètres de référence (en particulier, $\delta_R^\odot = 78$ nm). Faire varier δ_R de $\delta_{Rmin} = 55$ nm (courbes claires) à $\delta_{Rmax} = 125$ nm (courbes foncées) affecte les deux coefficients effectifs de diffusion réduits. La taille du pore est donc un paramètre sensible, d'après les résultats. À nouveau, dans tous les cas, l'influence de la taille du pore est plus importante lorsqu'elle tend vers sa limite inférieure $\delta_{Rmin} = 55$ nm (courbes claires). Lorsqu'elle tend vers sa limite supérieure $\delta_{Rmax} = 125$ nm (courbes foncées), les courbes se rapprochent les unes des autres et l'influence de la taille du pore devient moins importante. Il est intéressant de noter que lorsque la taille du pore δ_R augmente, le coefficient de diffusion réduit du sodium ($\overline{D_{Na}^*}$) diminue contrairement au coefficient de diffusion réduit du chlorure ($\overline{D_{Cl}^*}$) qui augmente. Lorsque les effets de la taille du pore sont mêlés aux effets des paramètres physiques, l'influence de la taille du pore δ_R sur les deux coefficients effectifs de diffusion réduits est plus importante pour de petites valeurs de la concentration ionique



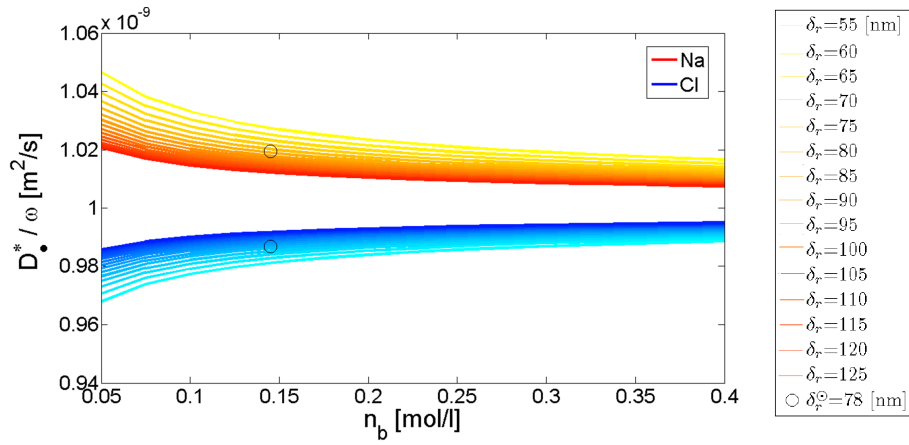
(a) $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ en fonction de n_b pour différents R_M



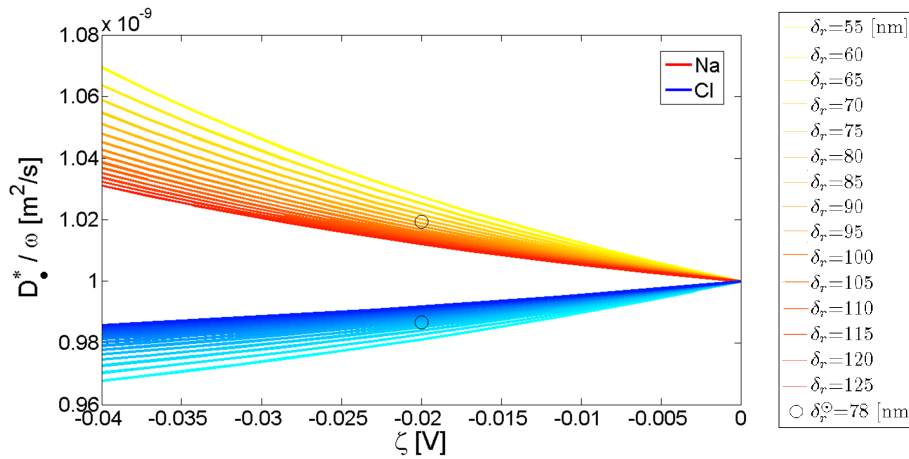
(b) $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ en fonction de ζ pour différents R_M

FIGURE 3.16 – Variations des coefficients effectifs de diffusion réduits en fonction d'un paramètre physique sensible pour différents rayon de dendrite ostéocyttaire. Les coefficients effectifs de diffusion réduits du sodium ($\overline{D_{Na}^*}$, variations de rouge) et du chlorure ($\overline{D_{Cl}^*}$, variations de bleu) sont calculés en faisant varier simultanément un paramètre physique et le rayon de la dendrite ostéocyttaire R_M . Le rayon de la dendrite ostéocyttaire varie de $R_{Mmin} = 15$ nm (courbes claires) à $R_{Mmax} = 85$ nm (courbes foncées). Les cercles noirs correspondent aux résultats obtenus avec les paramètres fixés sur leurs valeurs physiologiques (en particulier, $R_M^\odot = 52$ nm).

n_b (FIGURE 3.17(a)) et du potentiel Zêta ζ (FIGURE 3.17(b)). Ces deux graphes montrent que les effets électro-chimiques peuvent affecter le processus effectif de diffusion.



(a) $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ en fonction de n_b pour différents δ_R



(b) $\overline{D_{Na}^*}$ et $\overline{D_{Cl}^*}$ en fonction de ζ pour différents δ_R

FIGURE 3.17 – Variations des coefficients effectifs de diffusion réduits en fonction d’un paramètre physique sensible pour différentes tailles de pore. Les coefficients effectifs de diffusion réduits du sodium ($\overline{D_{Na}^*}$, variations de rouge) et du chlorure ($\overline{D_{Cl}^*}$, variations de bleu) sont calculés en faisant varier simultanément un paramètre physique et la taille du pore canaliculaire δ_R . La taille du pore varie de $\delta_{R,min} = 60$ nm (courbes claires) à $\delta_{R,max} = 120$ nm (courbes foncées). Les cercles noirs correspondent aux résultats obtenus pour les paramètres fixés à leurs valeurs physiologiques (en particulier, $\delta_R^\ominus = 78$ nm).

Discussion

Cette étude paramétrique montre que la tortuosité morphologique peut modifier d’un facteur 3 les valeurs des coefficients de diffusion. Elle souligne également l’influence non négligeable de la taille du pore, de la concentration ionique et du potentiel Zêta sur les phénomènes de diffusion dans le réseau lacuno-caliculaire. Ainsi, les effets électro-chimiques peuvent affecter le processus de diffusion effectif. Et cela est d’autant plus prononcé que la taille du pore devient très petite (quelques nanomètres). En effet, par exemple, pour une taille de pore de l’ordre de la longueur de Debye ou correspondant à l’espace entre les fibres de la matrice péricellulaire, l’effet d’enrichissement-exclusion électrostatique devient le composant dominant de la tortuosité [115].

Dans l'espace lacuno-canaliculaire, de tels effets de charge ont été observés *in vivo* au cours des expériences de traceurs de Tami et al. [226]. En effet, ces auteurs ont montré que le mécanisme de transport des particules de dextrane neutres et chargées négativement n'est pas le même dans les pores lacuno-canaliculaires. Si les espèces neutres restent confinées dans la vascularisation, les anions pénètrent dans les pores extravasculaires. Il est à noter que cette étude expérimentale soulève la question fondamentale du signe de la charge de surface des pores canaliculaires. En effet, si cette charge est généralement supposée négative [6], un tel enrichissement anionique tend plutôt à considérer une surface de pore chargée positivement. Ceci pourrait s'expliquer par la piézoélectricité du collagène qui engendrerait une polarisation positive de la surface osseuse dans la partie en traction [179]. Dans les expériences de Tami et al. [226], cette idée est renforcée par l'observation d'une augmentation du transport dans la zone de tension de l'os.

3.6 Conclusion

L'influence des différents paramètres intervenant dans le modèle développé dans le chapitre 2 a été étudiée à travers trois analyses paramétriques différentes : une Analyse Multi-Paramétrique (MPA), une Analyse de Sensibilité Multi-Paramétrique (MPSA) et une Analyse Multi-Paramétrique Simultanée (CMPA). Pour réaliser ces études paramétriques, par souci de simplicité, le fluide interstitiel a été considéré comme une solution saline de NaCl et le potentiel électrique de double-couche avait pour condition aux limites une condition de type de Dirichlet. Il ressort de ces études quatre paramètres physiques sensibles : la concentration ionique n_b , le potentiel Zêta ζ , la viscosité du fluide μ_f et la perméabilité de la matrice péricellulaire k_f et un paramètre géométrique sensible, la taille du pore δ_R .

Bien sûr, le fluide interstitiel contient d'autres ions que le sodium et le chlorure. Comme cette étude paramétrique le souligne, une variation de la concentration agit de façon non négligeable sur la longueur de Debye, le potentiel électrique de double-couche, l'écoulement osmotique du fluide interstitiel et le transport ionique (plus particulièrement les coefficients effectifs de diffusion). Par conséquent, l'ajout d'autres espèces ioniques amplifierait ces effets de la concentration ionique sur les différents phénomènes ayant lieu aux échelles du pore canaliculaire et du canalicule. Par ailleurs, la variation du potentiel Zêta avec une variation de la concentration a été observée expé-

mentalement [25]. À ma connaissance, il n'existe pas, pour l'os cortical, de relation mathématique donnant le potentiel Zêta en fonction de la concentration. Donc, dans cette étude paramétrique, le potentiel Zêta a été considéré comme un paramètre indépendant. Cette hypothèse est raisonnable d'après les travaux de Berretta and Pollack [25] sur l'os, où le potentiel Zêta reste constant pour $n_b < 0.5 \text{ mol/l}$.

D'un autre côté, cette étude montre que le rayon de courbure engendré par la géométrie cylindrique n'affecte aucun phénomène de manière significative. Par conséquent, ce modèle pourrait être approché par une géométrie plane. En revanche, la taille du pore est un paramètre important. Pour tous les résultats obtenus, plus la taille du pore diminue, plus son impact sur les différents phénomènes physiques est important. À l'inverse, lorsque la taille du pore grandit, son influence diminue jusqu'à sembler tendre vers une asymptote. Cela suggère que pour des tailles de pore plus grandes, telle que le canal de Havers, l'influence de la taille du pore serait négligeable. Ainsi, si le modèle est projeté à l'échelle de l'ostéon, les paramètres géométriques deviendraient insensibles et seuls les paramètres physiques pourraient modifier les phénomènes physiques. De plus, cette étude souligne l'importance des effets électro-chimiques sur le transport ionique. En effet, si la tortuosité morphologique peut modifier d'un facteur 3 les coefficients de diffusion, il apparaît que la tortuosité électrostatique peut devenir un effet de tortuosité dominant pour de très petites tailles de pore. Par conséquent, plus le pore est petit, plus les effets électro-chimiques sont importants. Ils ne peuvent donc plus être négligés et doivent être pris en compte.

Dans tous les cas, cette étude paramétrique souligne l'importance des effets électro-chimiques et de la taille du pore dans le pore canaliculaire et dans le canalicule, et ce, pour tous les différents phénomènes considérés (potentiel électrique de double-couche, écoulement du fluide interstitiel, transport ionique).

Maintenant que les paramètres sensibles sont connus, une représentation plus réaliste du fluide interstitiel est souhaitable. C'est pourquoi, dans le chapitre suivant, les ions calcium et phosphate sont intégrés et l'impact que peuvent avoir les flux calciques physiologiques sur l'écoulement du fluide interstitiel, et plus particulièrement sur la mécanosensibilité ostéocytaire, est étudié.

Chapitre 4

Importance de la chimie

A

Travers la concentration ionique, le potentiel Zêta, les coefficients de diffusion effectifs et la tortuosité électrique, l'étude paramétrique présentée dans le chapitre précédent souligne l'importance des phénomènes électrochimiques dans la détermination de l'écoulement du fluide interstitiel et du transport des ions. Sachant, à présent, que la chimie joue un rôle non négligeable sur l'écoulement du fluide interstitiel, ce chapitre cherche à se rapprocher un peu plus de la réalité en appliquant le modèle général (cf. chapitre 2) à une solution électrolytique contenant, non seulement des ions sodium et chlorure, mais également des ions calcium et phosphate. En effet, même si le sodium est présent dans le squelette [47, 41], les principaux minéraux constituant la matrice osseuse sont le calcium et le phosphate [163, 41, 83, 66, 125]. De plus, ces deux minéraux sont également indispensables à l'activité cellulaire [26, 105, 164, 14]. Il apparaît désormais nécessaire de les prendre en compte. Par ailleurs, des flux de calcium physiologiques entre la matrice osseuse et le fluide interstitiel existent. Différentes explications ont été proposées quant à l'origine de ces flux [105], la plus probable étant la formation/destruction de la matrice osseuse soit par les unités de remodelage osseux¹ [24] lors du processus de remodelage osseux, soit par les ostéocytes lors de l'ostéolyse ostéocytaire [22, 30, 159, 195, 227, 34, 35]. Après intégration des ions calcium/phosphate dans le modèle, ce chapitre s'intéresse à l'influence de ces flux de calcium physiologiques sur l'écoulement du fluide interstitiel et leurs effets sur la contrainte de cisaillement ressentie par la membrane ostéocytaire. Puis une étude expérimentale vient à déterminer une plage de valeurs de la contrainte de cisaillement dans laquelle les cellules osseuses

1. Groupe ordonné composé d'ostéoclastes, de cellules bordantes et d'ostéoblastes : les ostéoclastes déminéralisent la matrice osseuse, les cellules bordantes nettoient la cavité de Howship et les ostéoblastes remplissent la cavité par de l'os nouveau.

répondent. Ces réponses se traduisent par une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Elles impliquent donc l'existence d'échanges chimiques entre les cellules osseuses et le fluide interstitiel. Par conséquent, ces échanges chimiques sont intégrés dans le modèle et leur étude termine ce chapitre.

4.1 Le calcium dans l'os : biologie et physio-pathologie

Le calcium est une espèce chimique indispensable à l'activité et à la vie cellulaire [26]. Les cellules le puisent dans le fluide interstitiel et le stockent dans de petites vésicules. Il existe trois types de calcium dans le plasma : le calcium non-diffusible, le calcium diffusible sous forme non-ionisé et le calcium libre sous forme ionisé [5, 29]. Environ 40% du calcium total est sous forme non-diffusible. Ce type de calcium s'attache aux protéines (la plupart du temps à l'albumine). Le calcium peut également s'attacher à des acides gras et former des savons calciques [88]. Environ 5 à 15% du calcium total est diffusible sous forme non-ionisé. Il est lié à d'autres ions (comme le phosphate) et forme des complexes de calcium. Enfin, le reste du calcium est du calcium libre sous forme ionisé. Seuls le calcium libre et les complexes de calcium peuvent être absorbés par l'intestin et passer au travers des membranes cellulaires [29]. Le calcium libre est la forme physiologique active et c'est sa concentration qui doit être régulée. Les fonctions du calcium sont diverses : s'il n'est pas absorbé, il peut s'accrocher à des déchets dangereux pour les rendre inoffensifs [105] ou bien s'il est absorbé, il peut jouer le rôle de messager et déclencher, par exemple, la fabrication de protéines ou modifier certains gènes [26]. Différentes fréquences et amplitudes des oscillations de concentration de calcium intracellulaire déclenchent différents mécanismes cellulaires (différenciations cellulaires, division cellulaire...) [26]. Un apport journalier minimum en calcium est nécessaire. Il vaut environ 1000 mg pour un adulte. Une consommation quotidienne de calcium supérieure à ce seuil est gérée différemment selon l'âge de la personne : chez les jeunes en pleine croissance, l'excès de calcium est stocké dans la matrice osseuse augmentant la masse osseuse, chez les adultes, l'excès de calcium est simplement évacué (en dehors des périodes de lactation) et enfin, chez les personnes âgées, quelle que soit la quantité de calcium ingérée, le calcium absorbé par les intestins est inférieur à la quantité minimale nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme et la dégradation de la matrice osseuse est inévitable [223, 105]. Cependant, dans ce cas,

une consommation quotidienne de calcium supérieure au seuil minimal ralenti la dégradation de la matrice osseuse. Dans tous les cas, une consommation quotidienne de calcium inférieure au seuil minimum peut augmenter les risques d'obésité et d'hypertension, en plus d'induire destruction de la matrice osseuse [105]. En effet, pour faire face à cette carence calcique, l'organisme déclenche la dégradation de la matrice osseuse qui libère du calcium (entre autres espèces chimiques) dans le fluide interstitiel osseux. Le calcium libéré est ensuite utilisé par l'organisme. Le tissu osseux régule ainsi l'homéostasie du calcium. Différents moyens existent pour libérer du calcium dans le fluide interstitiel osseux [106]. Tout d'abord, il y a le remodelage osseux non ciblé effectué par les unités de remodelage osseux. Dans un os cortical bovin, $1.05 \pm 0.2 \times 10^{-3}$ mol/l de calcium est libéré par l'activité des ostéoclastes lors d'un tel remodelage osseux [24]. Ensuite, des échanges hétéroioniques peuvent également libérer du calcium : les ions calcium de la matrice osseuse sont remplacés par des ions non calcium, changeant ainsi la composition de la matrice osseuse [184]. L'expérience de Marenzana et al. [159] met en évidence ces échanges. Cependant, Heaney [106] estime que ces échanges, bien qu'utiles, sont trop faibles pour avoir un impact suffisant et rétablir l'équilibre homéostatique du calcium. Enfin, l'ostéolyse ostéocytaire est un autre moyen permettant la libération de calcium. Les ostéocytes, bien qu'issus des ostéoblastes, présentent des propriétés non seulement ostéoblastiques mais aussi ostéoclastiques sous certaines conditions. Ainsi, des chercheurs suggèrent que ces cellules osseuses mécanosensibles sont capables de minéraliser / déminéraliser la matrice osseuse qui les entoure [22, 30, 227]. Les études de Qing and Bonewald [195] et Bonewald [34, 35] soutiennent cette idée et indiquent que les ostéocytes réalisent l'ostéolyse surtout en période de lactation. Ces mécanismes de libération / capture du calcium assurent l'homéostasie du calcium dans l'organisme. Cependant, des dysfonctionnements de ces mécanismes peuvent conduire à une sur-concentration en calcium (hypercalcémie) ou à une sous-concentration calcique (hypocalcémie) [5]. Les origines de ces maladies sont diverses. Pour ne citer que les plus courantes, l'hypercalcémie peut être due à l'hyperparathyroïdie ou à des maladies malignes. L'hypocalcémie, quant à elle, peut être induite par une carence de parathormone (PTH) ou de vitamine D. Une hypercalcémie peut provoquer des nausées, la constipation, des insuffisances rénales... tandis qu'une hypocalcémie peut créer des changements neuromusculaires, psychiatriques, cardiaques, oculaires... [5]. Sachant que la concentration physiologique du calcium est environ 2 à 2.5 mmol/l [48, 29], l'hypocalcémie est diagnostiquée lorsque la concentration cal-

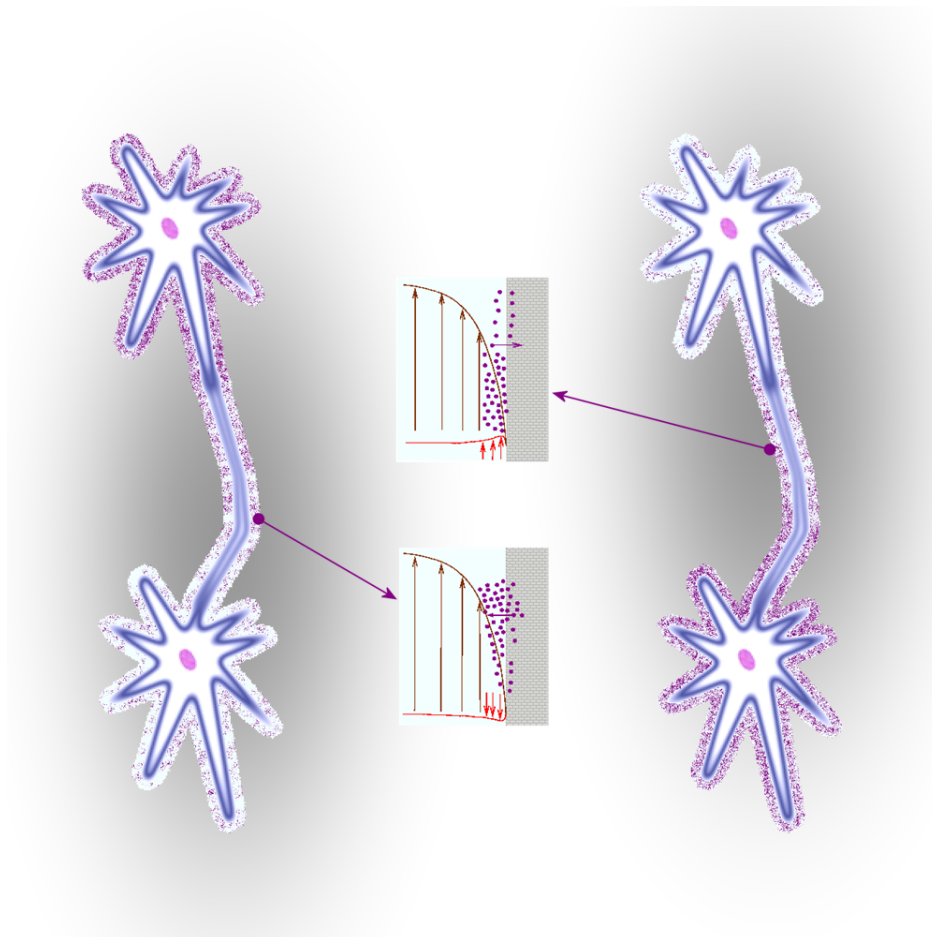


FIGURE 4.1 – Schéma représentant les flux physiologiques de calcium au sein du réseau lacuno-canaliculaire. La concentration de calcium est d'autant plus importante que la couleur violette est soutenue.

cique est comprise entre 1 et 2 mmol/l. L'hypercalcémie est considérée comme bénigne lorsque la concentration totale du calcium est comprise entre 2.5 et 3 mmol/l et modérée pour une concentration calcique comprise entre 3 et 3.5 mmol/l. Une concentration calcique excédant 3.5 mmol/l peut être une menace pour la survie Carroll M. F. [48].

Le calcium est donc un minéral indispensable au fonctionnement de l'organisme, dont la concentration est régulée par le tissu osseux. Dans la suite de ce chapitre, la présence du calcium dans le fluide interstitiel aussi bien que les flux de calcium sont intégrés dans le modèle développé dans le chapitre 2 pour en appréhender l'influence sur l'écoulement du fluide interstitiel. Ces idées sont représentées par le schéma suggestif de la FIGURE 4.1.

4.2 Ajout du calcium dans le modèle précédent

Les cristaux hydroxyapatite (HA) sont composés de calcium et de phosphate ($\text{Ca}^{2+} + \text{PO}_4^{2-} \rightleftharpoons \text{HA}$). Les ions calcium et phosphate sont donc ajoutés à la solution saline de NaCl. Comme dans la

section 2.5, les équations générales des parties 2.2 et 2.4 sont reprises et appliquées à un électrolyte contenant des ions monovalents (Na^+ et Cl^-) et bivalents (Ca^{2+} et PO_4^{2-}). D'après Heaney [105] et Friedman [85], les concentrations en calcium et phosphate sont sensiblement identiques. Elles sont notées $n_{b_{\text{Ca}}} \equiv n_{b_{\text{PO}_4}}$ et valent environ 2 mmol/l. Le fluide interstitiel osseux contient beaucoup d'autres espèces ioniques. Ces dernières sont représentées, dans le modèle, par le chlorure de sodium. La concentration physiologique du sodium est 145 mmol/l [85]. Cette concentration est nettement supérieure à celle du calcium et du phosphate. Ainsi, la concentration du sodium est supposée égale à la salinité. Elle est notée $n_{b_{\text{Na}}} \equiv n_b$. De plus, pour assurer l'électroneutralité de l'électrolyte, la concentration du chlorure $n_{b_{\text{Cl}}}$ est supposée égale à celle du sodium : $n_{b_{\text{Na}}} \equiv n_{b_{\text{Cl}}} \equiv n_b$. Les réactions d'adsorption/désorption étant trop faibles pour créer les flux calciques physiologiques [106], elles ne sont pas prises en compte et les parois sont supposées imperméables. Cependant, les flux de calcium physiologiques sont représentés par une variation du gradient de calcium le long du canalicule. Par ailleurs, pour étudier l'impact des flux calciques physiologiques sur les vitesses d'écoulement, une orientation du canalicule est posée. Le canalicule est supposé orienté radialement dans l'ostéon, avec son entrée au niveau du canal de Havers et sa sortie vers la ligne cémentante (voir FIGURE 4.2). De plus, le fluide interstitiel est supposé s'écouler de l'entrée du canalicule vers la sortie en réponse aux gradients de pression. Ceci correspond typiquement à la traction d'un os long. En général, lors de la marche, l'os est soumis à un chargement cyclique de traction/compression [202, 176]. Le choix de considérer un gradient de pression correspondant typiquement aux tractions est arbitraire. Le raisonnement inverse serait obtenu si un gradient de pression correspondant à des compressions était choisi. Ensuite, l'écoulement électroosmotique, en réponse à un gradient de potentiel électrique, est également supposé s'écouler de l'entrée du canalicule vers la sortie. Dans ce cas, l'électroosmose et la conduction hydraulique s'écoulent dans le même sens. Enfin, l'osmose est également supposée s'écouler de l'entrée du canalicule vers la sortie.

Remarque : D'après Hunter [110], si le pore est occlus, le gradient électrique a tendance à s'opposer au gradient de pression. Cependant, le but de cette partie est d'obtenir des résultats qualitatifs et non pas quantitatifs. De plus, les phénomènes *in vivo* sont complexes et restent mal connus. Ainsi, les vitesses hydraulique, électroosmotique et osmotique sont supposées être dans le même sens.

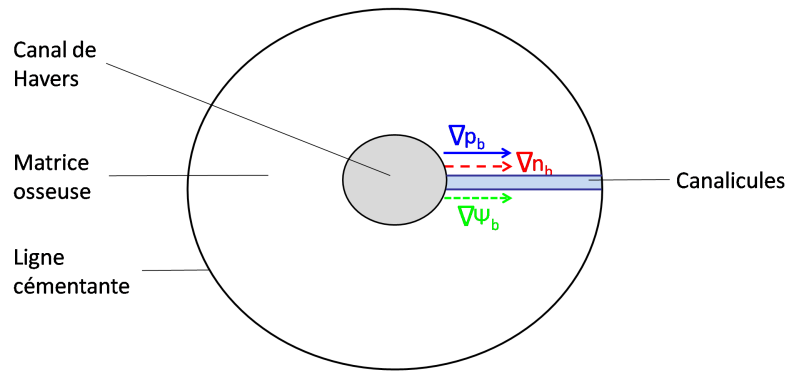


FIGURE 4.2 – Schéma représentant la direction des écoulements dans le canalicule. ∇p_b , ∇n_b et $\nabla \psi_b$ désignent les gradients de pression, chimiques (sodium et calcium) et électrique, respectivement. Les flèches bleue (pleine), rouge (tiret) et verte (pointillé) représentent les écoulements hydraulique, osmotiques et électroosmotique, respectivement.

Avec une telle configuration, une déposition de calcium/phosphate aux parois du canalicule par les ostéocytes correspond à une perte d'espèces chimiques le long du canalicule et donc à une concentration calcique plus élevée à l'entrée du canalicule qu'à sa sortie, ce qui se traduit par un gradient de calcium négatif. Par conséquent, la vitesse d'écoulement osmotique induite par le calcium est positive et de même sens que les vitesses d'écoulement hydraulique et électroosmotique (FIGURE 4.1). Dans le cas inverse, une dissolution de calcium/phosphate aux parois du canalicule par les ostéocytes correspond à une augmentation d'espèces chimiques le long du canalicule et donc à une concentration en calcium plus faible à l'entrée du canalicule qu'à sa sortie, ce qui se traduit par un gradient de calcium positif. De cette manière, la vitesse d'écoulement osmotique est négative et s'oppose aux vitesses hydraulique et électroosmotique (FIGURE 4.1).

4.2.1 Équations

Électrostatique D'après l'équation (2.133), pour un électrolyte contenant du sodium, du chlorure, du calcium et du phosphate, le potentiel électrique de double-couche est régi par :

$$\nabla \cdot \nabla \bar{\varphi} = \frac{2F^2}{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT} \left[n_{b_{Na}} \sinh(\bar{\varphi}) + 2n_{b_{Ca}} \sinh(2\bar{\varphi}) \right]. \quad (4.1)$$

Or, selon l'équation (2.137), la longueur de Debye L_D , dans ce cas-ci, est définie par :

$$L_D = \sqrt{\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT}{2F^2(n_{b_{Na}} + 4n_{b_{Ca}})}}. \quad (4.2)$$

Cependant, dans des conditions physiologiques, la concentration en calcium dans le fluide interstitiel peut varier de 1 mmol/l en cas d'hypocalcémie à 4 mmol/l en cas d'hypercalcémie. Ainsi, avec

les valeurs physiologiques (cf. TABLE 2.1) des différents paramètres intervenant dans la définition (4.2) de la longueur de Debye L_D , le rapport entre la taille du pore δ_r ($\delta_r = R_C - R_M$) et L_D est de l'ordre de 10^2 (FIGURE 4.3).

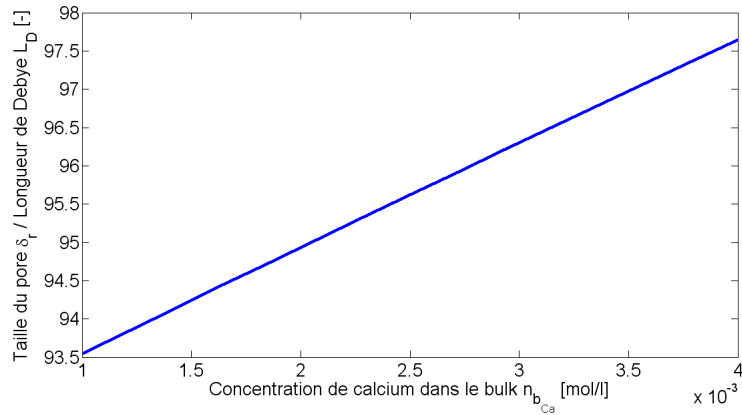


FIGURE 4.3 – **Rapport entre la taille du pore et la longueur de Debye, pour différentes concentrations physiologiques de calcium.** Les valeurs des différents paramètres intervenant dans la définition de la longueur de Debye L_D (4.2) sont physiologiques et données dans la TABLE 2.1.

Par conséquent, l'équation de Poisson-Boltzmann (4.1) peut être linéarisée par l'approximation de Debye-Hückel (2.134), avec une longueur de Debye L_D définie par (4.2) :

$$\nabla \cdot \nabla \bar{\varphi} = \frac{1}{L_D^2} \bar{\varphi}. \quad (4.3)$$

Le potentiel Zêta ζ étant presque constant dans l'étude de Kim et al. [124] et par souci de simplicité, la condition aux limites du potentiel électrique de double-couche est la condition de Dirichlet (2.135) :

$$\bar{\varphi} = \bar{\zeta} \text{ sur } \partial\Omega. \quad (4.4)$$

Écoulement du fluide interstitiel À l'échelle du pore canaliculaire, d'après l'équation (2.40) et la décomposition de la vitesse (2.157), la vitesse d'écoulement \mathbf{v} d'un électrolyte contenant du chlorure de sodium (NaCl) et du phosphate de calcium (CaPO_4) est la somme de vitesses dues aux

effets hydraulique (\mathbf{v}_P), chimique (\mathbf{v}_C) et électrique (\mathbf{v}_E) vérifiant :

$$\mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_P - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v}_P = \nabla p_b, \quad (4.5)$$

$$\mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_C - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v}_C = 2RT \left[(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \nabla n_{b_{Na}} + (\cosh(2\bar{\varphi}) - 1) \nabla n_{b_{Ca}} \right], \quad (4.6)$$

$$\mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_E - \frac{\mu_f}{k_f} \mathbf{v}_E = -2RT \left[n_{b_{Na}} \sinh(\bar{\varphi}) + n_{b_{Ca}} \sinh(2\bar{\varphi}) \right] \nabla \bar{\psi}_b, \quad (4.7)$$

$$\mathbf{v} = \mathbf{v}_P + \mathbf{v}_C + \mathbf{v}_E. \quad (4.8)$$

À l'échelle du canalicule, la vitesse d'écoulement du fluide est déterminée par :

$$\begin{aligned} \mathbf{V} &= \mathbf{V}_P + \mathbf{V}_C + \mathbf{V}_E \\ &= \langle \mathbf{v}_P \rangle + \langle \mathbf{v}_C \rangle + \langle \mathbf{v}_E \rangle. \end{aligned} \quad (4.9)$$

Cisaillement ressenti par les ostéocytes L'équation (2.143) reste valable pour ce nouvel électrolyte. En effet, les changements liés à la composition chimique de l'électrolyte se répercutent sur les vitesses. Mais la définition du cisaillement ressenti par les ostéocytes reste la même, à savoir :

$$\tau = \mu_f \frac{\partial v}{\partial r} \Big|_{\partial \Omega_M}, \quad (4.10)$$

avec v la composante longitudinale du vecteur vitesse \mathbf{v} , r le rayon de l'espace annulaire entre la membrane ostéocytaire et la paroi du canalicule et $\partial \Omega_M$ l'interface entre la membrane ostéocytaire et le fluide.

Transport des ions À l'échelle du pore, les transports du sodium et du chlorure restent ceux définis par les équations (2.164)-(2.167) tandis que d'après les équations (2.42) et (2.43), les transports du calcium et du phosphate sont respectivement déterminés par les équations suivantes :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(n_{b_{Ca}} \exp(-2\bar{\varphi}) \right) + \nabla \cdot \left(n_{b_{Ca}} \exp(-2\bar{\varphi}) \mathbf{v} \right) + \nabla \cdot \mathbf{J}_{Ca} = 0, \quad (4.11)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(n_{b_{Ca}} \exp(2\bar{\varphi}) \right) + \nabla \cdot \left(n_{b_{Ca}} \exp(2\bar{\varphi}) \mathbf{v} \right) + \nabla \cdot \mathbf{J}_{PO_4} = 0, \quad (4.12)$$

où les flux de calcium \mathbf{J}_{Ca} et de phosphate \mathbf{J}_{PO_4} sont définis par :

$$\mathbf{J}_{Ca} = -D_{Ca} \exp(-2\bar{\varphi}) \left(\nabla n_{b_{Ca}} + 2n_{b_{Ca}} \nabla \bar{\psi}_b \right), \quad (4.13)$$

$$\mathbf{J}_{PO_4} = -D_{PO_4} \exp(2\bar{\varphi}) \left(\nabla n_{b_{Ca}} - 2n_{b_{Ca}} \nabla \bar{\psi}_b \right). \quad (4.14)$$

L'absence d'échanges chimiques aux parois relative à la condition d'imperméabilité se traduit par les conditions aux limites (2.168) et (2.169) pour les ions sodium et chlorure et par les équations (4.15)-(4.16) pour les ions calcium et phosphate :

$$\mathbf{J}_{\text{Ca}} \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (4.15)$$

$$\mathbf{J}_{\text{PO}_4} \cdot \mathbf{n} = 0. \quad (4.16)$$

Avec ce nouvel électrolyte, la diffusion est toujours supposée prédominante à l'échelle du canalicule. Ainsi, les équations de transport (2.170)-(2.171) restent les mêmes pour les ions sodium et chlorure. Celles des ions calcium et phosphate sont respectivement définies par :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_{b_{\text{Ca}}} \langle \exp(-2\bar{\varphi}) \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_{\text{Ca}}^* (\nabla n_{b_{\text{Ca}}} + n_{b_{\text{Ca}}} \nabla \bar{\psi}_b) \right], \quad (4.17)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_{b_{\text{PO}_4}} \langle \exp(2\bar{\varphi}) \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_{\text{PO}_4}^* (\nabla n_{b_{\text{PO}_4}} + n_{b_{\text{PO}_4}} \nabla \bar{\psi}_b) \right]. \quad (4.18)$$

En négligeant la tortuosité morphologique, les coefficients de diffusion effectifs du calcium \mathbf{D}_{Ca}^* et du phosphate $\mathbf{D}_{\text{PO}_4}^*$ ont la même forme que ceux des ions sodium et du calcium (voir éqs. (2.172)-(2.173)) et sont définis par :

$$\mathbf{D}_{\text{Ca}}^* = D_{\text{Ca}} \langle \exp(-2\bar{\varphi}) \rangle \mathbb{I}, \quad (4.19)$$

$$\mathbf{D}_{\text{PO}_4}^* = D_{\text{PO}_4} \langle \exp(2\bar{\varphi}) \rangle \mathbb{I}. \quad (4.20)$$

4.2.2 Résultats

Les mêmes méthodes de calculs décrites dans la sous-section 2.5.2 sont utilisées pour résoudre les différentes équations. Les paramètres déjà définis dans les deux chapitres précédents gardent les mêmes valeurs (voir TABLE 2.1 et TABLE 3.1). Les valeurs physiologiques des nouveaux paramètres sont données dans la TABLE 4.1.

Paramètres	Symboles	Valeurs physiologiques	Unités	Références
Concentration du calcium	$n_{b_{\text{Ca}}}$	2×10^{-3}	mol/l	[120]
Concentration du phosphate	$n_{b_{\text{PO}_4}}$	2×10^{-3}	mol/l	$n_{b_{\text{PO}_4}} = n_{b_{\text{Ca}}}$
Gradient de concentration du calcium	$\nabla n_{b_{\text{Ca}}} \cdot \mathbf{z}$	-10	mol/l/m	[159]
Gradient de concentration du phosphate	$\nabla n_{b_{\text{PO}_4}} \cdot \mathbf{z}$	-10	mol/l/m	$\nabla n_{b_{\text{PO}_4}} \cdot \mathbf{z} = \nabla n_{b_{\text{Ca}}} \cdot \mathbf{z}$

TABLE 4.1 – Valeurs physiologiques des paramètres apparaissant dans le modèle tenant compte de la présence du calcium et du phosphate.

Profils des vitesses dans le pore canaliculaire

Les profils des vitesses d'écoulement dues à la conduction hydraulique (v_P), l'électroosmose (v_E) et l'osmose (v_C) ainsi que le profil de la vitesse totale (v) sont calculés pour les valeurs physiologiques des paramètres (TABLES 2.1 et 4.1). Ils sont présentés en FIGURE 4.4.

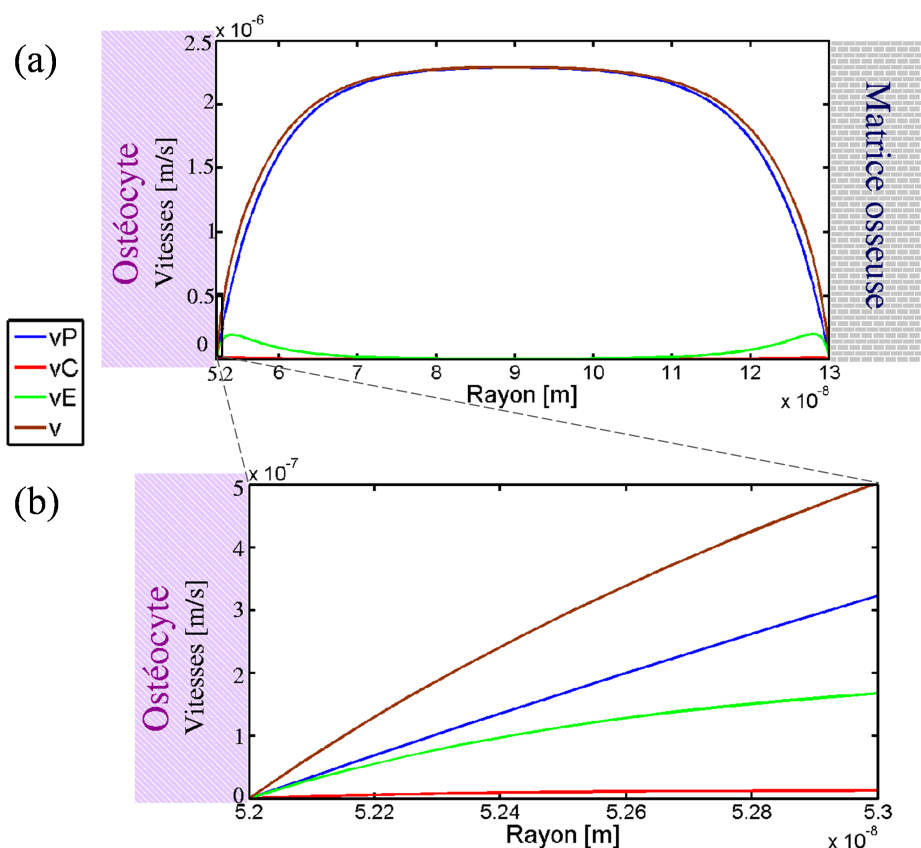


FIGURE 4.4 – Contribution des phénomènes hydrauliques, électriques et chimiques sur l'écoulement du fluide interstitiel au sein du canalicule. Les profils des vitesses dues aux effets hydraulique (v_P en bleu), électrique (v_E en vert) et chimique (v_C en rouge) sont présentés. La vitesse totale (v en brun) est calculée comme la somme de toutes les contributions (éq. (4.8)). (a) Profil des vitesses dans l'espace annulaire canaliculaire pour des valeurs de paramètres physiologiques (TABLES 2.1 et 4.1). (b) Zoom des profils des vitesses au voisinage (1 nm) de la membrane ostéocyttaire. Source : Kaiser et al. [114].

La vitesse totale moyennée sur le canalicule et ses composantes hydraulique, électroosmotique et osmotique sont données dans la TABLE 4.2, tout comme les contraintes de cisaillement correspondantes et ressenties par la membrane ostéocyttaire. La vitesse totale d'écoulement du fluide interstitiel v est majoritairement (à plus de 95%) provoquée par un gradient de pression tandis que la contribution des vitesses dues à un gradient électrique ou chimique sont négligeables (FIGURE 4.4(a), V_{\bullet} dans la TABLE 4.2). Cependant, au voisinage de la membrane ostéocyttaire, les effets hydrauliques, bien que toujours dominants, rivalisent avec les effets électriques et chimiques

Effets	Vitesses physiologiques moyennées sur le canalicule V_{\bullet} [m/s]	Contraintes physiologiques de cisaillement τ_{\bullet} [Pa]
P	1.88×10^{-6} (97.4%)	0.2234 (52.0%)
C	2.80×10^{-9} (0.1%)	0.0202 (4.7%)
E	4.80×10^{-8} (2.5%)	0.1859 (43.3%)
Totale	1.93×10^{-6}	0.4295

TABLE 4.2 – Vitesses physiologiques d'écoulement du fluide moyennées sur le canalicule et contraintes physiologiques de cisaillement correspondantes ressenties par la membrane ostéocytaire. Ces données ont été calculées pour les valeurs physiologiques des paramètres (cf. TABLES 2.1 et 4.1).

qui commencent à devenir visibles (FIGURE 4.4(b)). Ce phénomène est d'autant plus visible sur les valeurs des contraintes de cisaillement (τ_{\bullet} dans la TABLE 4.2). En effet, la conduction hydraulique est toujours la principale contribution à l'écoulement du fluide interstitiel (52%), mais ni l'électroosmose ($\sim 43\%$), ni l'osmose ($\sim 5\%$) ne sont des phénomènes négligeables.

Variation du gradient de pression

Au cours d'activités physiques ou pendant une immobilisation, le gradient de pression varie, changeant la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel. Pour mieux percevoir l'impact d'un tel phénomène sur l'écoulement du fluide interstitiel canaliculaire et sur la mécanosensibilité ostéocytaire, une variation du gradient hydraulique de quatre ordres de grandeur est effectuée dans cette partie. Les gradients électrique et chimiques (de sodium et de calcium) ne varient pas et gardent leurs valeurs physiologiques données dans les TABLES 2.1 et 4.1. La mécanosensibilité ostéocytaire jouant un rôle clé dans le processus du remodelage osseux, l'étude se concentre aussi sur les effets induits au voisinage de la membrane ostéocytaire, en particulier sur la contrainte de cisaillement ressentie par la membrane ostéocytaire. Les FIGURES 4.5 (vitesses) et 4.6 (cisaillement) et la TABLE 4.3 résument les résultats de cette analyse.

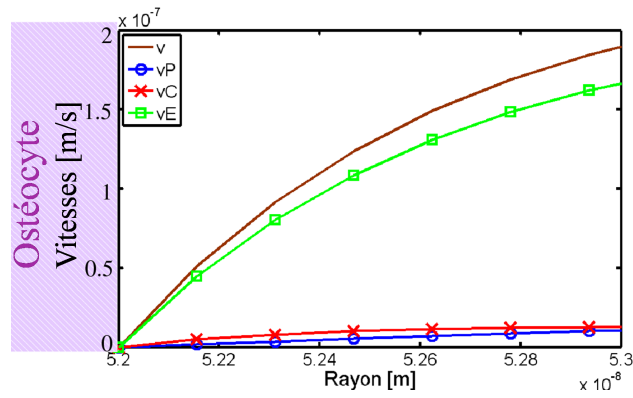
Conséquences sur la vitesse d'écoulement au voisinage de la membrane ostéocytaire Pour une grande plage de valeurs du gradient de pression $\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$, l'écoulement total du fluide interstitiel est presque exclusivement régi par la conduction hydraulique (cf. V_{\bullet} dans la TABLE 4.3).

Cependant, au voisinage de la membrane ostéocytaire, l'électroosmose et l'osmose sont visibles et non négligeables (cf. τ_{\bullet} dans la TABLE 4.3). Pour des gradients de pression significatifs, la

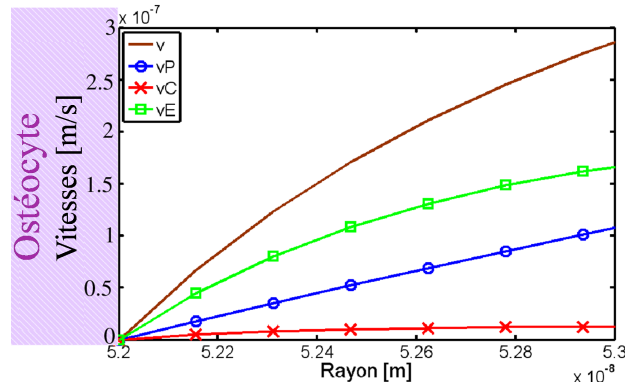
$\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$ [Pa/m]	V_P [m/s]	V [m/s]	V_P [%]	V_C [%]	V_E [%]	τ_P [Pa]	τ [Pa]	τ_P [%]	τ_C [%]	τ_E [%]
-1.0×10^9	6.30×10^{-5}	6.30×10^{-5}	99.9	0.0	0.1	7.45	7.65	97.3	0.3	2.4
-1.0×10^8	6.30×10^{-6}	6.35×10^{-6}	99.2	0.0	0.8	7.45×10^{-1}	9.51×10^{-1}	78.3	2.1	19.5
-1.0×10^7	6.30×10^{-7}	6.81×10^{-7}	92.5	0.4	7.1	7.45×10^{-2}	2.81×10^{-1}	26.6	7.2	66.3
-1.0×10^6	6.30×10^{-8}	1.14×10^{-7}	55.4	2.5	42.2	7.45×10^{-3}	2.14×10^{-1}	3.5	9.5	87.1
-1.0×10^5	6.30×10^{-9}	5.71×10^{-8}	11.0	4.9	84.1	7.45×10^{-4}	2.07×10^{-1}	0.4	9.8	89.9
0	0	5.08×10^{-8}	0.0	5.5	94.5	0	2.06×10^{-1}	0.0	9.8	90.2

TABLE 4.3 – **Vitesses moyennées sur le canalicule et contraintes de cisaillement ressenties par la membrane ostéocytaire calculées pour différentes valeurs du gradient de pression $\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$.** Les gradients électrique et chimiques (de sodium et de calcium) ne varient pas et gardent leurs valeurs physiologiques (valeurs données dans les TABLES 2.1 et 4.1). La valeur physiologique du gradient de pression est $\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -3.0 \times 10^7$ Pa/m d'après Anderson et al. [10].

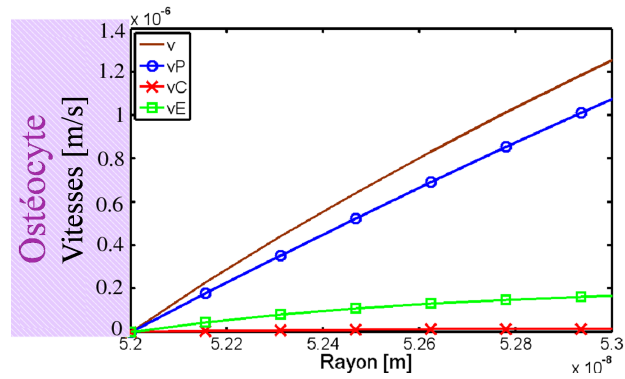
FIGURE 4.5 expose les profils des vitesses au voisinage de la membrane ostéocytaire (FIGURE 4.5). Pour de faibles gradients de pression ($\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^6$ Pa/m), la vitesse totale d'écoulement est principalement régie par les effets électroosmotiques, les effets osmotiques et hydrauliques présentant une contribution mineure (FIGURE 4.5(a)). Pour des gradients de pression légèrement inférieurs au gradient physiologique ($\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^7$ Pa/m), la conduction hydraulique et l'électroosmose sont les effets dominants (FIGURE 4.5(b)). Pour des gradients de pressions supérieurs ($\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^8$ Pa/m ou plus), la vitesse totale d'écoulement est presque entièrement gouvernée par les effets hydrauliques (FIGURES 4.5(c) et 4.5(d)). Par conséquent, pour des valeurs physiologiques des gradients électrique et chimiques (de sodium et de calcium), le phénomène ayant le plus fort impact sur l'écoulement du fluide est la conduction hydraulique. Or le chapitre 2 montre que l'écoulement du fluide (équation de Stokes (2.16)) à l'échelle du pore conduit à une loi de Darcy généralisée (2.142) à l'échelle du canalicule. Cette dernière donne la vitesse moyenne totale en réponse à des gradients de pression, de potentiel électrique et de salinité. Les résultats obtenus avec la variation du gradient de pression montrent que pour de grands gradients de pression une loi de Darcy classique (seule présence du gradient de pression) suffit à quantifier raisonnablement l'écoulement du fluide dans le canalicule. Cependant, avec de faibles gradients de pression ou lors d'une étude locale au voisinage de la membrane ostéocytaire, les effets électroosmotique et osmotique ne peuvent plus être négligés et la loi de Darcy généralisée doit être utilisée.



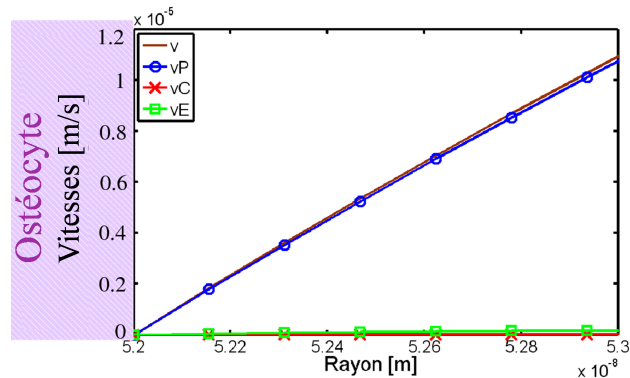
(a) $\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^6 \text{ Pa/m}$



(b) $\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^7 \text{ Pa/m}$



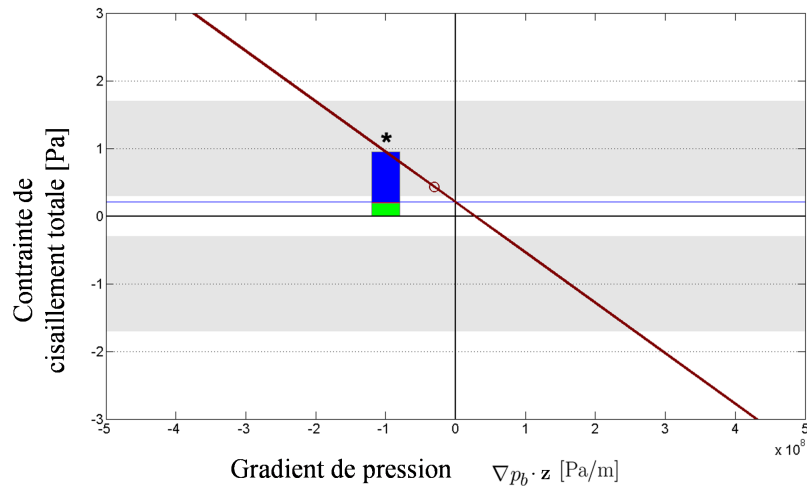
(c) $\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^8 \text{ Pa/m}$



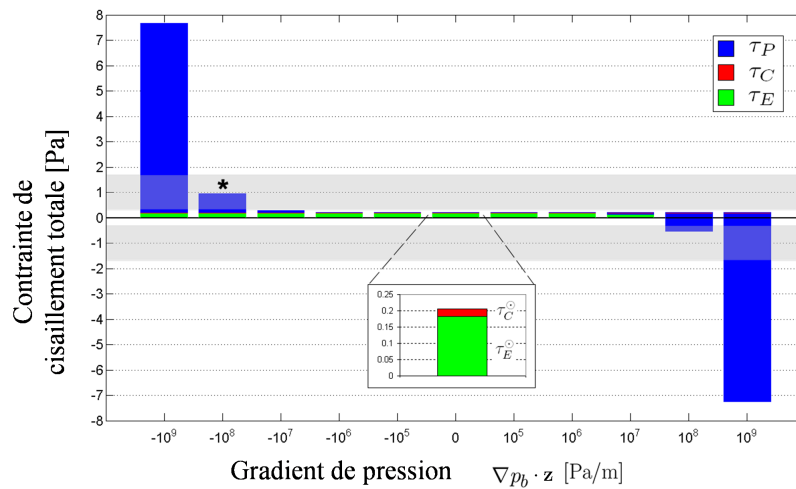
(d) $\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -1.0 \times 10^9 \text{ Pa/m}$

FIGURE 4.5 – Influence de la variation du gradient de pression sur la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel au voisinage de la membrane ostéocytaire. Les profils des vitesses dues aux effets hydraulique (v_P en bleu), électrique (v_E en vert) et chimiques (v_C en rouge) ainsi que la vitesse totale (v en brun) sont calculés pour différents gradients de pression $\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$. Les gradients de pression sont inférieurs au gradient physiologique ($\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -3.0 \times 10^7 \text{ Pa/m}$, [10]) sur les FIGURES 4.5(a) et 4.5(b) et supérieurs sur les FIGURES 4.5(c) et 4.5(d).

Impact sur la contrainte de cisaillement ressentie par les ostéocytes Comme les ostéocytes sont des cellules mécanosensibles [215, 129, 128] et que la déformation de leurs dendrites, plus importante que celle du corps cellulaire [4], est liée à la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel [33], l'impact de la variation du gradient de pression sur le cisaillement ressenti par les ostéocytes est étudié. La FIGURE 4.6(a) montre la contrainte de cisaillement totale (τ , ligne brune) en fonction du gradient de pression.



(a) Contrainte de cisaillement totale en fonction du gradient de pression



(b) Contribution des contraintes de cisaillement pour différents gradients de pression

FIGURE 4.6 – Contrainte de cisaillement totale ressentie par l'ostéocyte en fonction du gradient de pression. Pour chaque valeur du gradient hydraulique, la vitesse totale d'écoulement du fluide interstitiel au voisinage de la membrane ostéocytaire est calculée et le cisaillement correspondant est établi grâce à l'équation (4.10). Les valeurs des autres paramètres sont physiologiques (TABLES 2.1 et 4.1). (a) Contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire (τ , ligne brune) ; le cercle indique la valeur physiologique de τ calculée pour $\nabla p_b \cdot z = -3.0 \times 10^7$ Pa/m ; (b) Contributions des effets hydraulique (τ_P , barre bleue), électroosmotique (τ_E , barre verte) et osmotique (τ_C , barre rouge) par rapport à la contrainte de cisaillement totale (τ) ; le zoom affiché pour $\nabla p_b \cdot z = 0$ Pa/m présente les valeurs physiologiques de τ_E et τ_C . L'étoile de la FIGURE 4.6(a) représente le même point que l'étoile sur la FIGURE 4.6(b). Les bandes grisées sont des plages de valeurs de la contrainte de cisaillement pour lesquelles des réponses ostéocytaires ont été observées expérimentalement [21].

De manière prévisible, une augmentation du gradient de pression conduit à une augmentation de la contrainte de cisaillement ressentie par les ostéocytes. Ce résultat peut expliquer la présence d'une masse osseuse plus importante chez les athlètes que chez les personnes sédentaires. En effet, lors d'une activité physique, le tissu osseux est soumis à de plus fortes contraintes mécaniques qu'en cas d'immobilisation, ce qui crée un gradient de pression plus important et donc une contrainte de cisaillement plus élevée favorisant la réponse ostéocytaire. Par ailleurs, les contributions des effets hydraulique (τ_P , barre bleue), électroosmotique (τ_E , barre verte) et osmotique (τ_C , barre rouge), par rapport à la contrainte totale de cisaillement, sont présentés sur la figure FIGURE 4.6(b). Les contributions électrique et chimique restent fixes et gardent leurs valeurs physiologiques (cf. TABLE 4.2 et zoom dans la FIGURE 4.6(b)). La contrainte de cisaillement induite par la conduction hydraulique (τ_P , barre bleue) et ressentie par la membrane ostéocytaire, quant à elle, varie avec le gradient de pression. Les composantes électroosmotique et osmotique augmentent la valeur de la contrainte de cisaillement totale de quelques dixièmes de Pa (ligne bleue sur la FIGURE 4.6(a)). Or, les bandes grisées présentes sur les FIGURES 4.6(a) et 4.6(b) indiquent des plages de valeurs de la contrainte de cisaillement pour lesquelles des réponses ostéocytaires ont été observées expérimentalement [21]. Ainsi, pour la valeur physiologique du gradient de pression ($\nabla p_b \cdot \mathbf{z} = -3.0 \times 10^7 \text{ Pa/m}$, cercle brun sur la FIGURE 4.6(a)), la contrainte de cisaillement totale se situe dans la limite inférieure de la plage de valeurs données par Bakker et al. [21]. Ces résultats suggèrent que la contribution hydraulique à elle seule ne pourrait donc pas stimuler les ostéocytes. Par conséquent, aussi petites soient-elles, les contributions des effets électroosmotique et osmotique par rapport à la contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire sont importantes et ne peuvent être négligées, ni dans les conditions physiologiques, ni pour un certain nombre de gradients de pression $\nabla p_b \cdot \mathbf{z}$.

Variation du gradient calcique

Des études ont montré que les ostéocytes participent également à l'homéostasie calcique. En effet, même si cela n'a pas encore été prouvé de manière certaine [227], ces cellules osseuses mécanosensibles seraient capables de minéraliser/déminéraliser les parois des lacunes et canalicules, par exemple, pour compenser rapidement un déséquilibre de la concentration en calcium dans le fluide interstitiel [22, 30, 106, 159, 195, 34, 35]. Cette partie s'intéresse donc aux effets que peuvent

induire ces flux de calcium physiologiques sur l'écoulement du fluide interstitiel et sur la contrainte de cisaillement correspondante. Pour cela, la vitesse d'écoulement et la contrainte de cisaillement ont été calculées pour différents gradients physiologiques de calcium, les gradients de pression, de potentiel électrique et de sodium étant fixés à leurs valeurs physiologiques (cf. TABLES 2.1 et 4.1). Les FIGURES 4.7–4.8 (vitesses) et 4.9 (cisaillement) et la TABLE 4.4 résument les résultats de cette analyse.

Conséquences sur la vitesse d'écoulement dans le voisinage de la membrane ostéocytaire Une variation du gradient de calcium n'affecte pas de manière significative le profil de la vitesse totale d'écoulement du fluide dans le pore canaliculaire (FIGURE 4.7).

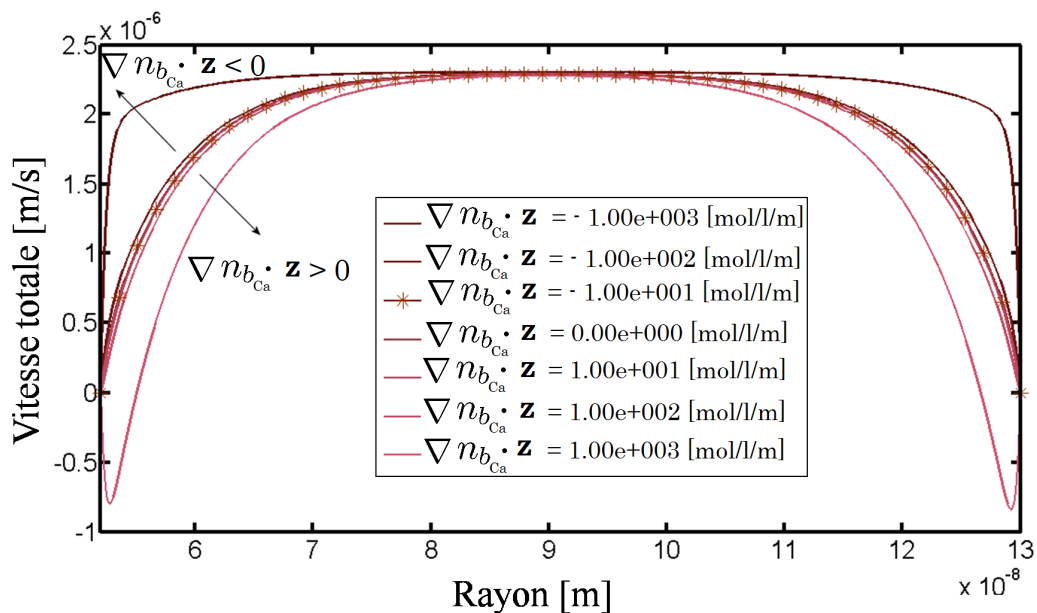


FIGURE 4.7 – Influence de la variation du gradient de calcium sur l'écoulement du fluide interstitiel dans le pore canaliculaire. Pour différents gradients physiologiques de calcium, variant de -1000 mol/l/m à $+1000$ mol/l/m, le profil de la vitesse totale a été calculé. Les paramètres ainsi que les gradients de pression, de potentiel électrique et de sodium ont été fixés à leurs valeurs physiologiques (cf. TABLES 2.1 et 4.1).

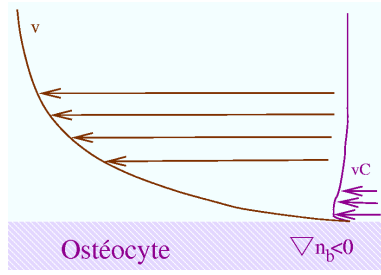
Pour de forts gradients de calcium ($\nabla n_{b_{Ca}} \cdot \mathbf{z} = -1000$ mol/l/m), la contribution osmotique par rapport à la vitesse totale moyennée sur le canalicule devient clairement visible, même si la conduction hydraulique reste le phénomène majeur, avec une contribution d'au moins 85% du flux total (cf. TABLE 4.4).

$\nabla n_{b_{Ca}} \cdot \mathbf{z}$ [mol/l.m]	V_C [m/s]	V [m/s]	V_P [%]	V_C [%]	V_E [%]	τ_C [Pa]	τ [Pa]	τ_P [%]	τ_C [%]	τ_E [%]
-1000	2.79×10^{-7}	2.21×10^{-6}	85.2	12.7	2.2	2.02	2.4272	9.2	83.1	7.7
-100	2.79×10^{-8}	1.96×10^{-6}	96.1	1.4	2.5	2.02×10^{-1}	0.6111	36.6	33.0	30.4
-10	2.80×10^{-9}	1.93×10^{-6}	97.4	0.1	2.5	2.02×10^{-2}	0.4295	52.0	4.7	43.3
-1	2.86×10^{-10}	1.93×10^{-6}	97.5	0.0	2.5	2.10×10^{-3}	0.4114	54.3	0.5	45.2
-0.1	3.47×10^{-11}	1.93×10^{-6}	97.5	0.0	2.5	2.49×10^{-4}	0.4095	54.5	0.1	45.4
0	6.74×10^{-12}	1.93×10^{-6}	97.5	0.0	2.5	4.76×10^{-5}	0.4093	54.6	0.0	45.4

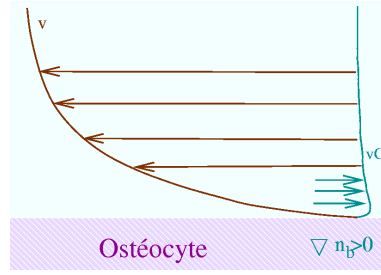
TABLE 4.4 – **Vitesses moyennées et contraintes de cisaillement ressenties par la membrane ostéocytaire pour différents gradients de calcium** $\nabla n_{b_{Ca}} \cdot \mathbf{z}$. Les gradients de pression, de potentiel électrique et de sodium sont fixés à leurs valeurs physiologiques (cf. TABLES 2.1 et 4.1). Le gradient de calcium physiologique est $\nabla n_{b_{Ca}} \cdot \mathbf{z} = -10$ mol/l.m [159]. Remarque : Les valeurs non nulles de V_C et τ_C pour $\nabla n_{b_{Ca}} \cdot \mathbf{z} = 0$ proviennent du gradient de sodium.

Comme la vitesse totale d'écoulement dans le pore semble peu sensible à cette variation chimique, ses effets sont étudiés au voisinage de la membrane ostéocytaire (FIGURE 4.8). Une déposition de calcium/phosphate aux parois du canalicule par les ostéocytes correspond à une perte d'espèces chimiques le long du canalicule et donc à une concentration calcique plus élevée à l'entrée du canalicule qu'à sa sortie, ce qui se traduit par un gradient de calcium négatif. Par conséquent, la vitesse d'écoulement osmotique du calcium est positive et de même sens que les vitesses d'écoulement hydraulique et électroosmotique (FIGURE 4.8, colonne de droite). À l'inverse, une dissolution de calcium/phosphate aux parois du canalicule par les ostéocytes correspond à une augmentation d'espèces chimiques le long du canalicule et donc à une concentration en calcium plus faible à l'entrée du canalicule qu'à sa sortie, ce qui se traduit par un gradient de calcium positif. De cette manière, la vitesse d'écoulement osmotique du calcium est négative et s'oppose aux vitesses hydraulique et électroosmotique (FIGURE 4.8, colonne de gauche). La contribution des effets chimiques sur la vitesse totale devient conséquente pour de forts gradients calciques (FIGURE 4.8(g) et (h)) et décroît avec la diminution du gradient de calcium. Par ailleurs, les gradients calciques, de même direction que les gradients de pression, du potentiel d'écoulement et du sodium, augmentent la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel. En revanche, les gradients de calcium de direction opposée freinent l'écoulement. Ainsi, le modèle suggère que les flux de calcium aux parois des canalicules peuvent altérer l'écoulement du fluide interstitiel.

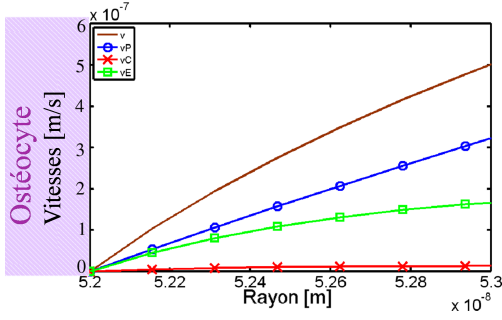
Impact sur la contrainte de cisaillement ressentie par les ostéocytes Devant la contribution non négligeable de l'osmose au voisinage de la membrane ostéocytaire, la contrainte de cisaillement



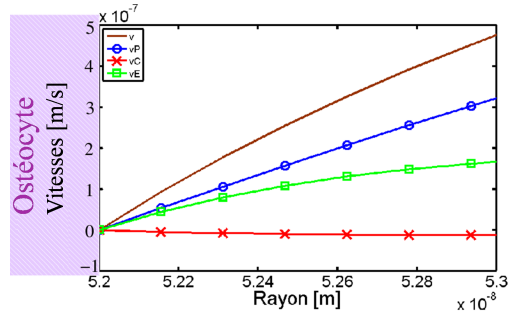
(a) Gradient de calcium de même direction que les gradients hydraulique et électrique



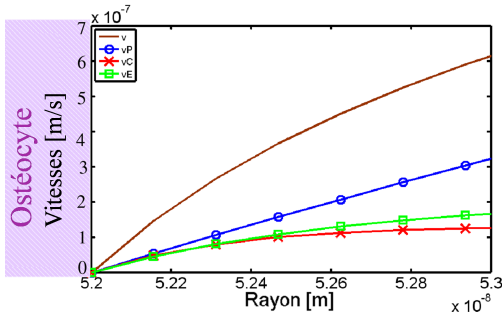
(b) Gradient de calcium de direction opposée aux gradients hydraulique et électrique



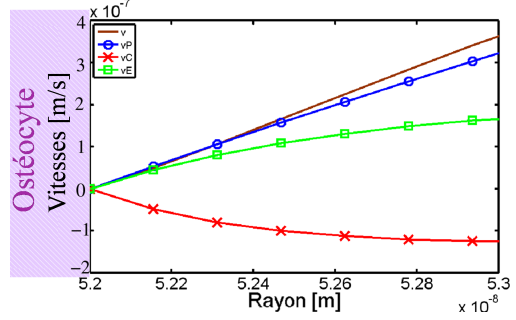
(c) $\nabla n_{bCa} \cdot z = -10 \text{ mol/l/m}$



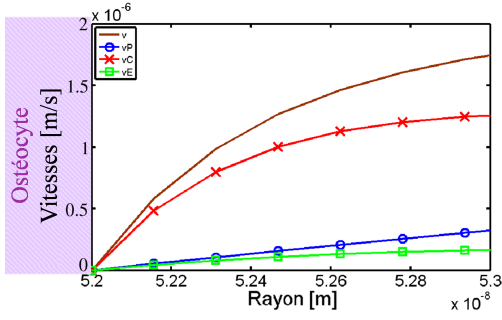
(d) $\nabla n_{bCa} \cdot z = 10 \text{ mol/l/m}$



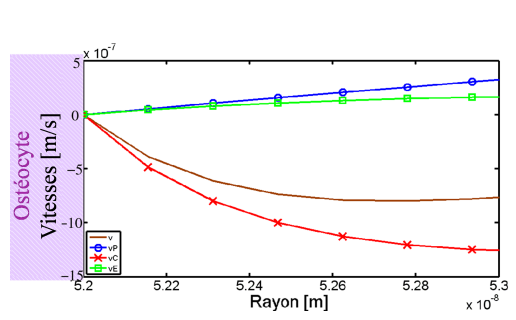
(e) $\nabla n_{bCa} \cdot z = -100 \text{ mol/l/m}$



(f) $\nabla n_{bCa} \cdot z = 100 \text{ mol/l/m}$



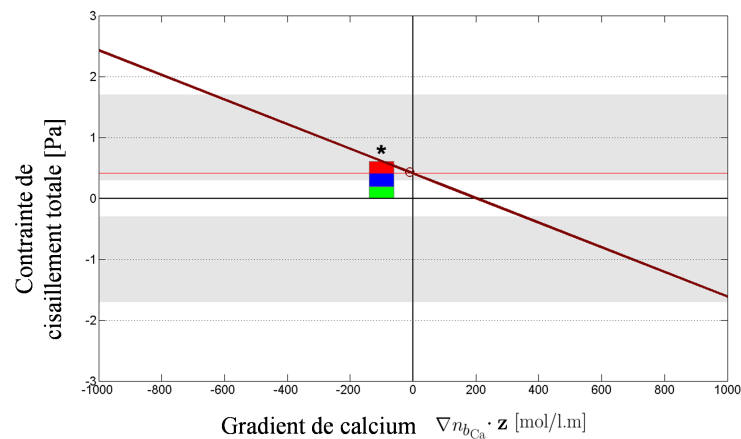
(g) $\nabla n_{bCa} \cdot z = -1000 \text{ mol/l/m}$



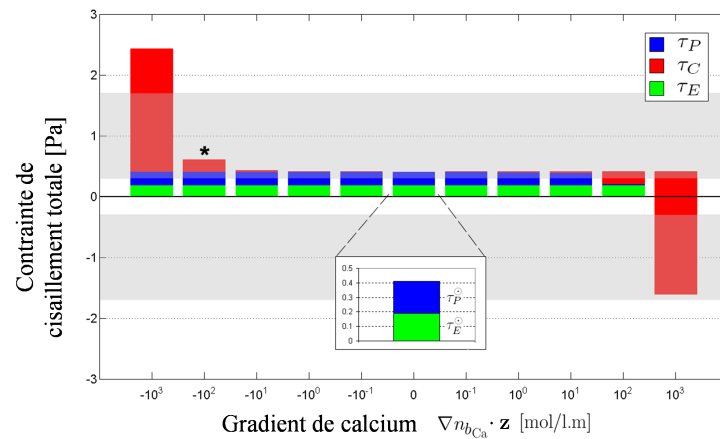
(h) $\nabla n_{bCa} \cdot z = 1000 \text{ mol/l/m}$

FIGURE 4.8 – Impact de la variation du gradient de calcium sur la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel canaliculaire au voisinage (1nm) de la membrane ostéocytaire. Pour différents gradients physiologiques de calcium, variant de -1000 mol/l/m à $+1000 \text{ mol/l/m}$, les profils des vitesses hydraulique (v_P en bleu), électrique (v_E en vert), chimique (v_C en rouge) et totale (v en brun) ont été calculés au voisinage (1 nm) de la dendrite ostéocytaire. Les gradients de pression, de potentiel électrique et de sodium ont été fixés à leurs valeurs physiologiques tout comme les autres paramètres (cf. TABLES 2.1 et 4.1). Pour chaque sous-figure, le canalicule est orienté du bas vers le haut. Un gradient de calcium négatif correspond à une déposition de calcium/phosphate aux parois du canalicule (colonne de gauche) alors qu'un gradient de calcium positif représente une dissolution de calcium/phosphate aux parois canaliculaires (colonne de droite).

induite par l'écoulement du fluide interstitiel et perçue par les ostéocytes est calculée pour différentes valeurs physiologiques du gradient de calcium à l'aide de l'équation (4.10). Les autres gradients et paramètres sont fixés à leurs valeurs physiologiques (valeurs des TABLES 2.1 et 4.1). La FIGURE 4.9(a) montre la contrainte de cisaillement totale (τ , ligne brune) en fonction du gradient de calcium. Les contributions hydraulique (τ_P , barre bleue), électrique (τ_E , barre verte) et chimique (τ_C , barre rouge) par rapport à la contrainte de cisaillement totale sont présentées en FIGURE 4.9(b).



(a) Contrainte de cisaillement totale en fonction du gradient de calcium



(b) Contribution des contraintes de cisaillement pour différents gradients de calcium

FIGURE 4.9 – Contrainte de cisaillement totale ressentie par l'ostéocyte en fonction du gradient de calcium. Pour chaque valeur du gradient calcique, la vitesse totale d'écoulement du fluide interstitiel au voisinage de la membrane ostéocyttaire est calculée et la contrainte de cisaillement correspondante est donnée par l'équation (4.10). Les valeurs des autres paramètres sont physiologiques (TABLES 2.1 et 4.1). (a) Contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocyttaire (τ , ligne brune); le cercle indique la valeur physiologique de τ calculée pour $\nabla n_{b_{Ca}} \cdot z = -10$ mol/l.m; (b) Contributions des composantes hydraulique (τ_P , barre bleue), électroosmotique (τ_E , barre verte) et osmotique (τ_C , barre rouge) par rapport à la contrainte de cisaillement totale (τ); le zoom affiché pour $\nabla n_{b_{Ca}} \cdot z = 0$ mol/l.m ($\tau_C \sim 0$) montre les valeurs physiologiques de τ_P et τ_E . Les étoiles sur FIGURES 4.9(a) et 4.9(b) représentent le même point. Les bandes grisées sont des plages de valeurs de la contrainte de cisaillement pour lesquelles des réponses ostéocyttaires ont été observées expérimentalement [21].

Les contraintes de cisaillement τ_P et τ_E ne varient pas et gardent leurs valeurs physiologiques (cf. TABLE 4.2 et zoom FIGURE 4.9(b)). Cependant, τ_P et τ_E augmentent la valeur de la contrainte totale de cisaillement de quelques dixièmes de pascals (ligne rouge FIGURE 4.9(a) et zoom FIGURE 4.9(b)). La contribution du gradient de sodium est également présente mais négligeable. En effet, même avec un zoom de la zone où le gradient de calcium est nul, la contribution osmotique du sodium est invisible (zoom FIGURE 4.9(b)). La contrainte de cisaillement τ_C , quant à elle, varie avec le gradient de calcium. Un gradient calcique négatif augmente la contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire, contrairement à un gradient calcique positif qui la diminue. De plus, les contraintes de cisaillement induites par des gradients de calcium physiologiques et ressenties par la membrane ostéocytaire (valeurs de τ , FIGURE 4.9(a)) sont du même ordre de grandeur que celles induites par des gradients de pression physiologiques (valeurs de τ , FIGURE 4.6(a)). Comme les ostéocytes seraient sensibles à une contrainte de cisaillement variant de quelques dixièmes de pascals à quelques pascals [21] (bandes grisées sur les FIGURES 4.6 et 4.9), ces résultats montrent que des flux de calcium physiologiques peuvent affecter l'écoulement du fluide interstitiel et donc la réponse ostéocytaire. En effet, la contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire dépend des interactions entre les phénomènes hydro-électro-chimiques. Selon leur direction, les flux de calcium peuvent accélérer ou freiner l'écoulement du fluide interstitiel et donc augmenter ou diminuer les contraintes de cisaillement hydraulique et électroosmotique. Par conséquent, si τ_P est trop petit pour induire une réponse ostéocytaire, un flux de calcium de même direction peut augmenter la contrainte de cisaillement totale jusqu'à des valeurs déclenchant une réponse ostéocytaire. À l'inverse, si τ_P est suffisamment élevé pour déclencher une réponse ostéocytaire, un flux de calcium de direction opposée peut diminuer la contrainte de cisaillement totale jusqu'à des valeurs pour lesquelles les ostéocytes sont insensibles.

4.2.3 Conclusion théorique

Les cellules osseuses mécanosensibles (ostéocytes) réagissent à de nombreux stimuli mécaniques, y compris à la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel. De plus, les ostéocytes semblent jouer un rôle dans la régulation de la concentration calcique, en déposant/dissolvant le calcium aux parois canaliculaires. L'importance biologique du calcium et

des autres espèces chimiques présentes dans le fluide interstitiel sont bien connues. Les effets biochimiques de ces espèces chimiques dans la régulation de l'activité ostéocytaire ont été largement étudiés contrairement aux effets mécaniques induits par les flux chimiques. Cette partie cherche donc à comprendre les *effets mécaniques* des flux de calcium sur la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel et régulant l'activité ostéocytaire. Pour cela, le modèle développé dans le chapitre 2 a été appliqué à une solution électrolytique contenant des ions monovalents (sodium et chlorure) et bivalents (calcium et phosphate). Les vitesses d'écoulement du fluide interstitiel et les contraintes de cisaillement correspondantes ont ensuite été calculées pour différents gradients de calcium afin de voir si elles pouvaient être affectées par des gradients chimiques dus aux mouvements directionnels du calcium de ou vers la matrice osseuse. Il en ressort que l'écoulement du fluide interstitiel est principalement régi par la conduction hydraulique au centre du pore, mais qu'aux interfaces fluide/solide (paroi du canalicule et membrane ostéocytaire) la situation change et les contributions des effets électroosmotique et osmotique deviennent visibles. En se focalisant plus particulièrement sur la stimulation mécanique de l'ostéocyte, il apparaît que la contrainte de cisaillement induite par l'écoulement du fluide interstitiel et ressentie par la membrane ostéocytaire est affectée par des gradients de calcium physiologiques caractéristiques des flux de calcium survenant lors de la régulation de l'homéostasie du calcium. L'ordre de grandeur de la contrainte de cisaillement induite par une variation du gradient de calcium est identique à celui obtenu pour une variation du gradient de pression. Ainsi, les gradients de calcium peuvent augmenter ou diminuer la contrainte de cisaillement ressentie par la membrane ostéocytaire de manière significative.

Ces résultats sont obtenus avec des gradients de pression et de calcium stationnaires, c'est-à-dire gardant toujours une même direction. Or les gradients biologiques ne sont pas stationnaires. En fait, les gradients de pression sont principalement dus aux activités physiques et changent de direction à chaque seconde. Par conséquent, le fluide interstitiel s'écoule de manière oscillatoire dans le réseau lacuno-canaliculaire, allant de l'avant vers l'arrière et *vice versa*, suivant ainsi le rythme des gradients de pression. De plus, les écoulements électroosmotique et osmotique contribuent également à l'écoulement total du fluide interstitiel. En effet, si leurs vitesses d'écoulement V_E et V_C semblent négligeables par rapport à V_P pour le transport du fluide interstitiel (TABLES 4.3 et 4.4), leurs contributions τ_E et τ_C à la contrainte de cisaillement totale ressentie par la dendrite ostéocy-

taire sont manifestes. En s'intéressant plus particulièrement au calcium, de forts gradients induits par l'activité de remodelage, la déposition ou la dissolution de calcium aux parois canaliculaires se produisent dans une échelle de temps caractéristique de l'activité de remodelage, à savoir de l'ordre des semaines (10^6 secondes). De plus, les besoins en calcium du plasma sanguin peuvent également induire des flux de calcium beaucoup plus rapides puisque de l'ordre de 10^3 secondes [184, 159]. Mais, en comparaison avec les gradients de pression, ces flux sont plus lents et l'hypothèse de flux de calcium stationnaires reste raisonnable quand l'échelle du temps caractéristique est celle des gradients de pression. L'écoulement du fluide interstitiel au sein d'un canalicule serait donc plutôt régi par des flux de calcium stationnaires et une conduction hydraulique oscillatoire. La FIGURE 4.10 illustre un simple exemple des conséquences que peuvent avoir de tels phénomènes sur la contrainte de cisaillement totale.

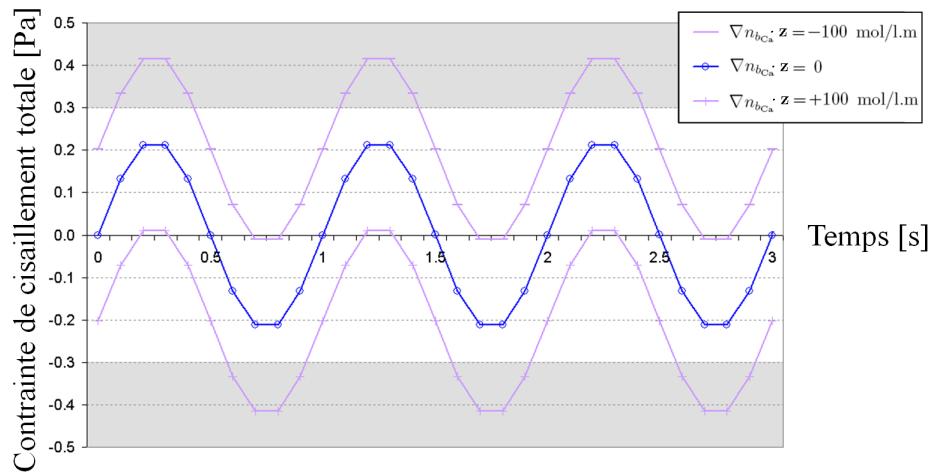


FIGURE 4.10 – **Écoulement oscillatoire du fluide interstitiel.** La contrainte de cisaillement totale ressentie par la membrane ostéocytaire est affectée par un flux de calcium stationnaire élevé ($\nabla n_{bCa} \cdot \mathbf{z} = \pm 100$ mol/l.m, cette valeur est dix fois la valeur physiologique mesurée par Marenzana et al. [159]) et un gradient de pression oscillatoire (d'amplitude le gradient physiologique donné par Anderson et al. [10] : $\nabla p_b^\odot \cdot \mathbf{z} = 3.0 \times 10^7$).

Par souci de simplicité, les gradients électrique et de sodium sont supposés nuls : $\nabla n_{bNa} \cdot \mathbf{z} = 0$ et $\nabla \bar{\psi}_b \cdot \mathbf{z} = 0$. La courbe bleue correspond à la contrainte de cisaillement totale induite par un gradient de pression physiologique oscillatoire ($\nabla n_{bCa} \cdot \mathbf{z} = 0$, $\nabla p_b(t) \cdot \mathbf{z} = \nabla p_b^\odot \cdot \mathbf{z} \sin(2\pi t/t_p)$ Pa/m, $t_p = 1$ s est la période des oscillations du gradient de pression). Les courbes violettes représentent la contrainte de cisaillement totale induite par l'ajout d'un flux osmotique de calcium stationnaire 10 fois plus grand que le flux physiologique ($\nabla n_{bCa} \cdot \mathbf{z} = \mp 100$ mol/l.m). Les plages de valeurs de la contrainte de cisaillement totale induisant des réponses ostéocytaires [21] sont indiquées par les bandes grisées. Comme dans les premiers résultats, de forts flux de calcium altèrent clairement la

contrainte de cisaillement ressentie la membrane ostéocytaire et peuvent donc affecter la sensibilité des ostéocytes. Cependant, en présence d'un gradient de pression oscillatoire, les flux de calcium ont, cette fois-ci, le même impact quel que soient leurs directions. Ceci suggère que pour un même exercice physique, les personnes dans un état positif d'homéostasie calcique (par exemple, lors de la formation/minéralisation de la matrice osseuse) ou négatif (par exemple, en cas d'ostéopénie, dans une phase de perte de la masse osseuse) auront une stimulation mécanique différente de celle d'une personne dans un état neutre d'homéostasie calcique.

Ainsi, les flux de calcium induits par une déposition/dissolution de calcium aux parois canaliculaires semblent pouvoir moduler les réponses ostéocytaires en présence d'écoulements hydrauliques unidirectionnels (circulation sanguine) ou oscillatoires (activités physiques).

Comme pour la plupart des modèles, quelques simplifications sur la géométrie du canalicule et les propriétés physiques du fluide ainsi que des hypothèses ont été effectuées pour obtenir ces résultats. Les incertitudes sur l'environnement complexe *in vivo* des ostéocytes peuvent remettre en cause ces choix, en particulier pour les gradients hydraulique, électrique et chimique dont les vraies valeurs *in vivo* manquent. À ma connaissance, aucune mesure directe n'existe et les données disponibles se réfèrent souvent à des modèles simplifiés permettant une interprétation de quelques quantités mesurables *in vivo*. Dans cette étude, les données issues de la littérature ont été utilisées dans le modèle. Ceci a été fait avec quelques hypothèses qui peuvent affecter quantitativement les résultats. Par exemple, il a été montré que la géométrie réelle du canalicule peut manifestement changer le transport [9] et la diffusion [144] dans le canalicule. Ainsi, les connaissances actuelles du fonctionnement *in vivo* du système lacuno-caliculaire de l'os cortical ne permettent pas au modèle de fournir des conclusions quantitatives sur l'impact des interactions des gradients chimique et hydraulique sur la réponse ostéocytaire. Malgré ces limites, cette étude mathématique souligne l'importance des recherches expérimentales pour la recherche théorique et que l'homéostasie calcique peut affecter la réponse mécanique ostéocytaire. Or, à ma connaissance, les études donnant des plages de valeurs de la contrainte de cisaillement qui induit ces réponses ostéocytaires sont peu nombreuses [62, 21]. Le but de la section suivante est donc d'essayer d'en déterminer une expérimentalement.

4.3 Expérience : impact d'un écoulement microscopique sur des cellules osseuses

Les ostéocytes sont sensibles aux contraintes de cisaillement induites par l'écoulement du fluide interstitiel au sein du réseau lacuno-canaliculaire [19, 20, 21, 86, 199]. Pour une certaine plage de valeur de ces contraintes de cisaillement, les cellules mécanosensibles de l'os cortical libèrent les signaux biochimiques déclenchant le processus du remodelage osseux [44, 32, 33, 99, 190, 35]. Cette section tente de déterminer cette plage de valeur. Pour y parvenir, des cellules osseuses sont soumises à un écoulement à l'échelle microscopique et leur réponse cellulaire, se traduisant par une augmentation de leur concentration en calcium intracellulaire, est examinée. Ces expériences ont été effectuées lors de mon séjour de 4 mois dans le laboratoire du Professeur S. V. Komarova de l'Université McGill, dans le cadre d'une collaboration scientifique.

4.3.1 Dispositif expérimental

Les expériences sont réalisées à l'aide d'un appareil expérimental appelé BioFluxTM. Le BioFluxTM permet l'écoulement de fluides dans des canaux de tailles microscopiques (350 μm de longueur pour 70 μm de rayon) pour une valeur donnée de la contrainte de cisaillement due au mouvement du fluide [82]. Il comprend un logiciel, permettant le suivi et le contrôle des conditions expérimentales, un régulateur, créant l'écoulement du fluide dans les micro-canaux, et une plaque multi-puits comportant les micro-canaux (FIGURE 4.11). Pour créer un écoulement, l'utilisateur remplit de fluide les puits d'entrée de la plaque multi-puits (FIGURE 4.11 (b)) qu'il ferme avec son couvercle hermétique et place sur le microscope (FIGURE 4.11 (c)). Ensuite, il sélectionne, sur l'interface du logiciel, les puits d'entrée (colonnes 1, 2, 4 ou 5) à partir desquels il veut que le fluide s'écoule et entre une contrainte de cisaillement comprise entre 0 et 2 Pa (FIGURE 4.11 (d)). Suite à l'action faite avec le logiciel, le régulateur (FIGURE 4.11 (e)), qui gère l'intensité de la contrainte de cisaillement, la température ainsi que la direction du mouvement du fluide, crée une pression d'air. Cette pression est distribuée sur la colonne de puits concordant avec les puits d'entrée de la plaque multi-puits. Lorsque cette pression d'air arrive dans les puits, le fluide contenu s'écoule dans les micro-canaux situés au fond des puits (FIGURE 4.11 (a, f)) et ressort dans les puits de sortie correspondant (colonne 3 ou 6, FIGURE 4.11 (d)).

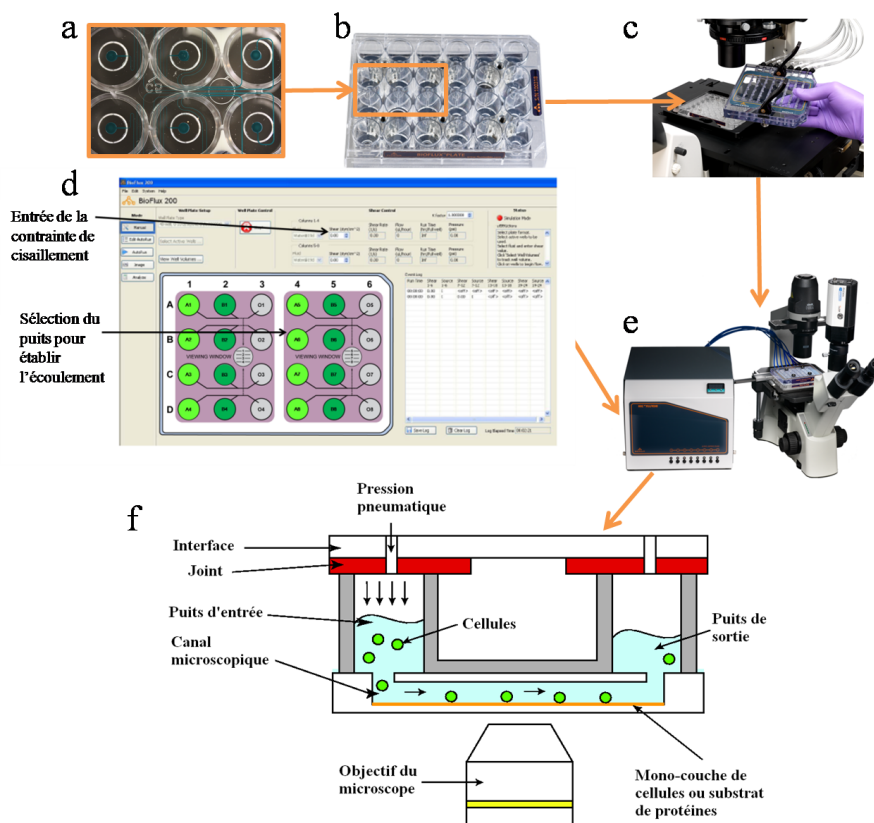


FIGURE 4.11 – **Dispositif expérimental du BioFlux™** . (a) Micro-canaux présents au fond de la plaque multi-puits. Ils contiennent les cellules et le fluide s’y écoule. (b) Plaque multi-puits du BioFlux™ comportant 24 puits. (c) Plaque multi-puits et son couvercle hermétique. (d) Interface du logiciel du BioFlux™ . (e) Régulateur du BioFlux™ (gauche) et microscope (droite). (f) écoulement du fluide dans les micro-canaux. (Source iconographique : Fluxion-Biosciences [82].)

4.3.2 Culture cellulaire

Pour déterminer une plage de valeurs de la contrainte de cisaillement dans laquelle les ostéocytes déclenchent le processus du remodelage osseux, l’idéal serait de placer des ostéocytes dans les micro-canaux et de les soumettre à différents écoulements de fluide. Or, les ostéocytes sont enfouis dans la matrice osseuse. Il n’est donc pas facile de les extraire, ni de les cultiver [168, 215]. En revanche, durant le processus de remodelage du tissu osseux, lors de la phase de reconstruction de la matrice osseuse, certains ostéoblastes restent piégés puis se différencient en ostéocytes [44, 203]. Même si les ostéocytes et ostéoblastes réagissent différemment aux contraintes de cisaillement [21, 128, 33, 99, 86, 35], pour des raisons de simplicité, l’expérience a été faite avec des ostéoblastes plus faciles d’accès et qui présentent tout de même des caractéristiques proches de celles des ostéocytes jeunes [22].

Pose d'un substrat de collagène dans un environnement aseptisé Pour soumettre les ostéoblastes aux différentes contraintes de cisaillement, il faut d'abord introduire un substrat au fond des micro-canaux pour que les cellules y adhèrent et puissent s'y développer. Pour ce faire, 100 μ l de solution de collagène de type I, issu d'une queue de rat, est dilué dans un Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium (DMEM, milieu contenant des acides aminés, des sels, du glucose et des vitamines). Le mélange est ensuite introduit dans les puits de sortie de la plaque multi-puits. Une contrainte de cisaillement de 0.4 Pa est alors appliquée, pour pousser le fluide vers les puits d'entrée. Puis, la plaque multi-puits est laissée au repos pendant 1h à température ambiante. Après ce repos, les canaux, à présent tapissés de collagène, sont nettoyés à l'aide un sérum physiologique s'écoulant durant 15 minutes avec une contrainte de cisaillement de 0.5 Pa. Une plaque multi-puits du BioFlux™ recouverte de collagène est donc disponible.

Culture cellulaire dans un environnement aseptisé Pour obtenir des ostéoblastes, la protéine morphogénétique osseuse (ou Bone Morphogenic Protein (BMP) : protéine pouvant induire la formation d'os ou de cartilage) est injectée dans des myoblastes (cellules souches C2C12 responsables de la formation des muscles squelettiques) de souris. Grâce à cette opération, les myoblastes se différencient en ostéoblastes [90]. Puis, pour détacher les cellules de leur support, l'enzyme trypsine, qui digère les protéines permettant l'adhésion des cellules sur leur support, est injectée : c'est la trypsination. De cette manière, une suspension d'ostéoblastes d'une densité de 1 à 10 millions de cellules/ml est obtenue. Par suite, cette solution est introduite dans les puits de sortie de la plaque multi-puits du BioFlux™ et est soumise à une contrainte de cisaillement de 0.2 Pa pendant 5 secondes. La plaque multi-puits est ensuite placée dans un incubateur de CO₂ durant 1 heure. A l'issu de l'incubation, les micro-canaux sont à nouveau nettoyés à l'aide d'un DMEM placé en écoulement pour une durée 15 minutes avec une contrainte de cisaillement de 0.5 Pa. Les cellules maintenant présentes dans les micro-canaux sont cultivées pendant 3 jours.

Chargement des cellules en Fura-2AM Le Fura-2AM est un colorant permettant de mesurer les concentrations en calcium libre intracellulaire par fluorescence. Le but de cette étape est donc d'imprégner les cellules de ce colorant. Pour cela, 3 μ l de Fura-2AM sont ajoutés à 2ml de DMEM et 20ml de HEPES (solution tampon utilisée en biochimie pour la culture cellulaire ; son nom

chimique est acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique). La solution obtenue est insérée dans les puits et soumise à une contrainte de cisaillement de 0.5 Pa pendant 2 minutes. La plaque multi-puits est ensuite mise dans un incubateur de CO₂ durant 30 à 40 minutes. Enfin, les cellules sont nettoyées avec un écoulement de DMEM pour évacuer tout Fura-2AM extracellulaire des microcanaux.

Écoulement d'une solution tampon au sein des micro-canaux Une solution tampon physiologique constituée de 130 mmol/l de chlorure de sodium (NaCl), 5 mmol/l de chlorure de potassium (KCl), 10 mmol/l de glucose, 1 mmol/l de chlorure de magnésium (MgCl₂), 20 mmol/l de HEPES, 1 mmol/l de chlorure de calcium (CaCl₂) et d'un pH de 7.4 est introduite dans les puits d'entrée.

4.3.3 Résultats

Après 3 jours de culture, les ostéoblastes sont filmés pendant 1 minute à l'aide de la caméra intégrée du microscope. Pendant les 10 premières secondes, aucun écoulement n'est effectué (contrainte de cisaillement due à l'écoulement du fluide nulle). Puis, un écoulement correspondant à une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa est déclenché et arrêté 20 secondes plus tard. Enfin, les ostéoblastes sont filmés durant encore 30 secondes. Le film récupéré est en noir et blanc. Pour bien visualiser les variations de concentrations en calcium intracellulaire dans les ostéoblastes, un post-traitement est nécessaire. Il est effectué avec un logiciel fourni avec le microscope, reliant les niveaux de gris donnés par le Fura-2AM et la concentration en calcium intracellulaire. La FIGURE 4.12 montre des photos du film, après post-traitement, à des instants significatifs. La variation de la concentration en calcium intracellulaire des ostéoblastes correspond à une variation de couleurs : la couleur bleue représente une faible concentration de calcium intracellulaire dans les ostéoblastes, tandis que la couleur rouge correspond à une forte concentration. Les cellules semblent répondre à l'écoulement à partir de 35 secondes et ce jusqu'à au moins 45 secondes (FIGURES 4.12(d) et 4.12(e)). Cette tendance est plus visible pour les cellules entourées d'un cercle vert et bleu (cellules 3 et 4 respectivement) qui présente de légères nuances de rouge/orangé. Il est intéressant de remarquer que la cellule entourée d'un cercle rouge (cellule 1) possède une zone très rouge sur toutes les images de la FIGURE 4.12, indiquant une très forte concentration en calcium. Cette zone peut représenter les vésicules de stockage de calcium présentes dans les cellules.

Le logiciel de post-traitement calcule également la concentration en calcium intracellulaire en fonction du temps et trace les courbes. Les courbes obtenues sont calibrées dans Excel. Pour plus de visibilité, elles sont ensuite débruitées avec la fonction *smooth* de Matlab[®] basée sur un filtre à moyenne glissante sur 5 points. Les cellules dont la concentration en calcium intracellulaire a été calculée sont encerclées sur la FIGURE 4.12. La FIGURE 4.13 montre les courbes, après calibrage et débruitage. Les couleurs et numéros des courbes correspondent aux couleurs des cercles et numéros de la FIGURE 4.12. 'ON' décrit le début de l'écoulement et 'OFF' son arrêt. Les cellules 2, 3 et 4 réagissent légèrement à l'écoulement du fluide. Leurs réponses apparaissent autour de 20 secondes (cellule 2) et 30 secondes (cellules 3 et 4). Si la concentration en calcium intracellulaire de la cellule 2 augmente d'environ 50%, celle des cellules 3 et 4 est doublée. À l'inverse, la cellule 1 semble complètement insensible à l'écoulement du fluide. Cette absence de réponse cellulaire peut être due à la présence de la zone de forte concentration calcique au sein de la cellule. En effet, avant le déclenchement de l'écoulement du fluide (0 – 10 secondes, FIGURE 4.13), les concentrations intracellulaires calciques des autres cellules sont en deçà de la concentration intracellulaire de calcium de la cellule 1. De plus, lorsque les cellules 2, 3 et 4 répondent, leurs concentrations se situent à peine au-dessus (voire même en dessous pour la cellule 2) de la concentration de la cellule 1. Ainsi, la zone de forte concentration calcique au sein de la cellule 1 pourrait cacher les éventuelles variations de la concentration de calcium, laissant croire à une insensibilité de la cellule 1 à l'écoulement du fluide. Devant la faible intensité (voire l'absence pour la cellule 1) des réponses cellulaires, la même expérience a été renouvelée sur les mêmes ostéoblastes, après avoir laissé ces derniers, pendant 10 minutes, au repos (c'est-à-dire soumis à aucune contrainte). Cette fois-ci, les réponses sont plus évidentes. En effet, une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire est clairement observable pour toutes les cellules (FIGURE 4.14). Les cellules 3 et 4 répondent autour de 25 secondes tandis que les cellules 1 et 2 réagissent aux environs de 35 secondes (FIGURE 4.15). En guise de réponse, les cellules 1 et 2 doublent leurs concentrations en calcium intracellulaire tandis que les cellules 3 et 4 les multiplient par 7.

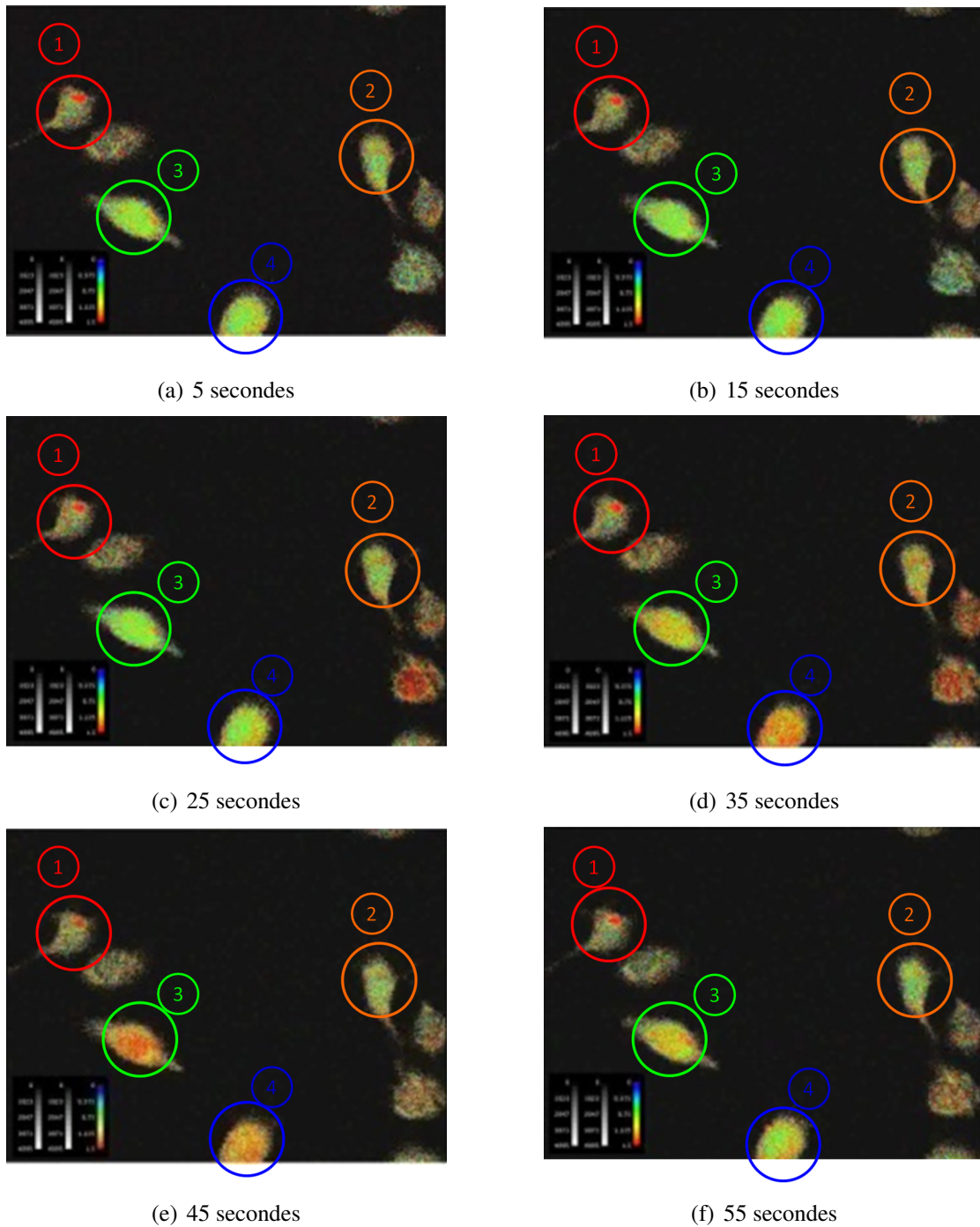


FIGURE 4.12 – Images obtenues à partir du microscope montrant les ostéoblastes présents dans les micro-canaux lorsqu'ils sont soumis à l'écoulement d'une solution tampon physiologique contenant du calcium. L'écoulement induit une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa. Les couleurs des cellules sont dues à la présence du Fura-2AM qui marque la présence de calcium. Plus la couleur est rouge/blanche, plus il y a de calcium. Plus la couleur est bleue/violette, moins il y a de calcium. L'écoulement a commencé à 10 secondes et s'est arrêté à 30 secondes. La variation, au cours du temps, de la concentration intracellulaire des cellules osseuses entourées d'un cercle de couleur a été calculée. Les couleurs des cercles correspondent aux couleurs des courbes présentées sur la FIGURE 4.13. Les réponses des cellules osseuses sont perceptibles sur les FIGURES 4.12(d) et 4.12(e), notamment pour les cellules 3 et 4 (entourées d'un cercle vert et bleu respectivement).

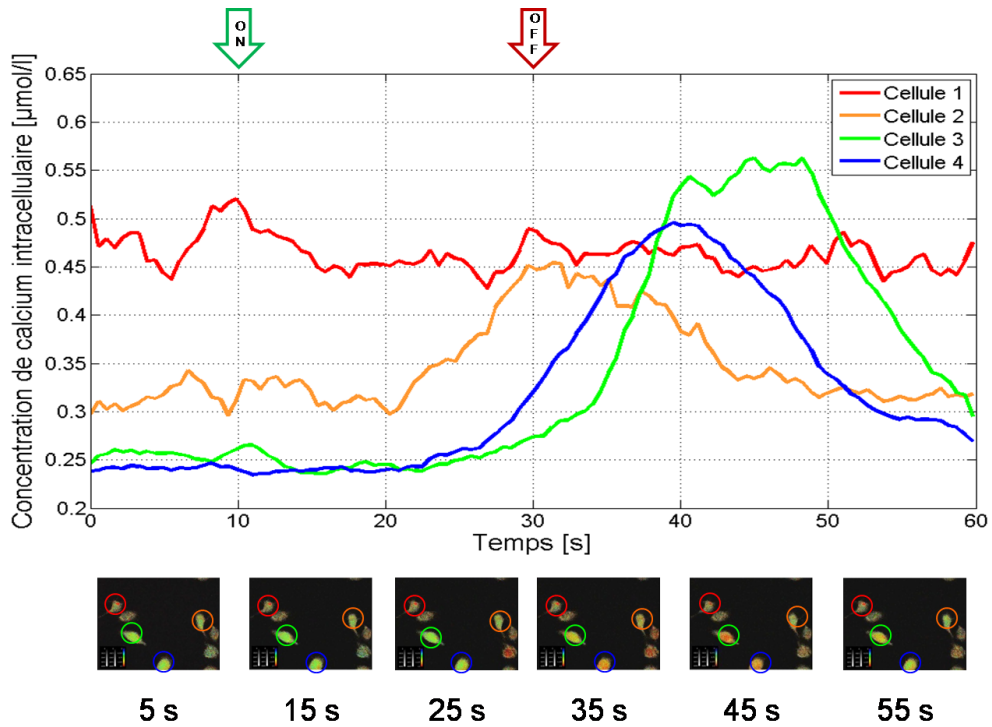


FIGURE 4.13 – Variations, au cours du temps, de la concentration en calcium intracellulaire des ostéoblastes soumis à un écoulement de fluide physiologique induisant une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa. 'ON' indique le début de l'écoulement et 'OFF' son arrêt. Les différentes courbes correspondent aux concentrations de calcium intracellulaire des cellules encadrées sur la FIGURE 4.12. Le code de couleur des courbes et des cercles est le même. Ces courbes sont obtenues après calibrage et débruitage (avec la fonction *smooth* de Matlab®) des courbes générées par le logiciel de traitement d'image fourni avec le microscope.

Remarque : Les réponses cellulaires (se traduisant par une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire) semblent apparaître lors de l'arrêt de l'écoulement ('OFF' sur les FIGURES 4.13 et 4.15). Si un décalage de temps deux fois inférieur est également présent dans l'étude de Adachi et al. [4], en général, les réponses cellulaires à des stimuli mécaniques ou chimiques sont plutôt instantanées [118, 7, 258, 104, 120]. Dans le cas présent, les retards observés pourraient provenir du délai existant entre le commencement de l'écoulement du fluide contenant le calcium et le moment où le calcium atteint les cellules osseuses. En effet, lorsque l'écoulement débute, le fluide suit un parcours sinueux dans les microcanaux avant d'atteindre les cellules (voir FIGURE 4.11(a)). Dans ce cas, un calcul grossier peut permettre d'avoir une idée de l'ordre de grandeur du temps de retard. Pour cela, posons Q , L et h le débit, la largeur et la hauteur du canal microscopique, respectivement. Soient Q_c , L_c et r_c le débit, la longueur et le rayon de la chambre contenant les cellules, respectivement. Enfin, soit τ la contrainte de cisaillement imposée. La TABLE 4.5 résume les valeurs de ces différentes quantités.

Quantité	Symbole	Valeur	Unité
Largeur du microcanal	L	$O(10^{-4})$	m
Hauteur du microcanal	h	$O(10^{-4})$	m
Longueur du parcours	L_c	$O(10^{-1})$	cm
Viscosité du fluide s'écoulant	μ	$O(10^{-3})$	Pa.s
Contrainte de cisaillement imposée	τ	10^{-1}	Pa.s

TABLE 4.5 – Ordres de grandeur des variables intervenant dans le calcul du temps de retard.

La conservation des débits implique : $Q = Q_c$. Or, un débit est une vitesse par unité de surface. Ainsi : $VS = V_c S_c$, où V , S , V_c et S_c sont les vitesses et surfaces du canal et de la chambre respectivement. La définition de la contrainte de cisaillement donne l'ordre de grandeur de la vitesse dans le canal :

$$\tau = \mu \frac{\partial V}{\partial r} \equiv \mu \frac{V}{h} \quad (4.21)$$

$$\Rightarrow V \equiv \tau \frac{h}{\mu}. \quad (4.22)$$

L'égalité des flux devient alors :

$$\begin{aligned} \tau \frac{h}{\mu} S &\equiv V_c S_c \\ \tau \frac{h}{\mu} L h &\equiv V_c \pi r_c^2 \\ \tau \frac{h}{\mu} L h &\equiv \frac{L_c}{t_c} \pi r_c^2, \end{aligned} \quad (4.23)$$

où t_c est le temps de retard. En supposant que le rayon de la chambre accueillant les cellules est du même ordre de grandeur que la hauteur du microcanal ($r_c \equiv h$) et d'après les données de la TABLE 4.5, il vient que le temps de retard est de l'ordre de :

$$\begin{aligned} t_c &\equiv \frac{L_c \mu \pi}{\tau L} \equiv O\left(\frac{10^{-1} \times 10^{-3} \times 10^0}{10^{-1} \times 10^{-4}}\right) \\ &\equiv 10s. \end{aligned} \quad (4.24)$$

Ainsi, ce calcul grossier indique qu'un temps de retard de l'ordre de la dizaine de secondes peut apparaître. Ceci renforce l'idée que les retards observés peuvent provenir du délai existant entre le commencement de l'écoulement du fluide contenant le calcium et le moment où le calcium atteint les cellules. Un calcul plus rigoureux effectué à l'aide des valeurs exactes des quantités de la TABLE 4.5 permettrait de confirmer tout cela.

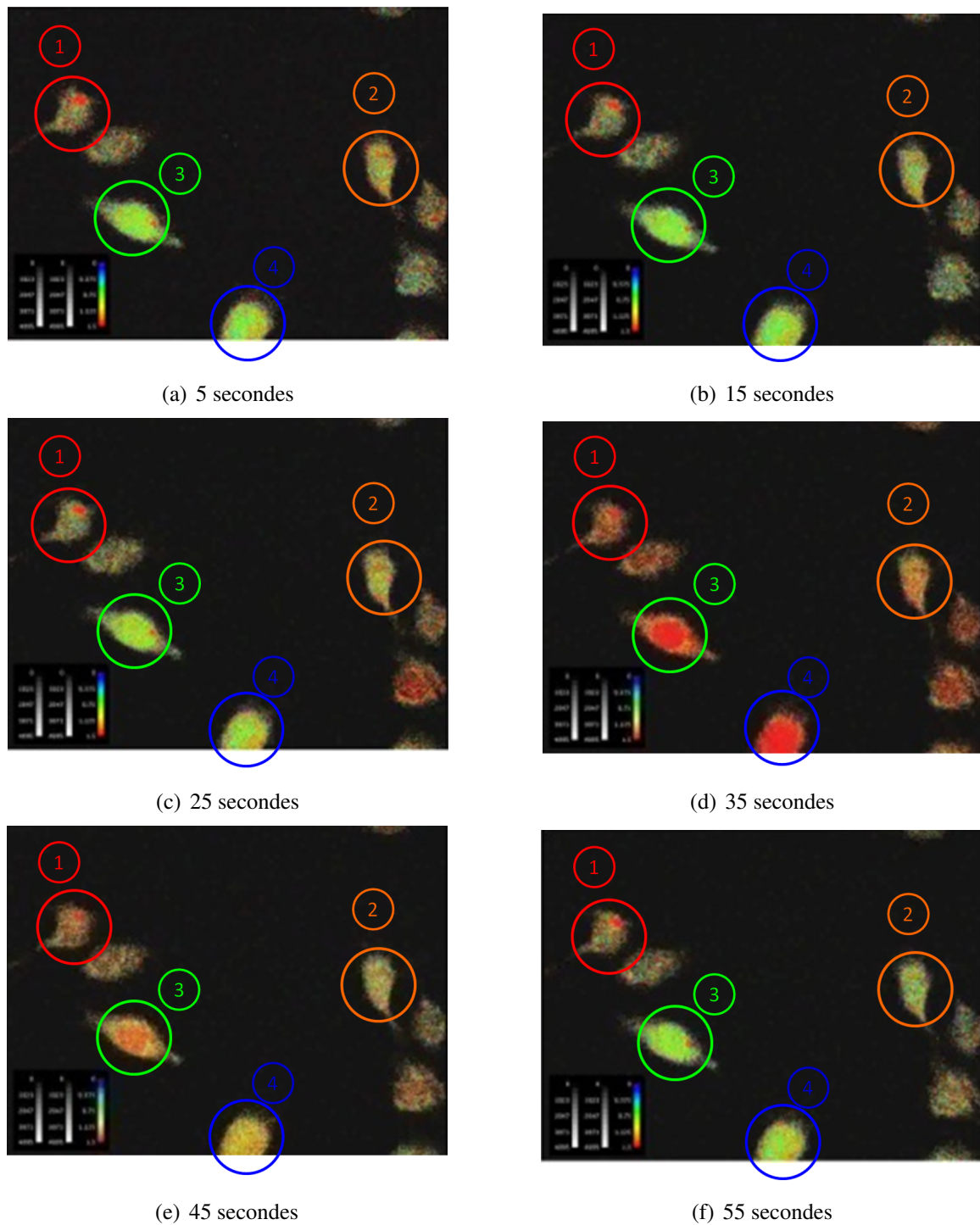


FIGURE 4.14 – Images obtenues à partir du microscope montrant les ostéoblastes présents dans les micro-canaux lorsqu'ils sont soumis à l'écoulement d'une solution tampon physiologique contenant du calcium. Cette expérience a été effectuée 10 minutes après la précédente. L'écoulement correspond à une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa. Les couleurs des cellules sont dues à la présence du Fura-2AM qui marque le calcium intracellulaire. Plus la couleur est rouge/blanche, plus il y a de calcium. Plus la couleur est bleue/violette, moins il y a de calcium. Le début de l'écoulement s'est fait à 10 secondes et son arrêt à 30 secondes. Les cellules osseuses dont la concentration intracellulaire a été calculée sont entourées d'un cercle de couleur. Les couleurs des cercles correspondent aux couleurs des courbes présentées sur la FIGURE 4.15.

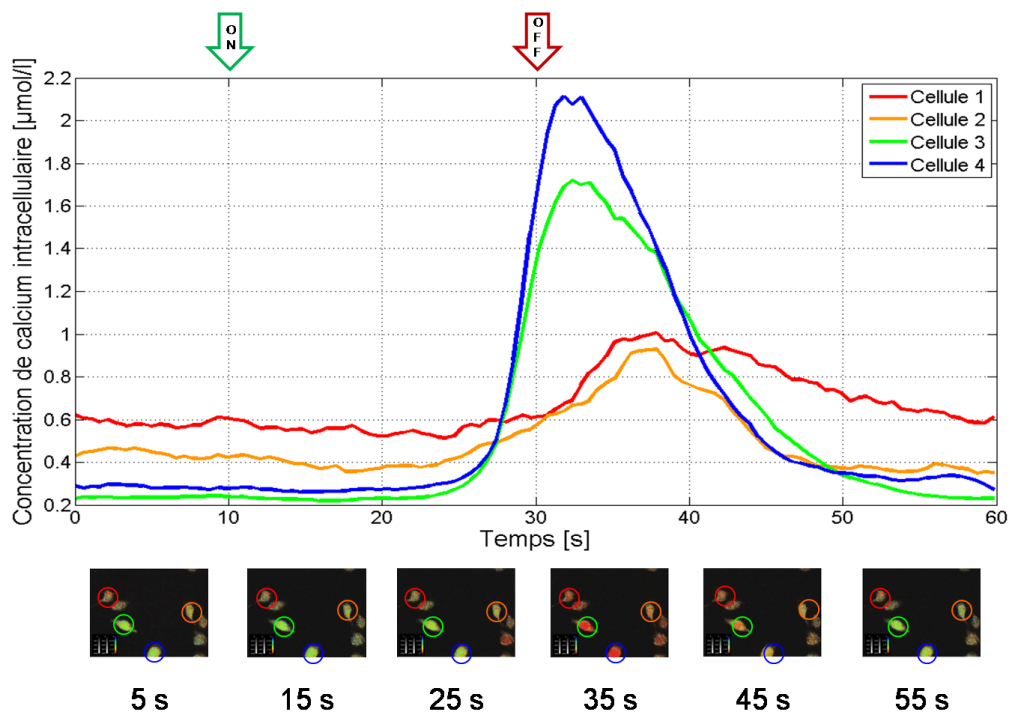


FIGURE 4.15 – Variations au cours du temps des concentrations en calcium intracellulaire des ostéoblastes soumis à un écoulement correspondant à une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa. Expérience réalisée après 10 minutes de repos (c'est-à-dire que les cellules n'ont été soumises à aucune contrainte durant 10 minutes). 'ON' correspond au début de l'écoulement et 'OFF' à son arrêt. Les différentes courbes représentent les concentrations en calcium intracellulaire des cellules encadrées sur la FIGURE 4.14. Le code de couleur des courbes et des cercles est le même. Ces courbes sont obtenues après calibrage et débruitage (avec la fonction *smooth* de Matlab®) des courbes générées par le logiciel de post-traitement fourni avec le microscope.

4.3.4 Conclusion expérimentale

Afin de déterminer une plage de valeur de la contrainte de cisaillement pour laquelle les cellules osseuses réagissent, des ostéoblastes ont été soumis à un écoulement de fluide physiologique généré par le BioFlux™. Les cellules ont réagi à l'écoulement en augmentant leur concentration en calcium intracellulaire. Les premières réponses cellulaires obtenues étaient de faible intensité (FIGURES 4.12 et 4.13), mais après un temps de repos de 10 minutes, des réponses plus nettes ont été observées (FIGURES 4.14 et 4.15). Ces réponses cellulaires ont été recueillies pour un écoulement induisant une contrainte de cisaillement de 0.1 Pa. Malheureusement, 0.1 Pa représente la contrainte de cisaillement minimale accessible par le logiciel du BioFlux™. Les ostéoblastes commencent donc à réagir pour des contraintes de cisaillement situées entre 0 et 0.1 Pa. Ainsi, une limite inférieure de contrainte de cisaillement induisant une réponse ostéoblastique n'a pas pu être déterminée. Pour déterminer une éventuelle limite supérieure, la même expérience a été effectuée sur d'autres ostéoblastes qui ont été cultivés pendant une semaine. Ces derniers n'ont pas montré de réponses cellulaires significatives, ni pour un écoulement de fluide induisant une contrainte de cisaillement de 1 Pa, ni pour une contrainte de cisaillement de 2 Pa, valeur maximale

proposée par le logiciel du BioFlux™ (résultats non présentés). Ceci peut être dû au fait que ces ostéoblastes soient restés plus longtemps en culture et ont donc eu plus de temps pour s'ancrer dans le substrat, ce qui pourrait les rendre moins sensibles à l'écoulement. Ainsi, aucune limite supérieure n'a pu être définie. La plage de valeur n'a donc pas pu être déterminée. Toutefois, ces expériences montrent l'importance des échanges chimiques existants entre les cellules et le fluide qui les entoure. À travers ces échanges chimiques, les expérimentateurs en apprennent davantage sur l'activité cellulaire. En effet, ils peuvent, par exemple, observer les réactions des cellules à des stimuli extérieurs en introduisant des marqueurs dans le milieu environnant, comme cela a été fait dans ces expériences. De plus, les échanges chimiques sont indispensables à l'activité cellulaire. Ils doivent donc être pris en compte dans le modèle. Ceci est réalisé dans la section suivante.

4.4 Échanges chimiques aux parois

L'ostéocyte est une entité vivante. Il a besoin de nutriments pour vivre, doit pouvoir éliminer ses déchets et communiquer avec ses voisins. Ceci se fait *via* des échanges ioniques entre la cellule osseuse mécanosensible et le fluide interstitiel. (Les expériences précédentes illustrent bien ce genre d'échanges.) Par ailleurs, des échanges chimiques existent également entre les parois canaliculaires et le fluide interstitiel [83, 159, 225]. Ainsi, dans cette partie, les échanges sont pris en compte dans le modèle.

4.4.1 Equations et valeurs des paramètres

La condition aux limites du transport des ions i , traduisant la perméabilité des parois, est donnée par l'équation (2.23). Dans cette équation, le coefficient Γ_i représente la concentration surfacique de l'ion i disponible pour les échanges chimiques. Or, la concentration en ion i ne varie pas au cours du temps dans le bulk, puisque ce dernier est à l'équilibre thermodynamique. Par conséquent, les ions disponibles pour les échanges chimiques sont les ions présents dans la double-couche électrique [151]. Ainsi, à l'aide de l'équation (2.32), Γ_i est défini par :

$$\Gamma_i = \int_{R_M}^{\infty} (n_i - n_{b_i}) dr = \int_{R_M}^{\infty} n_{b_i} \left(\exp(-Z_i \bar{\varphi}) - 1 \right) dr, \quad (4.25)$$

où ∞ représente le bulk. ($\infty \equiv 5 \times L_D$ d'après l'étude paramétrique (voir chapitre 3, FIGURE 3.3)). La quantité Γ_i est donc une fonction de la concentration de l'ion i dans le bulk (n_{b_i}) et du poten-

tiel électrique de double-couche réduit ($\bar{\varphi}$). Les parois canaliculaire et ostéocytaire étant chargées négativement, les ions disponibles pour l'adsorption aux surfaces sont les cations. Comme l'électrolyte considéré est composé de chlorure de sodium et de phosphate de calcium (NaCl et CaPO₄), les ions pouvant être adsorbés aux interfaces sont le sodium et le calcium, les échanges anioniques étant négligés. Or, les flux chimiques existant dans le tissu osseux peuvent créer des variations de concentration. (Un bon exemple est le remodelage osseux qui, au cours de son déroulement, libère du calcium dans le fluide interstitiel.) Pour évaluer alors l'importance de ces variations sur la quantité d'ions pouvant être adsorbés, Γ_{Na} et Γ_{Ca} sont calculés pour différentes concentrations en sodium $n_{b_{Na}}$ et en calcium $n_{b_{Ca}}$. Les valeurs des paramètres utilisées sont celles des TABLES 2.1 et 4.1. La plage de variation de $n_{b_{Na}}$ est celle définie dans le chapitre 3, TABLE 3.1. La concentration en calcium, quant à elle, peut varier de 1×10^{-3} mol/l (hypocalcémie) à 4×10^{-3} mol/l (hypercalcémie), la concentration physiologique étant 2×10^{-3} mol/l. De plus, lors du remodelage osseux les ostéoclastes libèrent $1.05 \pm 0.2 \times 10^{-3}$ mol/l de calcium [24]. Par conséquent, les différentes valeurs choisies pour $n_{b_{Ca}}$ sont comprises entre 0 mol/l et 6×10^{-3} mol/l. Par ailleurs, comme le potentiel électrique de double-couche joue également un rôle sur la quantité d'ions adsorbés aux parois (éq. (4.25)), Γ_{Na} et Γ_{Ca} sont calculés pour les différentes conditions aux limites de φ . Appliquées à un électrolyte composé de NaCl et CaPO₄, les conditions aux limites de Neumann (2.138), (2.140) et (2.141) deviennent respectivement :

$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = \frac{\bar{\zeta}}{L_D}, \quad (4.26)$$

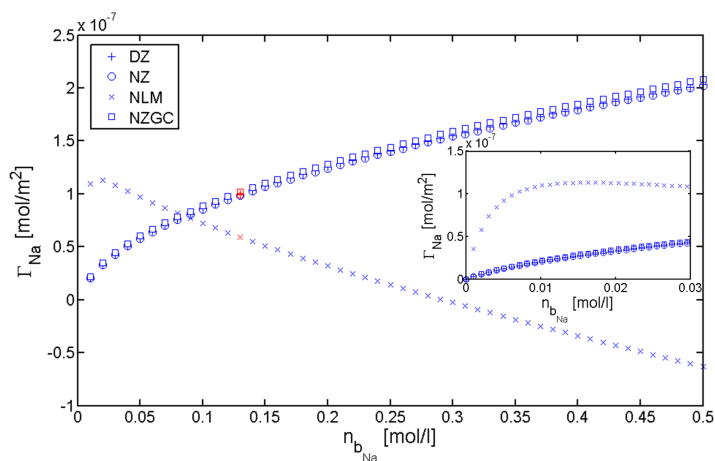
$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = \frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r RT} \left(\sigma_0 + \sigma_{max} \frac{2K_b(n_{b_{Na}} + n_{b_{Ca}})}{1 + 2K_b(n_{b_{Na}} + n_{b_{Ca}})} \right), \quad (4.27)$$

$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = -\sqrt{\frac{4F^2}{RT\varepsilon_0\varepsilon_r} \left[n_{b_{Na}} \left(\cosh(\bar{\zeta}) - 1 \right) + n_{b_{Ca}} \left(\cosh(2\bar{\zeta}) - 1 \right) \right]}. \quad (4.28)$$

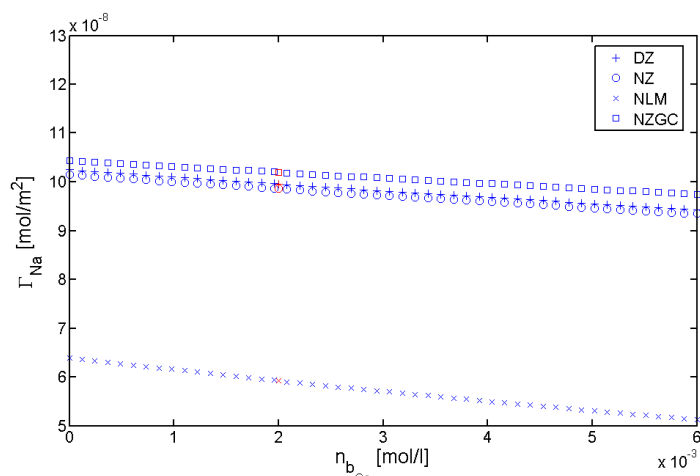
Remarque : L'équation (4.27) est obtenue à partir de l'équation (2.140), où les constantes d'équilibres intrinsèques des réactions d'adsorption du sodium $K_{b_{Na}}$ et du calcium $K_{b_{Ca}}$ sont supposées proches et sont notées K_b . Comme dans la sous-section 2.5.3, la valeur choisie pour K_b est celle d'une réaction d'adsorption de sodium dans les argiles, à savoir 0.1 [135].

4.4.2 Résultats

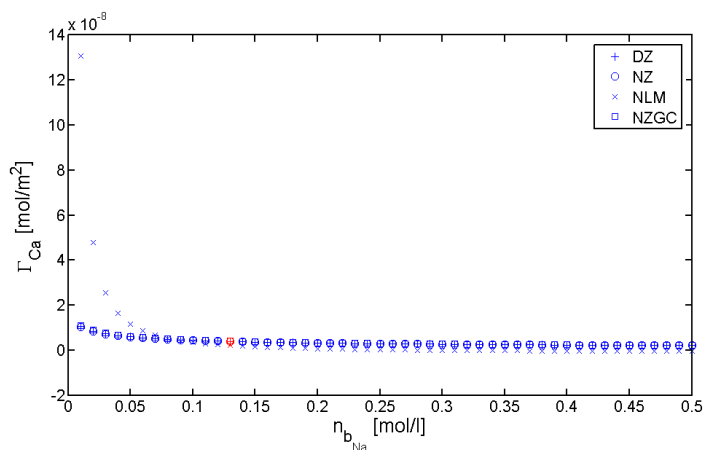
Les résultats obtenus sont présentés dans la FIGURE 4.16. Les labels 'DZ', 'NZ', 'NLM' et 'NZGC' correspondent, respectivement, aux conditions aux limites de φ de type Dirichlet (éq. (4.4)) et Neumann (éqs. (4.26)-(4.28) basées sur ζ , Langmuir et l'électroneutralité). Les valeurs physiologiques des quantités d'ions sodium et calcium adsorbés, calculées pour les concentrations physiologiques du sodium et du calcium (cf. TABLES 2.1 et 4.1), sont tracées en rouge.



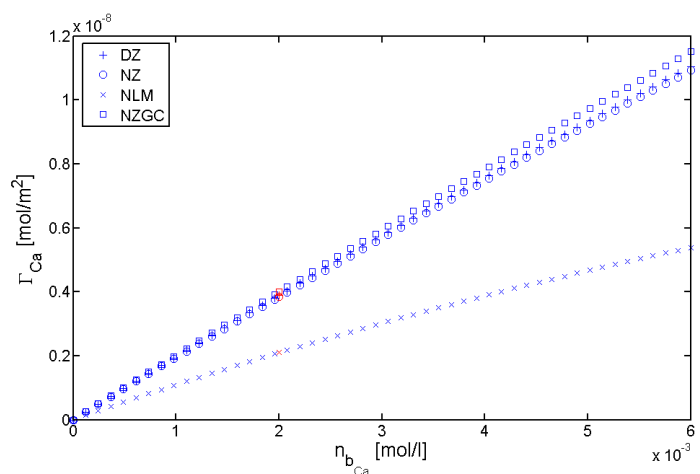
(a) Γ_{Na} en fonction de n_{bNa}



(b) Γ_{Na} en fonction de n_{bCa}



(c) Γ_{Ca} en fonction de n_{bNa}



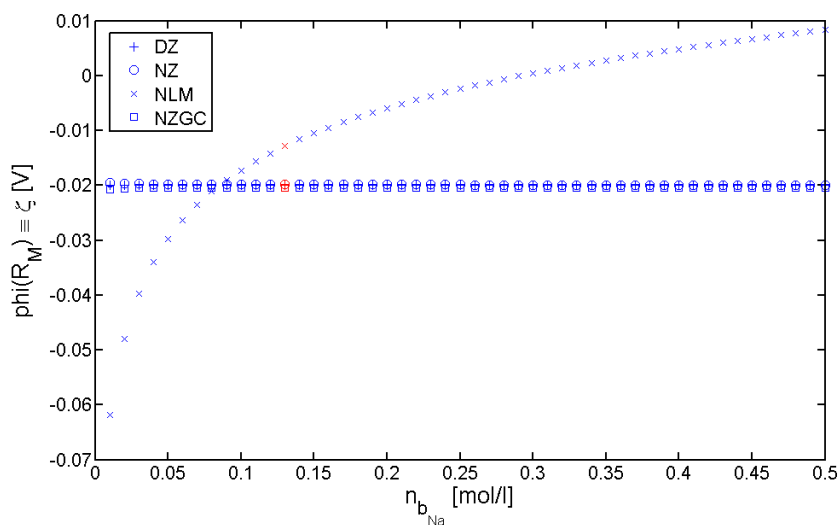
(d) Γ_{Ca} en fonction de n_{bCa}

FIGURE 4.16 – **Quantité de cations disponibles à l'adsorption en fonction des concentrations (de sodium ou de calcium) et pour différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.** Γ_{Na} , respectivement Γ_{Ca} sont les quantités d'ions sodium, respectivement calcium, disponibles à l'adsorption aux parois. Leurs valeurs physiologiques, obtenues pour les valeurs des paramètres donnés dans les TABLES 2.1 et 4.1, sont tracées en rouge. 'DZ', 'NZ', 'NLM' et 'NZGC' correspondent aux résultats obtenus pour des conditions aux limites du potentiel électrique de double-couche φ de type Dirichlet (éq. (4.4)), Neumann basée sur ζ (éq. (4.26)), Langmuir (éq. (4.27)) et l'électroneutralité (éq. (4.28)), respectivement.

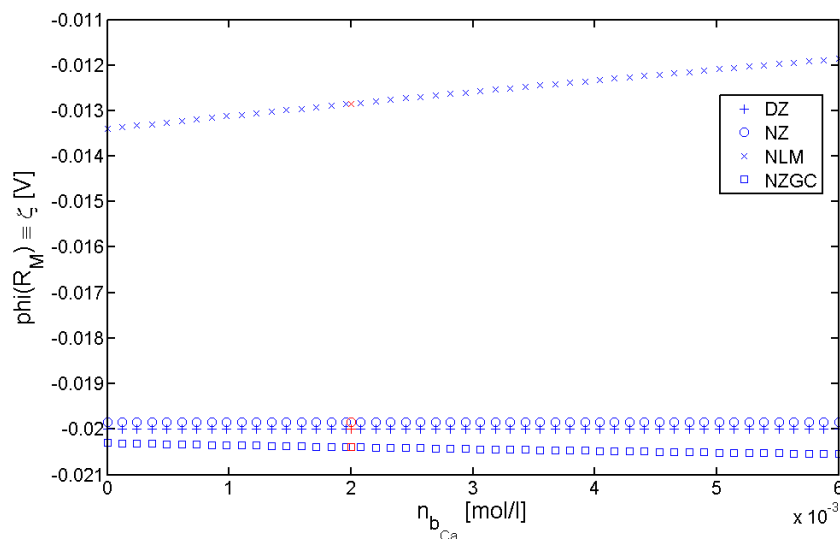
Une augmentation de la concentration de sodium augmente la quantité d'ion sodium disponibles à l'adsorption Γ_{Na} pour les conditions aux limites de φ de type Dirichlet, Neumann

basée sur ζ et d'électroneutralité (FIGURE 4.16(a)). Ceci s'observe également avec une condition aux limites de type Langmuir et de très faibles concentration de sodium. Cependant, pour $n_{b_{Na}} > 2 \times 10^{-2}$ mol/l, Γ_{Na} commence à diminuer (zoom sur la FIGURE 4.16(a)). Cette tendance est la même pour Γ_{Ca} qui diminue lorsque $n_{b_{Na}}$ augmente (FIGURE 4.16(c)). Si pour de faibles concentration de sodium, la quantité d'ions calcium disponible à l'adsorption (Γ_{Ca}) calculée avec une condition aux limites de φ de type Langmuir peut être jusqu'à 7 fois supérieure par rapport à celles calculées avec les autres conditions aux limites (de types Dirichlet, Neumann basée sur ζ et l'électroneutralité), cet écart s'atténue pour de plus fortes valeurs de $n_{b_{Na}}$. Lorsque la concentration de calcium augmente, la quantité d'ions en sodium disponibles à l'adsorption diminue (FIGURE 4.16(b)) tandis que celle en calcium augmente (FIGURE 4.16(d)). Là encore, les conditions aux limites de type Dirichlet, Neumann basée sur ζ et l'électroneutralité doublent presque (pour de fortes concentrations de calcium) les valeurs de Γ_{Na} et Γ_{Ca} par rapport à la condition de Langmuir. Ces écarts sont également présents pour les valeurs physiologiques de Γ_{Na} et de Γ_{Ca} (marqueurs rouges sur la FIGURE 4.16). Ces différences de valeurs (voire même de tendance, pour la variation de Γ_{Na} avec différentes concentrations de sodium $n_{b_{Na}}$) de Γ_{Na} et Γ_{Ca} calculés avec les conditions aux limites de φ de type Dirichlet, Neumann basée sur ζ et l'électroneutralité d'une part et Langmuir d'autre part, pourraient s'expliquer par le fait que les trois premières conditions aux limites dépendent, en plus des concentrations $n_{b_{Na}}$ et $n_{b_{Ca}}$, du potentiel de surface ζ . Or ζ est supposé constant. Par conséquent, un accroissement de la concentration (en sodium ou en calcium) dans le fluide interstitiel diminue la longueur de Debye et donc l'épaisseur de la double-couche électrique. Or, en diminuant cette épaisseur et en augmentant la concentration n_{b_i} , la densité surfacique d'ions dans la double-couche électrique augmente. Le potentiel électrique de surface ζ (et donc $\varphi(R_M)$) étant fixe, plus il y a d'ions disponibles dans la double-couche électrique, plus il y aura d'adsorption. Par conséquent, Γ_i augmente avec n_{b_i} (FIGURE 4.16(a)-(d)). Cependant, si l'on raisonne à salinité fixée, si la concentration en sodium, respectivement calcium, augmente, les ions sodium, respectivement calcium, sont les plus nombreux et ont donc plus de chance d'être adsorbés. C'est pourquoi Γ_{Ca} , respectivement Γ_{Na} , diminue lorsque $n_{b_{Na}}$, respectivement $n_{b_{Ca}}$, augmente (FIGURES 4.16(b) et 4.16(c)). À l'inverse, la condition aux limites de type Langmuir dépend des concentrations $n_{b_{Na}}$ et $n_{b_{Ca}}$, des constantes d'équilibre intrinsèques des réactions d'adsorption des ions sodium et calcium et des densités surfaciques de charge structurelle σ_0 et maximale σ_{max} .

Ainsi lorsque cette condition aux limites est considérée, une augmentation de la concentration (en sodium ou en calcium) augmente la densité surfacique de charge σ . De cette manière, le potentiel de surface augmente, diminuant le pouvoir attractif des parois (FIGURE 4.17).



(a) $\varphi(R_M)$ en fonction de n_{bNa}



(b) $\varphi(R_M)$ en fonction de n_{bCa}

FIGURE 4.17 – Variations du potentiel Zêta en fonction des concentrations de sodium et calcium pour les différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.

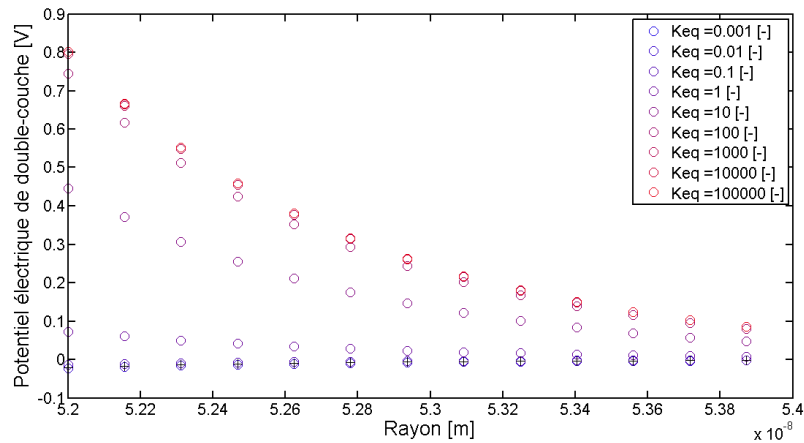
Ainsi, pour de fortes concentrations, moins de cations sont attirés aux interfaces et donc, moins de cations sont disponibles pour l'adsorption. C'est pourquoi Γ_{Na} diminue lorsque n_{bNa} augmente. En revanche, pour de faibles concentrations, la variation du potentiel de surface est trop faible pour agir sur la quantité d'ions adsorbés, c'est pourquoi Γ_{Na} augmente lorsque $n_{bNa} < 1 \times 10^{-2}$ mol/l et Γ_{Ca} croît lorsque n_{bCa} augmente. Par ailleurs, il est intéressant de noter que le potentiel de surface,

donné pour une condition aux limites de type Langmuir, peut changer de signe et devenir positif pour une très forte concentration de sodium (FIGURE 4.17(a)). De façon intéressante, les travaux expérimentaux de Berretta and Pollack [25] ont observé le même phénomène.

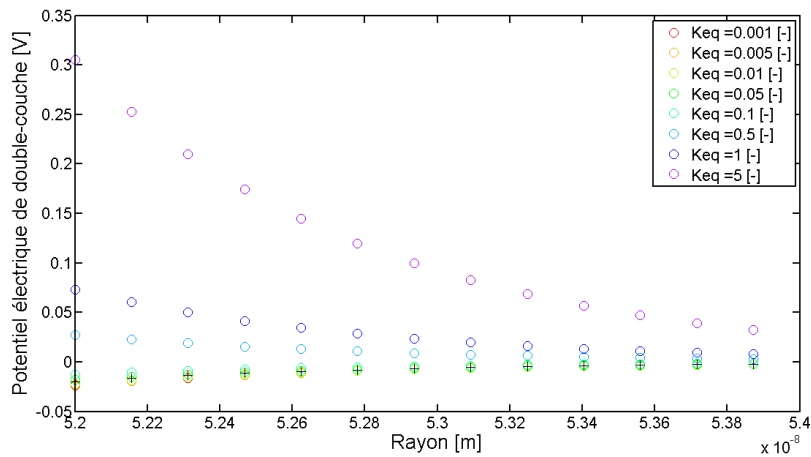
4.4.3 Conclusion

Les échanges ioniques modifient les propriétés électriques aux parois [31]. En effet, l'adsorption aux surfaces des cations présents dans le fluide interstitiel change la densité surfacique de charge σ et le potentiel de surface ζ . Les expériences de Berretta and Pollack [25] montrent bien ce phénomène. Or, dans le modèle, le potentiel électrique de double-couche montre ce même comportement seulement avec une condition aux limites de type Langmuir (FIGURE 4.17). Ceci est sans doute dû au fait que, contrairement aux conditions aux limites de type Dirichlet, Neumann basée sur ζ ou d'électroneutralité, le potentiel de surface est une fonction de la concentration du bulk dans la condition aux limites de Langmuir. Pour obtenir le même comportement pour les autres conditions aux limites, il faudrait pouvoir donner ζ en fonction de la concentration (*i.e.* avoir $\zeta = f(n_{b_i})$) et non pas le garder fixe. Or, à ma connaissance, une telle formule n'existe pas pour le tissu osseux. Ainsi, lors de la modélisation de l'écoulement d'un électrolyte au sein d'un milieu poreux chargé dans lequel des échanges chimiques ont lieu, les conditions aux limites de type Dirichlet, Neumann basée sur ζ ou d'électroneutralité ne suffisent plus et une condition aux limites de type Langmuir devient nécessaire. Cependant, cette condition aux limites nécessite la connaissance des constantes d'équilibre intrinsèques des réactions d'adsorption aux parois K_{b_i} . Si ces données sont accessibles pour d'autres milieux poreux tels que les argiles, elles n'ont, à ma connaissance, pas encore été déterminées pour le tissu osseux. Par ailleurs, les écarts existants entre les différentes valeurs des Γ_i peuvent provenir des valeurs conférées aux constantes d'équilibre intrinsèques. Il peut donc être intéressant de chercher à définir K_{b_i} en calant le profil du potentiel de double-couche obtenu avec la condition de Langmuir sur celui obtenu avec la condition de Dirichlet. En effet, la condition aux limites de Dirichlet ne dépend que du potentiel Zêta ζ . Or ce dernier a déjà été déterminé pour l'os cortical [193, 25], l'hydroxyapatite synthétique [162] ou la nacre [124]. Étant donné que les valeurs du potentiel Zêta ζ issues de ces études diffèrent, le potentiel Zêta ζ résultant de l'étude la plus récente est choisi comme valeur aux parois. Après calage, la constante d'équilibre intrinsèque de l'adsorption du sodium et du calcium aux parois semble

plutôt valoir $K_b = 5 \times 10^{-2}$ (FIGURE 4.18). En injectant cette valeur de K_b dans la condition aux limites de Langmuir (éq (4.27)) et en retraçant Γ_{Na} et Γ_{Ca} pour différentes concentrations en sodium et en calcium, il apparaît que les tendances sont les mêmes que précédemment, mais que les écarts existants entre les valeurs physiologiques sont nettement réduits (FIGURE 4.19). Toutefois, si une valeur de K_b sans doute plus proche de la réalité a pu être déterminée numériquement, des expériences donnant la vraie valeur de K_b sont indispensables.

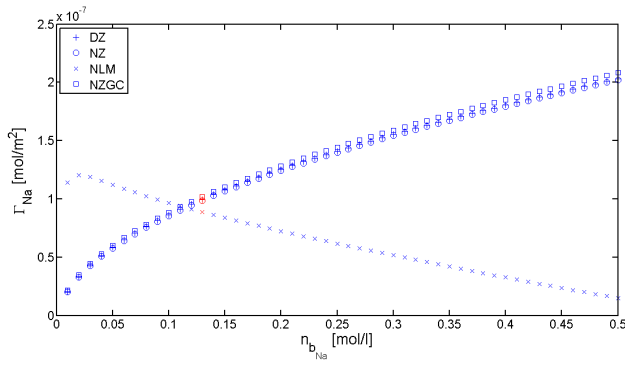


(a) Profil de φ au voisinage de la membrane ostéocytaire (2nm) pour différentes constantes d'équilibre intrinsèques K_b .

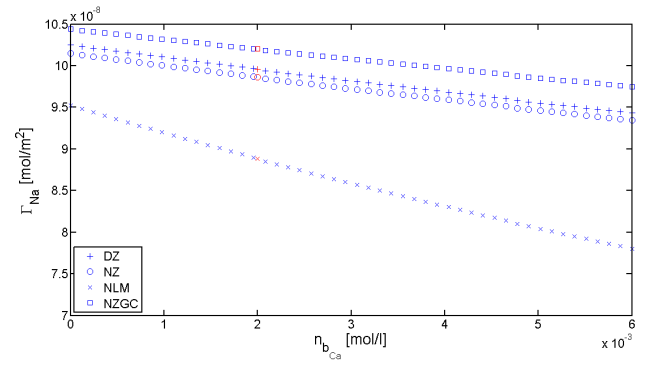


(b) Profil de φ au voisinage de la membrane ostéocytaire (2nm) pour une plage de constantes d'équilibre intrinsèques K_b plus précise.

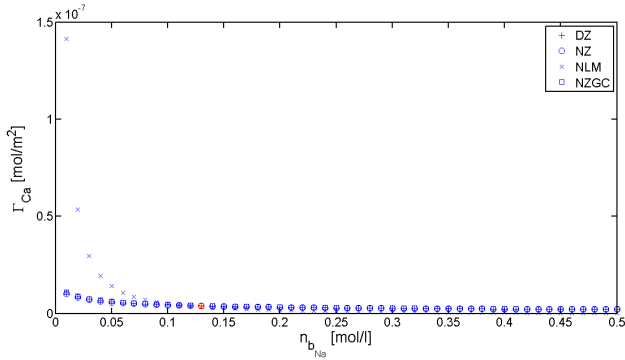
FIGURE 4.18 – Variation du potentiel électrique de double-couche pour une condition de Dirichlet (+) et des conditions de Langmuir, calculées avec différentes valeurs de K_b .



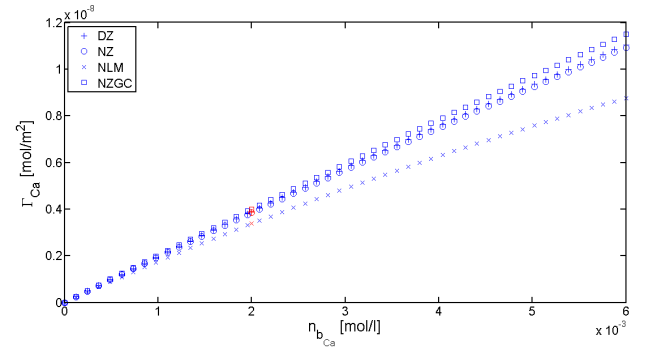
(a) Γ_{Na} en fonction de n_{bNa}



(b) Γ_{Na} en fonction de n_{bCa}



(c) Γ_{Ca} en fonction de n_{bNa}



(d) Γ_{Ca} en fonction de n_{bCa}

FIGURE 4.19 – **Quantité de cations disponibles à l'adsorption en fonction des concentrations (de sodium ou de calcium) et pour différentes conditions aux limites du potentiel de double-couche.** Γ_{Na} , respectivement Γ_{Ca} sont les quantités d'ions sodium, respectivement calcium, disponibles à l'adsorption aux parois. Leurs valeurs physiologiques, obtenues pour les valeurs des paramètres donnés dans les TABLES 2.1 et 4.1, sont tracées en rouge. Les labels 'DZ', 'NZ', 'NLM' et 'NZGC' correspondent aux résultats obtenus pour des conditions aux limites du potentiel électrique de double-couche φ de type Dirichlet (éq. (4.4)), Neumann basée sur ζ (éq. (4.26)), Langmuir (éq. (4.27)) et l'électroneutralité (éq. (4.28)), respectivement. La condition aux limites de Langmuir a été calculée pour une constante d'équilibre intrinsèque $K_b = 5 \times 10^{-2}$.

4.5 Conclusion générale du chapitre

Les ions calcium et phosphate, indispensables à l'activité cellulaire, sont les plus nombreux dans la matrice osseuse. Ils ont donc été pris en compte dans un modèle considérant un électrolyte composé de chlorure de sodium et de phosphate de calcium. De plus, des flux de calcium physiologiques ont été observés expérimentalement. Leur influence sur l'écoulement du fluide interstitiel canaliculaire a été étudié à travers la variation du gradient de calcium. Il en ressort que la mécanosensibilité des ostéocytes est affectée. En effet, par ces flux chimiques, la contrainte de cisaillement ressentie par les ostéocytes peut augmenter et déclencher des réponses ostéocytaires ou, au contraire, diminuer et empêcher des réponses ostéocytaires. Dans le but de définir une plage de valeurs de la contrainte de cisaillement dans laquelle les réponses ostéocytaires ont

lieu, une étude expérimentale a été effectuée. Si cette plage de valeurs n'a pas pu être déterminée, l'expérience souligne l'importance des échanges chimiques existants entre les cellules et le fluide qui les entoure. C'est pourquoi ces échanges ont été pris en compte dans le modèle. Il en ressort que sur les quatre conditions aux limites proposées pour le potentiel électrique de double-couche, seule la condition aux limites de type Langmuir représente au mieux la réalité. Cependant, cette condition aux limites nécessite la connaissance des constantes d'équilibre intrinsèques des réactions d'adsorption du sodium et du calcium aux parois. Or de telles constantes n'ont pas encore été déterminées pour le tissu osseux. Des expériences sont donc indispensables pour trouver leurs valeurs et permettre une modélisation plus réaliste des phénomènes de transport dans le canalicule. Le modèle à l'échelle canaliculaire étant à présent plus proche de la réalité, il peut être utilisé à l'échelle supérieure de l'ostéon.

Remarque : La dynamique moléculaire pourrait élucider le problème des constantes d'équilibre. Malheureusement, les surfaces du tissu osseux sont tellement complexes qu'elles rendent très difficiles, à l'heure actuelle, une modélisation de ce type.

Chapitre 5

De l'échelle du canalicule à celle de l'ostéon

L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle pour décrire les phénomènes d'écoulement et de transport chimique dans les ostéons du tissu osseux cortical. L'écoulement du fluide interstitiel et le transport ionique ont été décrits au sein du pore canaliculaire et du canalicule dans le chapitre 2. À présent, ces phénomènes sont décrits à l'échelle du pore ostéonal puis utilisés à l'échelle supérieure de l'ostéon. La méthode d'homogénéisation périodique asymptotique utilisée dans le chapitre 2 est réutilisée ici pour passer de la petite échelle (pore ostéonal) à la grande échelle (ostéon). Les phénomènes hydro-électro-chimiques apparaissant à l'échelle du canalicule sont intégrés dans la description des phénomènes de transport à l'échelle du pore ostéonal. Pour les équations macroscopiques finalement obtenues, la validité des relations de réciprocité d'Onsager est examinée.

5.1 Échelle du pore ostéonal

Un ostéon peut être assimilé à un cylindre constitué de matrice osseuse (composée de la matrice d'hydroxyapatite / collagène et du Réseau Lacuno-Canaliculaire (RLC)) et contient une porosité haversienne (composée d'un canal de Havers et d'un canal de Volkmann). Cette étude se focalise sur le canal de Havers, présent au centre de l'ostéon. Des capillaires/nerfs sont présents au centre du canal de Havers [59]. Par conséquent, dans un ostéon, le fluide interstitiel s'écoule dans l'espace annulaire entre la paroi extérieure du canal de Havers et les parois des capillaires/nerfs. Pour modéliser les phénomènes de transport au sein du canal de Havers, ce dernier est représenté par deux cylindres concentriques symbolisant le canal de Havers (cylindre extérieur) et les capillaires/nerfs (cylindre intérieur) (cf. FIGURE 5.1).

Les parois latérales du canal de Havers sont supposées perméables, permettant l'échange de matière et d'ions entre le fluide contenu dans le canal de Havers d'un côté et les vaisseaux sanguins (paroi intérieure du canal) et le réseau lacuno-canaliculaire (paroi extérieure) de l'autre. Dans la direction de l'axe de l'ostéon, des conditions de périodicité sont considérées. La description de l'ostéon qui s'en suit est celle d'un milieu poreux où sont présents deux types d'écoulement : un écoulement principal ayant lieu dans le canal de Havers orienté selon la direction de l'axe de l'ostéon et un écoulement secondaire dans le plan transversal à l'axe de l'ostéon dû aux échanges entre le fluide ostéonal, le RLC et les vaisseaux sanguins. L'écoulement du fluide Haversien est accompagné par le transport des ions contenus dans ce fluide et permettant le métabolisme des ostéocytes du RLC. L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle pour décrire ces deux phénomènes à l'échelle du pore ostéonal. La stratégie est celle utilisée dans le chapitre 2 pour les modèles d'écoulement et de transport à l'échelle du canalicule. En outre, les résultats de ce modèle seront utilisés pour définir les conditions d'interface entre le canal de Havers et le RLC.

Dans un souci de lisibilité, la notation utilisée dans ce chapitre pour développer le modèle d'écoulement dans l'ostéon est semblable à celle déjà utilisée dans le chapitre 2 pour le modèle d'écoulement dans le RLC. Pour alléger la notation, les quantités correspondant au canal de Havers, qui représente notre centre d'intérêt dans ce chapitre, n'auront aucun index, alors que les quantités correspondant aux régions de l'ostéon extérieure et intérieure au canal de Havers et à leurs interfaces avec ceci, seront indexées respectivement par $|_{RLC}$ et $|_{vas}$. Ainsi, Ω représente le canal de Havers, *i.e.* l'espace annulaire où l'écoulement du fluide ostéonal a lieu. Sa frontière $\partial\Omega$ est constituée par les deux parois latérales intérieure $\partial\Omega|_{vas}$ et extérieure $\partial\Omega|_{RLC}$ (dans ce contexte, les deux bases du cylindre ne sont pas pertinentes en vue de l'hypothèse de périodicité). En outre, on notera $R|_{Hav}$ et $R|_{vas}$ les rayons des parois extérieure et intérieure du canal de Havers et $\delta_R = R|_{Hav} - R|_{vas}$ l'épaisseur de l'entrefer. Le vecteur normale à $\partial\Omega$, noté \mathbf{n} , est orienté selon la direction sortant de Ω . Le vecteur tangent à $\partial\Omega$, noté \mathbf{t} , est orienté dans la direction axiale de l'ostéon. Si nous anticipons, l'ostéon lui-même est représenté par une cellule périodique \mathcal{Q} (volume élémentaire représentatif, VER) contenant un canal de Havers orienté selon l'axe de l'ostéon. Il est à noter que la présence des canaux de Volkmann rend difficile le choix du VER et nécessite le développement d'un modèle 3D complexe. Ainsi, par souci de simplicité, les canaux de Volkmann n'ont pas été pris en compte dans la description géométrique de ce modèle d'ostéon. Une telle

hypothèse permet la réutilisation du modèle développé dans le chapitre 2 puisque les deux VER (deux tranches de cylindres concentriques) sont identiques.

Les hypothèses physiques à la base de ce modèle d'écoulement et transport à l'échelle du pore ostéonal sont les mêmes que pour la description de l'écoulement interstitiel dans le chapitre 2. Je rappelle ici les plus importantes, renvoyant aux sections suivantes pour plus de détails : *i*) en vue des conditions de périodicité dans la direction axiale de l'ostéon, la frontière pertinente dans la définition des conditions aux limites sont les parois latérales du canal de Havers : $\partial\Omega = \partial\Omega|_{vas} \cup \partial\Omega|_{RLC}$, *ii*) le fluide ostéonal est décrit par une solution électrolytique monovalente électriquement neutre où la concentration des cations n_+ est la même que celle des anions n_- et est notée $n = n_+ = n_-$, *iii*) la matrice solide contenant le RLC aussi bien que les vaisseaux sanguins sont considérés comme indéformables, *iv*) on suppose l'existence d'un bulk virtuel dont la pression p_b , la concentration n_b et le potentiel d'écoulement ψ_b ne varient pas à l'échelle du pore ostéonal mais peuvent varier à l'échelle de l'ostéon.

Remarque : les valeurs de p_b , n_b et ψ_b dans le canal de Havers ne sont pas forcément les mêmes que dans le RLC puisque ces deux compartiments sont séparés physiquement par les cellules bordantes sises au niveau de la paroi extérieure du canal de Havers.

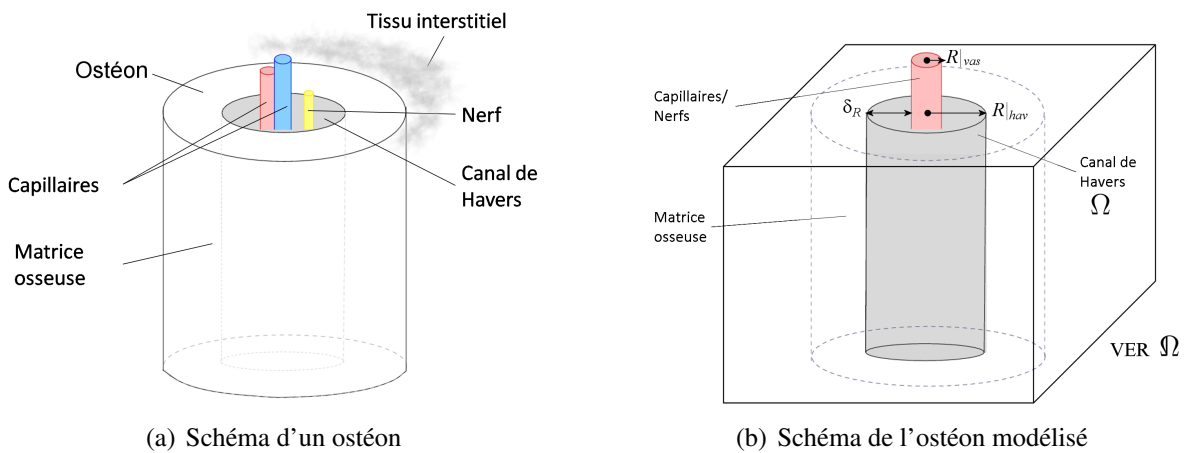


FIGURE 5.1 – **Schémas d'un ostéon.** (a) Présence de capillaires/nerfs au sein du canal de Havers. (b) Schéma de l'ostéon modélisé : les capillaires/nerfs sont représentés par un même cylindre.

5.1.1 Électrostatique

Pour les mêmes raisons que celles présentées dans le modèle canaliculaire, la distribution du potentiel électrique dans le canal de Havers ϕ est décrite par l'équation de Gauss-Poisson :

$$\nabla \cdot \nabla \phi = -\frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i Z_i n_i. \quad (5.1)$$

Comme dans la sous-section 2.1.1, les conditions aux limites du potentiel électrique peuvent être de type Dirichlet (5.2) ou Neumann (5.3), selon les informations disponibles sur les frontières $\partial\Omega|_{vas}$ et $\partial\Omega|_{RLC}$:

$$\phi = \zeta, \quad (5.2)$$

$$\nabla \phi \cdot \mathbf{n} = \frac{\sigma_{tot}}{\varepsilon_0 \varepsilon_r}. \quad (5.3)$$

Le potentiel Zêta ζ et la densité surfacique de charge σ_{tot} sont ceux de la matrice osseuse et des capillaires.

Remarque : Le même jeu de conditions aux limites définies dans la sous-section 2.1.1 peut être utilisé pour estimer σ_{tot} dans la condition de Neumann.

5.1.2 Écoulement du fluide

Le fluide interstitiel est supposé newtonien et incompressible. La force de Coulomb, agissant sur les charges électriques présentes dans le fluide, et la négligence des effets d'inertie conduisent à l'équation de Stokes modifiée (5.4) régissant l'écoulement du fluide interstitiel dans le canal de Havers :

$$-\nabla p + \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v} = F \sum_i Z_i n_i \nabla \phi. \quad (5.4)$$

Les conditions aux limites aux parois latérales du canal de Havers sont :

- une condition de non glissement :

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (5.5)$$

- une condition de perméabilité :

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{n} = v_\bullet \text{ sur } \partial\Omega_\bullet, \quad (5.6)$$

avec $\bullet = \{ |_{vas}, |_{RLC} \}$. Dans ces équations, $v|_{vas}$ et $v|_{RLC}$ sont, respectivement, les vitesses de filtration à travers les parois intérieure (capillaires) et extérieure (RLC) du canal de Havers. En particulier, $v|_{RLC}$ est la vitesse moyenne dans le RLC obtenue dans la sous-section 2.4.3 (voir éq. (2.142)).

Conservation de la masse

Une fois encore, la conservation de la masse pour un fluide incompressible s'ajoute à la description de l'écoulement du fluide interstitiel au sein du pore ostéonal :

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0. \quad (5.7)$$

5.1.3 Transport des ions

Avec les mêmes hypothèses que celles définies dans le modèle canaliculaire, le transport des ions est gouverné par l'équation classique de Nernst-Planck :

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} + \nabla \cdot (n_i \mathbf{v}) = \nabla \cdot \left[D_i (\nabla n_i + Z_i n_i \nabla \bar{\phi}) \right], \quad (5.8)$$

avec des conditions de perméabilité permettant des flux ioniques à travers les parois du canal de Havers :

$$-D_i (\nabla n_i + n_i \nabla \bar{\phi}) \cdot \mathbf{n} = J_\bullet \text{ sur } \partial\Omega_\bullet, \quad (5.9)$$

avec $\bullet = \{ |_{vas}, |_{RLC} \}$. En particulier, $J|_{vas}$ et $J|_{RLC}$, les flux d'ions à travers les parois latérales du canal de Havers, sont positifs si les ions sortent du canal de Havers. En particulier, $J|_{RLC}$ dépend des phénomènes considérés à l'échelle du canalicule (cf. sous-section 2.4.4). Dans ce modèle à l'échelle du pore ostéonal, les mécanismes de transport considérés à l'échelle du canalicule sont la convection et la diffusion (*i.e.* le nombre de Péclet dans le RLC est $P_e|_{RLC} \equiv O(1)$). Le flux $J|_{RLC}$ correspond aux termes apparaissant sous la divergence dans l'équation (2.145). Par conséquent, $J|_{RLC} = \{ n_{b_i} \langle \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \mathbf{v}^* \rangle \cdot \mathbf{n} - \mathbf{D}_i^* (\nabla n_{b_i} + Z_i n_{b_i} \nabla \bar{\psi}_b) \cdot \mathbf{n} \} |_{RLC}$. Dans cette expression, les quantités entre accolades sont celles à l'échelle du canalicule. En particulier, l'opérateur $\langle \star \rangle$ est la moyenne sur le VER du canalicule et ∇ est le gradient suivant l'axe du canalicule.

Remarque : Par rapport à l'équation (2.145), les indices '[0]' disparaissent ici, dans un souci de lisibilité, puisque les termes correspondant sont les seuls visibles à l'échelle du pore ostéonal.

5.2 Solution virtuelle équivalente : introduction d'un bulk

Le changement de variable introduit dans le chapitre 2 (voir section 2.2) est réutilisé ici.

5.2.1 Électrostatique

L'équation de la distribution du potentiel électrique de double-couche (5.1) et ses conditions aux limites (5.2)-(5.3) deviennent les mêmes équations que celles obtenues à l'échelle du canalicule, à savoir les équations (2.35)-(2.39).

5.2.2 Écoulement du fluide

L'équation régissant l'écoulement du fluide (5.4) devient la même équation que l'équation à l'échelle du pore canaliculaire (2.40) pour $k_f \rightarrow \infty$. Les conditions aux limites de l'écoulement du fluide (5.5)-(5.6) n'est pas affectée par ce changement de variables et reste identique.

Conservation de la masse

La conservation de la masse (5.7) n'est pas affectée par le changement de variables et reste la même.

5.2.3 Transport des ions

Enfin, l'équation du transport ionique (5.8) devient la même équation que celle obtenue à l'échelle du canalicule, à savoir l'équation (2.41). Ses conditions aux limites (5.9) deviennent quant à elles :

$$\mathbf{J}_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = J_{|\bullet} \text{ sur } \partial\Omega_{|\bullet}, \quad (5.10)$$

avec $\bullet = \{|_{vas}, |_{RLC}\}$ et \mathbf{J}_{CE_i} le flux diffusif et d'électromigration de l'ion i . Ce dernier est défini par :

$$\mathbf{J}_{CE_i} = -D_i \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \left(\nabla n_{b_i} + Z_i n_{b_i} \nabla \bar{\psi}_b \right). \quad (5.11)$$

5.3 Homogénéisation

La même méthode d'homogénéisation périodique de type asymptotique, utilisée dans la section 2.3, est appliquée. Les longueurs de référence à l'échelle du pore (ℓ) et de l'ostéon (L)

sont respectivement l'épaisseur de l'entrefer du canal de Havers et la hauteur de l'ostéon. Ainsi, $\ell \equiv O(10^{-6})$ m [129, 161] et $L \equiv O(10^{-3})$ m [193] (cf. annexe D pour plus de détails). Le facteur de séparation des échelles $\eta = \ell/L$ est donc de l'ordre de 10^{-3} pour l'ostéon.

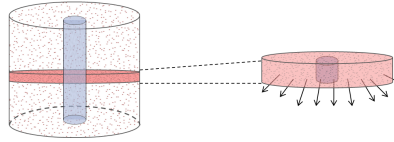


FIGURE 5.2 – Homogénéisation périodique de type asymptotique : les phénomènes à l'échelle microscopique sont propagés à l'échelle macroscopique.

5.3.1 Électrostatique

La mise sous forme sans dimension, l'expansion asymptotique et la définition des variables lentes des équations régissant la distribution du potentiel de double-couche à l'échelle du pore ostéonal et ses conditions aux limites sont identiques à celles obtenues dans les sous-sections 2.3.1, 2.3.2 et 2.3.3.

5.3.2 Écoulement du fluide

La mise sous forme sans dimension, l'expansion asymptotique, la définition des variables lentes et le problème de fermeture des équations régissant l'écoulement du fluide à l'échelle du pore ostéonal sont identiques à celles obtenues dans les sous-sections 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 et 2.3.4 pour le cas où $k_f \rightarrow \infty$. La procédure d'homogénéisation n'est donc effectuée que pour les conditions aux limites de l'écoulement du fluide.

Mise sous forme sans dimension La forme sans dimension de la condition de non glissement (5.5) est :

$$\mathbf{v}' \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega. \quad (5.12)$$

Enfin, pour assurer la double porosité, les coefficients des vitesses d'écoulement du sang et du fluide interstitiel canaliculaire sont de l'ordre de η^2 [11]. En effet, ces auteurs montrent que ce coefficient permet à l'écoulement de l'échelle microscopique d'être maintenu sans engendrer l'explosion de la solution. Par conséquent, les conditions aux limites (5.6), sous une forme sans di-

mension, deviennent :

$$\mathbf{v}' \cdot \mathbf{n} = \eta^2 \mathbf{v}'|_{vas} \text{ sur } \partial\Omega|_{vas}, \quad (5.13)$$

$$\mathbf{v}' \cdot \mathbf{n} = \eta^2 \mathbf{v}'|_{RLC} \text{ sur } \partial\Omega|_{RLC}. \quad (5.14)$$

Développement asymptotique Les termes du développement asymptotique de la condition de non glissement (5.12) regroupés en puissances de η sont :

- en $O(\eta^0)$:

$$\mathbf{v}'_{[0]} \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (5.15)$$

- en $O(\eta^1)$:

$$\mathbf{v}'_{[1]} \cdot \mathbf{t} = 0 \text{ sur } \partial\Omega. \quad (5.16)$$

Le développement asymptotique des conditions de perméabilité aux parois (5.13)-(5.14) donne les équations suivantes :

- en $O(\eta^0)$:

$$\mathbf{v}'_{[0]} \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (5.17)$$

- en $O(\eta^1)$:

$$\mathbf{v}'_{[1]} \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (5.18)$$

- en $O(\eta^2)$:

$$\mathbf{v}'_{[2]} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{v}'|_{vas} \text{ sur } \partial\Omega|_{vas}, \quad (5.19)$$

$$\mathbf{v}'_{[2]} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{v}'|_{RLC} \text{ sur } \partial\Omega|_{RLC}. \quad (5.20)$$

Conservation de la masse

La mise sous forme sans dimension, l'expansion asymptotique et la définition des variables lentes des équations régissant la conservation de la masse à l'échelle du pore ostéonal sont identiques à celles obtenues dans les sous-sections 2.3.1, 2.3.2 et 2.3.3.

5.3.3 Transport des ions

La mise sous forme sans dimension, l'expansion asymptotique, la définition des variables lentes et le problème de fermeture des équations régissant le transport ionique à l'échelle du pore ostéonal

sont identiques à celles obtenues dans les sous-sections 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 et 2.3.4 pour le cas où $P_e \equiv O(1)$.

Mise sous forme sans dimension Les formes sans dimension des conditions aux limites (5.10)

sont :

$$\mathbf{J}'_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = \eta^2 J'|_{vas} \text{ sur } \partial\Omega|_{vas}, \quad (5.21)$$

$$\mathbf{J}'_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = J_{v,r}|_{RLC} J'_v|_{RLC} + J_{CE,r}|_{RLC} J'_{CE}|_{RLC} \text{ sur } \partial\Omega|_{RLC}, \quad (5.22)$$

où les flux canaliculaires de convection $J'_v|_{RLC} = \left\{ n'_{b_i} \left\langle \exp(-Z'_i \bar{\varphi}) \mathbf{v}'^* \right\rangle \cdot \mathbf{n} \right\} |_{RLC}$, de diffusion et d'électromigration $J'_{CE}|_{RLC} = \left\{ \mathbf{D}'_i^* (\nabla' n'_{b_i} + Z'_i n'_{b_i} \nabla' \bar{\psi}_b) \cdot \mathbf{n} \right\} |_{RLC}$ sont sans dimension et issus de l'échelle canaliculaire. Le flux canaliculaire de référence lié à la convection $J_{v,r}|_{RLC} = \left\{ \frac{v_r \omega_r L}{D_r} \right\} |_{RLC}$ dépend des quantités de références à l'échelle du canalicule telles que la vitesse à l'échelle macroscopique dans le RLC $v_r|_{RLC}$, la porosité $\omega_r|_{RLC}$, la longueur $L|_{RLC}$ et le coefficient de diffusion $D_r|_{RLC}$. D'après les calculs effectués dans le chapitre 3, la vitesse à l'échelle macroscopique au sein d'un canalicule est de l'ordre de 10^{-6} m/s. De plus, $\omega_r|_{RLC} \equiv O(10^{-2})$ [60], $L|_{RLC} \equiv O(10^{-5})$ m et $D_r|_{RLC} \equiv O(10^{-9})$ m²/s. Par conséquent, $J_{v,r}|_{RLC}$ est de l'ordre de $10^{-4} \equiv O(\eta^2)$. Enfin, le flux canaliculaire de référence lié à la diffusion et à l'électromigration est $J_{CE,r}|_{RLC} = \omega_r|_{RLC} \equiv O(\eta)$. Ainsi, les formes sans dimension des conditions aux limites des flux électro-chimiques sont :

$$\mathbf{J}'_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = \eta^2 J'|_{vas} \text{ sur } \partial\Omega|_{vas}, \quad (5.23)$$

$$\mathbf{J}'_{CE_i} \cdot \mathbf{n} = \eta^2 J'_v|_{RLC} + \eta J'_{CE}|_{RLC} \text{ sur } \partial\Omega|_{RLC}. \quad (5.24)$$

Développement asymptotique Les termes du développement asymptotique des conditions aux limites associées au transport ionique, regroupés en puissances de η , sont :

- en $O(\eta^{-1})$:

$$\mathbf{J}'_{CE_{i[-1]}} \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (5.25)$$

- en $O(\eta^0)$:

$$\mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \quad (5.26)$$

- en $O(\eta^1)$:

$$\mathbf{J}'_{CEi[1]} \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ sur } \partial\Omega|_{vas}, \quad (5.27)$$

$$\mathbf{J}'_{CEi[1]} \cdot \mathbf{n} = J'_{CE}|_{RLC} \text{ sur } \partial\Omega|_{RLC}, \quad (5.28)$$

- en $O(\eta^2)$:

$$\mathbf{J}'_{CEi[2]} \cdot \mathbf{n} = J'|_{vas} \text{ sur } \partial\Omega|_{vas}, \quad (5.29)$$

$$\mathbf{J}'_{CEi[2]} \cdot \mathbf{n} = J'_v|_{RLC} \text{ sur } \partial\Omega|_{RLC}, \quad (5.30)$$

Les définitions des termes $\mathbf{J}'_{CEi[\bullet]}$ apparaissant dans ces équations sont donnés plus loin.

5.3.4 Variables lentes

Les développements asymptotiques des équations à l'échelle microscopique permettent de discerner les variables lentes (liées à l'échelle de l'ostéon) des variables rapides (liées à l'échelle du pore ostéonal). Comme dans la sous-section 2.3.3, le potentiel d'écoulement, la concentration et la pression ne varient qu'à l'échelle de l'ostéon :

$$\nabla'_x \bar{\psi}'_{b[0]} = \nabla'_x n'_{b[0]} = \nabla'_x p'_{b[0]} = \mathbf{0}. \quad (5.31)$$

En utilisant l'équation (5.31), les définitions des termes $\mathbf{J}'_{CE_{i[\bullet]}}$ apparaissant dans les équations (5.25)-(5.30) deviennent :

$$\mathbf{J}'_{CE_{i[-1]}} = \mathbf{0}, \quad (5.32)$$

$$\mathbf{J}'_{CE_{i[0]}} = -D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} (\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) \right), \quad (5.33)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{J}'_{CE_{i[1]}} = & -D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left(\nabla'_x n'_{b_{i[2]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} (\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}}) \right. \\ & \left. + Z'_i n'_{b_{i[1]}} (\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \left(\nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} (\nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}}) \right) \right), \end{aligned} \quad (5.34)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{J}'_{CE_{i[2]}} = & -D'_i \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \left[\nabla'_X n'_{b_{i[2]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[2]}} \right. \\ & \left. + Z'_i n'_{b_{i[1]}} (\nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}}) + Z'_i n'_{b_{i[2]}} (\nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}}) \right. \\ & \left. - Z'_i \bar{\varphi}'_{[1]} \left(\nabla'_X n'_{b_{i[1]}} + \nabla'_x n'_{b_{i[2]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} (\nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[1]}} + \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[2]}}) + Z'_i n'_{b_{i[1]}} (\nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}}) \right) \right. \\ & \left. + \left(\frac{\bar{\varphi}'_{[1]^2} Z'_i}{2} - \bar{\varphi}'_{[2]} \right) Z'_i \left(\nabla'_X n'_{b_{i[0]}} + \nabla'_x n'_{b_{i[1]}} + Z'_i n'_{b_{i[0]}} (\nabla'_X \bar{\psi}'_{b_{[0]}} + \nabla'_x \bar{\psi}'_{b_{[1]}}) \right) \right]. \end{aligned} \quad (5.35)$$

5.4 Échelle de l'ostéon

Dans cette section, les équations à l'échelle microscopique, après homogénéisation, sont utilisées à l'échelle de l'ostéon *via* une prise de moyenne similaire à celle utilisée dans la sous-section 2.4.1. Le VER a été décrit dans la section 5.1.

5.4.1 Prise de moyenne

Les moyennes sur la cellule représentative Ω et sur les parois latérales du canal de Havers $\partial\Omega$ sont respectivement définies par : $\langle * \rangle \equiv \langle * \rangle_{\Omega} = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} * dV$ et $\langle * \rangle_{\partial\Omega} = \frac{1}{|\partial\Omega|} \int_{\partial\Omega} * dS$. Les problèmes à l'échelle macroscopique issus de cette prise de moyenne sont décrits ci-dessous.

5.4.2 Électrostatique

Comme dans la sous-section 2.4.2, les opérateurs différentiels spatiaux apparaissant dans les équations de Poisson-Boltzmann, Debye-Hückel et dans les différentes conditions aux limites associées sont à l'échelle microscopique. Par conséquent, ces équations disparaissent à l'échelle de

l'ostéon.

5.4.3 Écoulement du fluide

Comme à l'échelle du canalicule, l'écoulement du fluide interstitiel à l'échelle de l'ostéon est régi par une loi de Darcy généralisée. Elle est obtenue par l'intégration, sur la cellule élémentaire Ω , des équations à l'échelle microscopique après homogénéisation identiques aux équations (2.110)-(2.112) de la sous-section 2.3.4 :

$$\begin{aligned}
\mathbf{V}' &= \langle \mathbf{v}'_{[0]} \rangle = \langle \mathbf{v}'_{P[0]} \rangle + \langle \mathbf{v}'_{C[0]} \rangle + \langle \mathbf{v}'_{E[0]} \rangle \\
&= \mathbf{V}'_P + \mathbf{V}'_C + \mathbf{V}'_E \\
&= -K'_P \nabla'_X p'_{b[0]} - \sum_i K'_{C_i} \nabla'_X n'_{b_i[0]} - K'_E \nabla'_X \bar{\psi}'_{b[0]} \quad (5.36)
\end{aligned}$$

où $K'_P = \langle \kappa'_P \rangle$, $K'_{C_i} = \langle \kappa'_{C_i} \rangle$ et $K'_E = \langle \kappa'_E \rangle$ représentent les tenseurs effectifs des perméabilités dues aux effets hydraulique, chimique et électrique respectivement et les perméabilités microscopiques $K'_P = \langle \kappa'_P \rangle$, $K'_{C_i} = \langle \kappa'_{C_i} \rangle$ et $K'_E = \langle \kappa'_E \rangle$ vérifient, respectivement, les problèmes (E.23), (E.24) et (E.25) de l'annexe E. Ainsi, la vitesse d'écoulement visible à l'échelle de l'ostéon est donnée en réponse à une variation de pression, de concentration et de potentiel électrique suivant l'axe de l'ostéon.

5.4.4 Transport des ions

L'intégration des équations à l'échelle microscopique après homogénéisation du transport des ions (semblables aux équations (2.123)-(2.126)) sur la cellule élémentaire Ω , le théorème de la divergence et la conservation de la masse donnent les équations décrivant le transport des ions à l'échelle de l'ostéon :

$$\begin{aligned}
&\frac{\partial}{\partial t'} \left[n'_{b_i[0]} \langle \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \rangle \right] + \langle \mathbf{D}'_{i*} |_{RLC} (\nabla' |_{RLC} n'_{b_i} + Z'_i n'_{b_i} \nabla' |_{RLC} \bar{\psi}'_b) \rangle \cdot \mathbf{n} \\
&+ \nabla'_X \cdot \left[n'_{b_i[0]} \langle \exp(-Z'_i \bar{\varphi}'_{[0]}) \mathbf{v}'_{[0]*} \rangle \right] = \nabla'_X \cdot \left[\mathbf{D}'_{i*} (\nabla'_X n'_{b_i[0]} + Z'_i n'_{b_i[0]} \nabla'_X \bar{\psi}'_{b[0]}) \right], \quad (5.37)
\end{aligned}$$

où $\mathbf{v}'_{[0]*} = \mathbf{v}'_{[0]} - D'_i \nabla'_x \mathbf{B}'_i$. Dans ces équations, la diffusion Brownienne (en réponse au gradient chimique) et l'électromigration (en réponse au gradient électrique) sont caractérisées par un tenseur

effectif de diffusion :

$$\mathbf{D}_i'^* = \left\langle D_i' \exp(-Z_i' \bar{\varphi}'_{[0]}) (\nabla'_x \Theta_i' + \mathbb{1}) \right\rangle, \quad (5.38)$$

où Θ_i' est l'analogue de θ_i' dans le canalicule.

5.5 Conclusion

Un modèle multi-échelle des phénomènes de transports ayant lieu aux échelles du pore ostéonal et de l'ostéon a été développé. Il tient compte des phénomènes hydro-électro-chimiques existant dans l'espace annulaire du canal de Havers, entre la matrice osseuse accueillant le RLC et les canaux sanguins/nerfs, et des phénomènes de transport ayant lieu dans les canalicules. Les équations régissant le potentiel de double-couche électrique, l'écoulement du fluide interstitiel et le transport ionique à l'échelle du pore ostéonal sont semblables à celles développées dans le chapitre 2 lors de la modélisation de ces phénomènes à l'échelle du pore canaliculaire. Cependant, les conditions aux limites diffèrent et cette différence engendre l'apparition d'un nouveau terme dans l'équation du transport ionique. Il représente le flux de diffusion et d'électromigration canaliculaire. Par ailleurs, une réécriture des équations obtenues à l'échelle de l'ostéon et appliquées lorsque $P_e|_{RLC} = O(1)$ vérifient les relations de réciprocity d'Onsager liant les phénomènes de transport les uns les autres à l'aide des coefficients d'Onsager \mathbf{L}^{PC} , \mathbf{L}^{CP} , \mathbf{L}^{PE} , \mathbf{L}^{EP} , \mathbf{L}^{CE} et \mathbf{L}^{EC} (voir annexe E).

Comme dans le chapitre 2, l'écoulement du fluide interstitiel dans l'espace annulaire entre le canal de Havers et les vaisseaux sanguins/capillaires est représenté à l'aide d'une équation de Stokes modifiée intégrant, entre autres, les phénomènes générés par la force de Coulomb. Cette équation prend donc en compte les interactions existant entre les ions présents dans le fluide interstitiel et les charges négatives des parois. De telles interactions engendrent la formation d'une double-couche électrique. Or, devant la grande taille du pore ostéonal (de l'ordre du micromètre), les phénomènes de double-couche électrique auraient pu être introduits, non pas à travers la force de Coulomb, mais plutôt à travers une vitesse de glissement aux parois, comme l'étude de Lemaire et al. [139] le propose pour les argiles. Cependant, avec une telle représentation de l'écoulement du fluide interstitiel dans le pore ostéonal, seule une approximation des relations de réciprocity d'Onsager est possible. Ainsi, par souci d'élégance et de simplicité, une équation de Stokes modifiée a été choisie pour représenter l'écoulement du fluide interstitiel.

Par ailleurs, le choix du nombre de Péclet est primordial pour l'obtention des relations de réciprocity d'Onsager. En effet, un nombre de Péclet de l'ordre de η implique l'absence d'un terme de convection dans les équations régissant les transports chimique et électrique à l'échelle supérieure. Or sans convection, les interactions entre la pression p_b et le flux électrique \mathbf{I} (représentés par le coefficient d'Onsager \mathbf{L}^{EP}) d'une part et entre la pression et le flux chimique \mathbf{J} (représentés par le coefficient d'Onsager \mathbf{L}^{CP}) d'autre part disparaissent. Par conséquent, les relations de réciprocity d'Onsager ne sont pas valables (résultats non présentés). Cependant, la grande taille du pore ostéonal induit des vitesses osmotique et électroosmotique négligeables en comparaison à la convection hydraulique. Ainsi, les termes de couplage hydraulique/électrique et hydraulique/chimique peuvent être négligés et les relations de réciprocity d'Onsager peuvent être obtenues pour les couplages électrique/chimique. Dans ce cas, les effets électrochimiques et hydraulique sont découplés. D'autre part, en considérant les effets électro-chimiques au voisinage des parois *via* l'introduction d'une vitesse de glissement dans le transport du fluide,

D'un autre côté, un nombre de Péclet de l'ordre de η^{-1} empêche directement l'homogénéisation du problème du pore ostéonal avec la méthode présentée dans ce chapitre (résultats non présentés).

Enfin, un ostéon peut également contenir des canaux transverses au canal de Havers appelés canaux de Volkmann. Comme le canal de Havers, les canaux de Volkmann contiennent en leur centre des capillaires et des nerfs. Les canaux de Volkmann n'ont pas été pris en compte dans ce modèle. En effet, des études ont montré que la taille d'un ostéon était la taille optimale permettant aux phénomènes de transport d'atteindre les cellules osseuses d'un bout à l'autre de l'ostéon à travers le réseau lacuno-canaliculaire [170]. Cependant, les canaux de Volkmann sont essentiels lorsque le transport doit parcourir des distances supérieures au rayon ostéonal, comme c'est le cas par exemple pour le tissu osseux cortical qui regroupe plusieurs ostéons entre le périoste et l'endoste. Comme le modèle développé ici ne s'intéresse qu'à un seul ostéon, les canaux de Volkmann ont été ignorés.

Conclusion générale et perspectives

CES travaux s'inscrivent dans la lignée des travaux déjà menés au sein de l'équipe Biomécanique du laboratoire Modélisation et Simulation Multi Echelle UMR 8208, CNRS de l'Université Paris-Est. Pour comprendre le mécanisme du remodelage osseux, thème de recherche de l'équipe, il faut pouvoir mettre en relation les phénomènes du remodelage à l'échelle macroscopique avec les activités des cellules à l'échelle microscopique. Parmi les nombreux événements jouant un rôle sur le remodelage osseux, nous avons choisi de nous concentrer sur les phénomènes de transport. Pour cela, nous avons développé un modèle qui part de la cellule pour remonter jusqu'à l'ostéon. Nous avons ensuite fait des simulations numériques à l'aide du modèle pour étudier la mécanotransduction.

Dans le chapitre 2, nous sommes partis du pore à l'échelle canaliculaire siège de l'activité cellulaire. Dans ce modèle, différents phénomènes physiques ont été pris en compte : outre les effets hydrauliques liés au gradient de pression du fluide interstitiel, nous avons pris en compte l'osmose liée à la variabilité spatiale de la salinité et l'électro-osmose induite par les différences de potentiel d'écoulement. Comme le modèle développé contient un grand nombre de paramètres, nous avons entrepris, dans le chapitre 3, une étude paramétrique explorant des plages autour de valeurs physiologiques construites à partir des données fournies dans la littérature. Cette étude permet de cibler les paramètres les plus sensibles du modèle. Il en est ressorti que les effets chimiques jouent un rôle non négligeable sur les phénomènes de transport. Dans le chapitre 4, nous avons donc entrepris de regarder l'influence de ces effets sur la mécanotransduction de la cellule (notamment en s'intéressant à ces effets sur la contrainte de cisaillement ressentie par la cellule). Il est apparu que des flux physiologiques de calcium pouvaient (dé)favoriser les réponses cellulaires en présence d'un écoulement de fluide. Pour connaître la plage de valeur de la contrainte de cisaillement induisant une réponse cellulaire, une expérience a été réalisée. Si son but premier n'a pas été atteint,

cette expérience a toutefois mis en exergue l'importance des échanges chimiques existant entre les cellules et le fluide qui les entoure. L'étude numérique de ces échanges chimiques a montré que la condition aux limites du potentiel électrique de double-couche proposée par Langmuir représente au mieux la réalité en présence d'échanges chimiques aux parois. Comme l'échelle du canalicule n'est pas l'échelle la plus accessible pour les expériences, un second changement d'échelle a été opéré, dans le chapitre 5, afin d'atteindre une description du comportement hydraulique couplé de la structure élémentaire du tissu osseux, l'ostéon. Par souci de simplicité, les canaux de Volkmann ont été négligés. Cette hypothèse nous a permis de garder les mêmes conditions au niveau de la géométrie que celles introduites dans le chapitre 2. Le modèle ainsi développé dans ce chapitre était similaire au modèle développé à l'échelle de la cellule, intégrant toutefois les échanges entre le réseau canaliculaire et le canal de Havers, et parachevant la description à trois échelles du tissu cortical.

Les perspectives de ce travail sont multiples. Tout d'abord, il serait intéressant de valider expérimentalement les résultats théoriques obtenus concernant l'influence des flux physiologiques de calcium sur la mécanosensibilité ostéocytaire. Pour cela, il faudrait soumettre des cellules osseuses à différents gradients de concentration de calcium et observer les réponses cellulaires. De plus, le modèle à l'échelle de l'ostéon pourrait être enrichi en prenant en compte la déformation de la phase solide, comme cela a été fait dans l'étude de Lemaire et al. [145] pour l'échelle du canalicule.

Par ailleurs, le modèle de transport présenté dans cette thèse, que ce soit à l'échelle du pore canaliculaire ou du pore ostéonal, ne tient compte que de la présence d'ions. À l'aide de descriptions plus fines des effets liés à de plus grosses biomolécules (protéines, hormones...), intégrant par exemple les effets stériques, les polarités locales, les interactions chimiques avec leur environnement, etc., un modèle plus réaliste du transport pourrait être construit. Pour cela, il serait nécessaire d'utiliser des approches du type dynamique moléculaire. Ce modèle amélioré permettrait également d'étudier la communication cellulaire paracrine. Associer un modèle de ce type à un modèle de remodelage osseux représentant l'activité des unités de remodelage osseux permettrait de modéliser de manière plus réaliste le déclenchement du remodelage osseux.

De plus, l'étude de McElhaney [165] indique qu'en zone de tension, la matrice osseuse présente une densité surfacique de charge positive, contrairement aux zones de compression où la

densité surfacique de charge est négative. Ceci peut remettre en cause la définition de la concentration qui suit une distribution de Boltzmann. De tels effets de changement de signe de la densité surfacique des pores n'ont pas été pris en compte dans ce modèle et nécessiteraient d'associer la piézoélectricité induite par le collagène dans un modèle poroélastique du tissu cortical. En présence d'une densité surfacique de charge négative comme décrit dans cette thèse, le rôle des cations est particularisé ; en présence d'une densité surfacique de charge positive, le phénomène inverse se produit.

Enfin, l'étude de Tami et al. [226] a montré que le fluide interstitiel présent entre les fibres de collagène et les cristaux d'hydroxyapatite était non lié, c'est-à-dire qu'il était capable de s'écouler. Intégrer un tel phénomène dans le modèle du pore canaliculaire se traduirait par une modification des conditions aux limites, à l'image de celles choisies à l'échelle du pore ostéonal : le transport ionique aux parois du pore canaliculaire serait le transport ionique ayant lieu dans la matrice osseuse et la condition de non-glissement aux parois canaliculaires serait remplacée par la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel dans la matrice osseuse.

Au cours de ces trois années, je me suis rendu compte des difficultés liées à la modélisation du vivant. Une difficulté récurrente est la connaissance exacte des valeurs des paramètres. J'ai alors compris l'importance du rôle joué par les études expérimentales. Convaincue de l'utilité des expériences, j'ai eu la chance de passer quatre mois au sein du laboratoire expérimental du Professeur S. V. Komarova de l'Université McGill au Canada. Au cours de ce séjour, j'ai pu réaliser combien la modélisation théorique peut, pour certains détails, être très précise, voire trop, car nécessitant des données inconnues et inaccessibles. Mais j'ai également appris que les technologies actuelles donnent accès à des données expérimentales très précises, même à l'échelle moléculaire. Je suis à présent convaincue que les modélisations mathématiques vont de pair avec les études expérimentales. En effet, les modèles théoriques et leurs prédictions peuvent informer les expérimentateurs sur les paramètres clés à étudier ou sur de nouvelles expériences à réaliser. Puis, les résultats expérimentaux peuvent valider ou contredire les prédictions données par le modèle théorique. Ils peuvent également soulever d'autres questions. Ainsi, dans une discipline comme la biomécanique, je suis persuadée que les mécaniciens doivent travailler avec les biologistes. Cependant, les personnes voulant se lancer dans de telles collaborations doivent s'armer de patience et faire preuve d'ouver-

ture d'esprit. En effet, au cours de mes quatre mois passés aux côtés de biologistes, physiologistes ou encore physiciens, un obstacle que j'ai rencontré était simplement le vocabulaire. Ainsi, un "stress" en biologie n'est pas la même chose qu'un "stress" en mécanique. Et ce sont des petites choses comme celle-ci qui peuvent en décourager plus d'un. C'est pourquoi, dans les domaines pluridisciplinaires, chacun doit être à l'écoute de l'autre, mais aussi utiliser un vocabulaire le plus simple possible pour se faire comprendre. Dans cette optique, cette thèse vise à participer au décloisonnement entre ces mondes en espérant n'être ni simpliste pour ce qui est des outils issus de la mécanique, ni déconnectée des arguments actuels des biologie et physiologie osseuses.

Bibliographie

- [1] E.M. Aarden, P.J. Nijweide, and E.H. Burger. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem*, 55 :287–299, 1994.
- [2] I.M. Abdulagatov and N.D. Azizov. Viscosity of aqueous calcium chloride solutions at high temperatures and high pressures. *Fluid Phase Equilibria*, 240 :204 – 219, 2006.
- [3] I.M. Abdulagatov, A.B. Zeinalova, and N.D. Azizov. Viscosity of aqueous electrolyte solutions at high temperatures and high pressures. Viscosity B-coefficient. Sodium iodide. *J Chem Eng Data*, 51 :1645–1659, 2006.
- [4] T. Adachi, Y. Aonuma, S-I. Ito, M. Tanaka, M. Hojo, T. Takano-Yamamoto, and H. Kamioka. Osteocyte calcium signaling response to bone matrix deformation. *J Biomech*, 42 : 2507–2512, 2009.
- [5] Z. S. Agus, A. Wasserstein, and S. Goldfarb. Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *Am J Med*, 72 :473 – 488, 1982.
- [6] A.C. Ahn and A.J. Grodzinsky. Relevance of collagen piezoelectricity to Wolff’s Law : A critical review. *Med Eng Phys*, 31 :733 – 741, 2009.
- [7] F. D. Allen, C. T. Hung, S. R. Pollack, and C. T. Brighton. Serum modulates the intracellular calcium response of primary cultured bone cells to shear flow. *J Biomech*.
- [8] E. Anderson, S. Kreuzer, O. Small, and M. Knothe Tate. Pairing computational and scaled physical models to determine permeability as a measure of cellular communication in micro- and nano-scale pericellular spaces. *Microfluid Nanofluid*, 4 :193–204, 2008.
- [9] E. J. Anderson and M. L. Knothe Tate. The idealization of pericellular fluid space geometry

- and dimension results in a profound underprediction of nano-microscale stresses imparted by fluid drag on osteocytes. *J Biomech*, 41 :1736–1746, 2008.
- [10] E. J. Anderson, S. Kaliyamoorthy, J. I. D. Alexander, and M. L. Knothe-Tate. Nano-microscale models of periosteocytic flow show differences in stresses imparted to cell body and processes. *Ann Biomed Eng*, 33 :52–62, 2005.
- [11] T. Arbogast, J. Douglas, and U. Hornung. Derivation of the double porosity model of single phase flow via homogenization theory. *SIAM J Math Anal*, 21 :823–836, 1990.
- [12] A. Ardizzoni. Osteocyte lacunar size-lamellar thickness relationships in human secondary osteons. *Bone*, 28 :215–219, 2001.
- [13] R. Armamento-Villareal, N. Napoli, K. Diemer, M. Watkins, R. Civitelli, S. Teitelbaum, and D. Novack. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates : A case series. *Calcified Tissue Int*, 85 :37–44, 2009.
- [14] T. R. Arnett. Acid-base regulation of bone metabolism. *Int Congr Ser*, 1297 :255–267, 2007.
- [15] P.J. Atkinson and A.S. Hallsworth. The spatial structure of bone. In *Progress in Anatomy*, volume 2, pages 179–199. Cambridge University Press, harrison and navaratman eds. edition, 1982.
- [16] J.-L. Auriault. Heterogeneous Medium. Is an equivalent macroscopic description possible ? *Int J Eng Sci*, 29 :785–795, 1991.
- [17] J.-L. Auriault and J. Lewandowska. Diffusion non linéaire en milieux poreux. *C R Acad Sci Paris*, 324 :293–298, 1997.
- [18] P. M. Auriault, J.-L. et Adler. Taylor dispersion in porous media : Analysis by multiple scale expansions. *Adv Water Resour*, 18 :217–226, 1995.
- [19] A. Bakker, K. Soejima, J. Klein-Nulend, and E. H. Burger. The production of nitric oxide and prostaglandin E2 by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomech*, 34 : 671–677, 2001.

- [20] A. Bakker, J. Klein-Nulend, and E. H. Burger. Mechanotransduction in bone cells proceeds via activation of COX-2, but not COX-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 305 :677–683, 2003.
- [21] A. Bakker, J. Klein-Nulend, and E. Burger. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 320 :1163–1168, 2004.
- [22] C. A. Baud. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clin Orthop Relat Res*, 56 :227–236, 1968.
- [23] T. Beno, Y. J. Yoon, S. C. Cowin, and S. P. Fritton. Estimation of bone permeability using accurate microstructural measurements. *J Biomech*, 39 :2378–2387, 2006.
- [24] C. E. M. Berger, B. R. Horrocks, and H. K. Datta. Application of ion-selective microelectrodes to the detection of calcium release during bone resorption. *Electrochim Acta*, 44 :2677–2683, 1999.
- [25] D. A. Berretta and S. R. Pollack. Ion concentration effects on the zeta potential of bone. *J Orthop Res*, 4 :337–345, 1986.
- [26] M. J. Berridge, M. D. Bootman, and P. Lipp. Calcium - a life and death signal. *Nature*, 395 :645–648, 1998.
- [27] M.G. Bianchetti, G.D. Simonetti, and A. Bettinelli. Body fluids and salt metabolism - Part I. *Ital J Pediatr*, 35 :36, 2009.
- [28] M. A. Biot. General theory of three-dimensional consolidation. *J Appl Phys*, 12 :155–164, 1941.
- [29] A. Bisello and P. A. Friedman. PTH and PTHrP actions on kidney and bone. In *Principles of Bone Biology*, volume 1, pages 489–494. Elsevier, third edition, 2002.
- [30] L. F. Bélanger. Osteocytic osteolysis. *Calc Tissue Res*, 4 :1–12, 1969.
- [31] S. Bodhak, S. Bose, and A. Bandyopadhyay. Bone cell-material interactions on metal-ion doped polarized hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C*, 31 :755–761, 2011.

- [32] L. F. Bonewald. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bonekey Osteovision*, 3 :7–15, 2006.
- [33] L. F. Bonewald. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann NY Acad Sci*, 1116 : 281–290, 2007.
- [34] L. F. Bonewald. Osteocyte remodeling of their perilacunar/canalicular matrix : hormonal/mechanical regulation. *Bone*, 46 :S11, 2010.
- [35] L. F. Bonewald. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*, 26 :229–238, 2011.
- [36] W. Bonfield and C.H. Li. The temperature dependence of the deformation of bone. *J Biomech*, 1 :323 – 329, 1968.
- [37] F. Borocin, T. Lemaire, and S. Naili. Modélisation poroélastique de l’os cortical isotrope transverse : comparaison entre ostéons sain et pathologique. In *18ème Congrès Français de Mécanique, Grenoble-France, 27-31 aout, 2007*.
- [38] K. Bourbatache, O. Millet, and A. Aït-Mokhtar. Transfert ionique dans les matériaux poreux. Homogénéisation périodique et modèles macroscopiques. In *19ème Congrès Français de Mécanique, Marseille-France, 24-28 aout*.
- [39] W. J. Boyle, W. S. Simonet, and D. L. Lacey. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423 :337–342, 2003.
- [40] H. C. Brinkman. A calculation of the viscous force exerted by a flowing fluid on a dense swarm of particules. *Appl Sci Res*, 1 :27–34, 1949.
- [41] J.A. Buckwalter, M.J. Glimcher, R.R. Cooper, and R. Recker. Bone biology. Part I : structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *J Bone Joint Surg*, 77 :1256–1275, 1995.
- [42] J.A. Buckwalter, M.J. Glimcher, R.R. Cooper, and R. Recker. Bone biology. Part II : formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *J Bone Joint Surg*, 77 : 1276–1289, 1995.

- [43] P.R. Buenzli, P. Pivonka, and D.W. Smith. Spatio-temporal structure of cell distribution in cortical bone multicellular units : A mathematical model. *Bone*, 48 :918 – 926, 2011.
- [44] E. Burger and J. Klein-Nulend. Mechanotransduction in bone - role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J*, 13 :S101–S112, 1999.
- [45] D. B. Burr. Targeted and Nontargeted Remodeling. *Bone*, 30 :2–4, 2002.
- [46] L. D. Carbone, K. D. Barrow, A. J. Bush, M. D. Boatright, J. A. Michelson, K. A. Pitts, V. N. Pinteá, A. H. Kang, and M. A. Watsky. Effects of a low sodium diet on bone metabolism. *J Bone Miner Metab*, 23 :506–513, 2005.
- [47] H. Carpenter Hodge, W. K. Koss, J. T. Ginn, M. Falkenheim, E. Gavett, R. C. Fowler, I. Thomas, J. F. Bonner, and G. Dessauter. The nature of the insoluble sodium of bone. The adsorption of sodium at forty degree by bone, enamel, and hydroxyapatite as shown by the radioactive isotope. *J Biol Chem*, 148 :321–331, 1943.
- [48] D. S. Carroll M. F., Schade. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*, 67 :1959–1966, 2003.
- [49] A. Catenaccio, Y. Daruich, and C. Magallanes. Temperature dependence of the permittivity of water. *Chem Phys Lett*, 367 :669 – 671, 2003.
- [50] Z. Chen, Z. Su, S. Ma, X. Wu, and Z. Luo. Biomimetic modeling and three-dimension reconstruction of the artificial bone. *Comput Meth Prog Bio*, 88 :123–130, 2007.
- [51] J. Choi, J. W. Harvey, and M. H. Conklin. Use of multi-parameter sensitivity analysis to determine relative importance of factors influencing natural attenuation of mining contaminants. In *U.S. Geological Survey Toxic Substances Hydrology Program - Technical Meeting, Charleston, South Carolina, USA, March 8-12*, volume 1, Section C, pages 185–192, 1999.
- [52] C. Ciani, S. B. Doty, and S. P. Fritton. Mapping bone interstitial fluid movement : Displacement of ferritin tracer during histological processing. *Bone*, 37 :379–387, 2005.

- [53] P. G. Coelho, P. R. Fernandes, H. C. Rodrigues, J. B. Cardoso, and J. M. Guedes. Numerical modeling of bone tissue adaptation - A hierarchical approach for bone apparent density and trabecular structure. *J Biomech*, 42 :830–837, 2009.
- [54] T. Colinart, S. DidierJean, O. Lottin, C. Moyen, and G. Marenzana. Transport d'eau et de charges dans un milieu poreux Application à une membrane de pile à combustible. In *Congrès Français de Thermique, SFT 2007, Île des Embiez, 29 mai - 1 juin, 2007*.
- [55] R. Comolet. *Biomécanique circulatoire*. Masson, 1984.
- [56] COMSOL Multiphysics. Model library, 2005. Grenoble (France).
- [57] J. M. Corrêa, F. A. Farret, V. A. Popov, and M.G Simões. Sensitivity analysis of the modeling parameters used in simulation of proton exchange membrane fuel cells. *IEEE T Energy Convers*, 20 :211–218, 2005.
- [58] S. C. Cowin. On mechanosensation in bone under microgravity. *Bone*, 22 :119S–125S, 1998.
- [59] S. C. Cowin. *Bone Mechanics Handbook*. CRC Press LLC, Boca Raton, second edition, 2001.
- [60] S. C. Cowin. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2 :256–260, 2002.
- [61] S. C. Cowin. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech*, 40 :S105–S109, 2007.
- [62] S. C. Cowin, S. Weinbaum, and Y. Zeng. A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials. *J Biomech*, 28 :1281–1297, 1995.
- [63] S.C. Cowin. Bone poroelasticity. *J Biomech*, 32 :217–238, 1999.
- [64] J. M. Crolet and M. Racila. Elaboration of assumptions for the fluid problem at microscopic scale in Sinupros, mathematical model of cortical bone. *Math Comput Model*, 49 :2182–2190, 2009.

- [65] D. M. Cullinane. The role of osteocytes in bone regulation : Mineral homeostasis versus mechanoreception. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2 :242–244, 2002.
- [66] J. D. Currey. The structure of bone tissue. In *Bones : Structure and mechanics*, pages 3–26. Princeton University Press, second edition, 2002.
- [67] J. D. Currey. The many adaptations of bone. *J Biomech*, 36 :1487–1495, 2003.
- [68] J. H. Cushman, L. S. Bennethum, and B. X. Hu. A primer on upscaling tools for porous media. *Adv Water Resour*, 25 :1043–1067, 2002.
- [69] M. Dabagh, P. Jalali, Y. T. Konttinen, and P. Sarkomaa. Distribution of shear stress over smooth muscle cells in deformable arterial wall. *Med Biol Eng Comput*, 46 :649–657, 2008.
- [70] G. de Mercato and F. J. Garcia-Sánchez. Dielectric properties of fluid-saturated bone : a comparison between diaphysis and epiphysis. *Med Biol Eng Comput*, 26 :313–316, 1988.
- [71] R. Dell and D. Greene. Is osteoporosis disease management cost effective ? *Curr Orthopaed R*, 8 :49–55, 2010.
- [72] E. Denk, D. Hillegonds, R. F. Hurrell, J. Vogel, K. Fattinger, H. J. Hauselmann, M. Kraenzlin, and T. Walczyk. Evaluation of ^{41}Ca as a new approach to assess changes in bone metabolism : effect of a bisphosphonate intervention in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res*, 22 :1518–1525, 2007.
- [73] A. DiCarlo, S. Naili, and S. Quiligotti. Sur le remodelage des tissus osseux anisotropes. *C R Mécanique*, 334 :651–661, 2006.
- [74] K. Dolowy. Bioelectrochemistry of cell surfaces. *Prog Surf Sci*, 15 :245–368, 1984.
- [75] T.J. Donohue and C.M. Wensrich. A numerical investigation of the void structure of fibrous materials. *Powder Technol*, 186 :72–79, 2008.
- [76] G. Ducher and C.-J. Blimkie. Adaptations architecturales du tissu osseux en réponse à l'exercice physique : intérêts et limites des méthodes non invasives utilisées chez l'homme. *Sci Sport*, 21 :255–267, 2006.

- [77] P. Ducy, T. Schinke, and G. Karsenty. The osteoblast : A sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, 289 :1501–1504, 2000.
- [78] G. Elkaïm. *Les équilibres en chimie*. Presses universitaires de France, Paris, 1980.
- [79] A. A. Espinoza Orías, J. M. Deuerling, M. D. Landrigan, J. E. Renaud, and R. K. Roeder. Anatomic variation in the elastic anisotropy of cortical bone tissue in the human femur. *J Mech Behav Biomed*, 2 :255–263, 2009.
- [80] V. Everts, J. M. Delaissé, W. Korper, D. C. Jansen, W. Tigchelaar-Gutter, P. Saftig, and W. Beertsen. The bone lining cell : Its role in cleaning howship’s lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res*, 17 :77–90, 2002.
- [81] D. P. Fernández, Y. Mulev, A. R. H. Goodwin, and J. M. H. Levelt Sengers. A Database for the Static Dielectric Constant of Water and Steam. *J Phys Chem Ref Data*, 24 :33–69, 1995.
- [82] Fluxion-Biosciences. BioFlux : live cell assays with controlled shear flow, 2005. URL <http://www.fluxionbio.com/products-q10035-c4-BioFlux.aspx> (Accessed October 13th 2011).
- [83] A. J. Freemont. The tissues we deal with (I) Bone. *Curr Orthopaed*, 12 :181–192, 1998.
- [84] Z. B. Friedenberg, L. M. Zemsky, R. P. Pollis, and C. T. Brighton. The response of non-traumatized bone to direct current. *J Bone Joint Surg Am*, 56 :1023–1030, 1974.
- [85] A. Friedman. Fluid and electrolyte therapy : a primer. *Pediatr Nephrol*, 25 :843–846, 2010.
- [86] S. P. Fritton and S. Weinbaum. Fluid and solute transport in bone : flow-induced mechano-transduction. *Annu Rev Fluid Mech*, 41 :347–374, 2009.
- [87] H.M. Frost. Measurement of osteocytes per unit volume and volume components of osteocytes and canaliculae in man. *Henry Ford Hosp Med Bull*, 8 :208–211, 1960.
- [88] G. Gacs and D. Barltrop. Significance of Ca-soap formation for calcium absorption in the rat. *Gut*, 18 :64–68, 1977.

- [89] G. Gailani, M. Benalla, R. Mahamud, S.C. Cowin, and L. Cardoso. Experimental determination of the permeability in the lacunar-canalicular porosity of bone. *J Biomech Eng*, 131 : 101007, 2009.
- [90] S. Gallea, F. Lallemand, A. Afti, G. Rawadi, V. Ramez, S. Spinella-Jaegle, S. Kawai, C. Faucheu, L. Huet, R. Baron, and S. Roman-Roman. Activation of mitogen-activated protein kinase cascades is involved in regulation of bone morphogenetic protein-2-induced osteoblast differentiation in pluripotent c2c12 cells. *Bone*, 28 :491–498, 2001.
- [91] J. D. Gardinier, C. W. Townend, K.-P. Jen, Q. Wu, R. L. Duncan, and L. Wang. In situ measurement of the mammalian lacunar-canalicular system. *Bone*, 46 :1075–1081, 2010.
- [92] H. H. Girault. *Électrochimie physique et analytique*. Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, 2007.
- [93] D. E. Goldsack and R. Franchetto. The viscosity of concentrated electrolyte solutions. I. Concentration dependence at fixed temperature. *Can J Chem*, 55 :1062–1072, 1977.
- [94] D. E. Goldsack and R. C Franchetto. The viscosity of concentrated electrolyte solutions. II. Temperature dependence. *Can J Chem*, 56 :1442–1450, 1978.
- [95] S. R. Goodyear, I. R. Gibson, J. M. S. Skakle, R. P. K. Wells, and R. M. Aspden. A comparison of cortical and trabecular bone from C57 Black 6 mice using Raman spectroscopy. *Bone*, 44 :899–907, 2009.
- [96] G.C. Goulet, D. Coombe, R.J. Martinuzzi, and R.F. Zernicke. Poroelastic evaluation of fluid movement through the lacunocanalicular system. *Ann Biomed Eng*, 37 :1390–1402, 2009.
- [97] P. Grécias. *Chimie, 2^e année, PC PC**. Lavoisier, Paris, 2009.
- [98] European Parliament Osteoporosis Interest Group. Technical report, International Osteoporosis Foundation, 2008.
- [99] G. Gu, K. Kurata, Z. Chen, and H. K. Väänänen. Osteocyte : a cellular basis for mechanotransduction in bone. *J Biomech Sci Eng*, 2 :150–165, 2007.

- [100] R.M. Guedes, J.A. Simões, and J.L. Morais. Viscoelastic behaviour and failure of bovine cancellous bone under constant strain rate. *J Biomech*, 39 :49 – 60, 2006.
- [101] D. J. Hadjidakis and I. I. Androulakis. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci*, 1092 :385–396, 2006.
- [102] J. Han, J. Fu, and R.B. Schoch. Molecular sieving using nanofilters : Past, present and future. *Lab Chip*, 8 :23–33, 2008.
- [103] Y. Han, S. C. Cowin, M. B. Schaffler, and S. Weinbaum. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *P Natl Acad Sci USA*, 101 :16689–16694, 2004.
- [104] T. L. Haut Donahue, T. R. Haut, C. E. Yellowley, H. J. Donahue, and C. R. Jacobs. Mechanosensitivity of bone cells to oscillating fluid flow induced shear stress may be modulated by chemotransport. *J Biomech*, 36 :1363–1371, 2003.
- [105] R. P. Heaney. Ethnicity, bone status, and the calcium requirement. *Nutr Res*, 22 :153–178, 2002.
- [106] R. P. Heaney. How does bone support calcium homeostasis ? *Bone*, 33 :264–268, 2003.
- [107] R. P. Heaney. Role of dietary sodium in osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*, 25 :271S–276S, 2006.
- [108] A. E. Herr, J. I. Molho, J. G. Santiago, M. G. Mungal, T. W. Kenny, and M. G. Garguilo. Electroosmotic capillary flow with nonuniform zeta potential. *Anal Chem*, 72 :1053–1057, 2000.
- [109] R. Huiskes. On the modelling of long bones in structural analyses. *J Biomech*, 15 :65–69, 1982.
- [110] R. J. Hunter. *Foundations of Colloid Sciences*. Oxford University Press, New York, Second edition, 2001.
- [111] C. R. Jacobs, S. Temiyasathit, and A. B. Castillo. Osteocyte mechanobiology and pericellular mechanics. *Annu Rev Biomed Eng*, 12 :369–400, 2010.

- [112] S. Judex, T. S. Gross, R. C. Bray, and R. F. Zernicke. Adaptation of bone to physiological stimuli. *J Biomech*, 30 :421–429, 1997.
- [113] U. Kaatze and R. Pottel. Dielectric properties of organic solute-water mixtures. Hydrophobic hydration and relaxation : in honour of professor gerhard hertz. *J Mol Liquids*, 52 :181 – 210, 1992.
- [114] J. Kaiser, T. Lemaire, S. Naili, V. Sansalone, and S. V. Komarova. Do calcium fluxes within cortical bone affect osteocyte mecanosensitivity ? revue, 2011.
- [115] J. Kaiser, S. Naili, V. Sansalone, and T. Lemaire. Effective chemical transport within coticall bone : a comparison between textural and electrochemical effects. revue, 2011.
- [116] N. L. Kaltreider, G. R. Meneely, J. R. Allen, and W. F. Bale. Determination of the volume of the extracellular fluid of the body with radioactive sodium. *J Exp Med*, 74 :569–590, 1941.
- [117] Y. Kameo, T. Adachi, N. Sato, and M. Hojo. Estimation of bone permeability considering the morphology of lacuno-canalicular porosity. *J Mech Behav Biomed Mat*, 3 :240–248, 2010.
- [118] H. Kamioka, Y. Miki, K. Sumitani, K. Tagami, K. Terai, K. Hosoi, and T. Kawata. Extracellular calcium causes the release of calcium from intracellular stores in chick osteocytes. *Biochem Bioph Res Co*, 212 :692–696, 1995.
- [119] J. A. Kanis and O. Johnell. Requirements for dxa for the management of osteoporosis in europe. *Osteoporosis Int*, 16 :229–238, 2005.
- [120] A. Kasneci, N. M. Kemeny-Suss, S. V. Komarova, and L. E. Chalifour. Egr-1 negatively regulates calsequestrin expression and calcium dynamics in ventricular cells. *Cardiovasc Res*, 81 :695–702, 2009.
- [121] N. Kernén, E. and de Rooij, J. Huyghe, W. van Duyl, D. Tanase, and P. J. French. Microelectrodes for measuring streaming potential in bone. In *IEEE Sensors 2005, Irvine-California, Oct 30 -Nov 3*.

- [122] J. Kestin, H. E. Khalifa, and R. J. Correia. Tables of the dynamic and kinematic viscosity of aqueous KCl solutions in the temperature range 25-150° C and the pressure range 0.1-35 MPa, journal = *J Phys Chem Ref Data*. 10 :57–70, 1981.
- [123] J. Kestin, H. E. Khalifa, and R. J. Correia. Tables of the dynamic and kinematic viscosity of aqueous NaCl solutions in the temperature range 20-150° C and the pressure range 0.1-35 MPa, journal = *J Phys Chem Ref Data*. 10 :71–87, 1981.
- [124] Y.-W. Kim, J.-J. Kim, Y. H. Kim, and J.-Y. Rho. Effects of organic matrix proteins on the interfacial structure at the bone-biocompatible nacre interface in vitro. *Biomaterials*, 23 : 2089–2096, 2002.
- [125] J. Kirk Bass and G. M. Chan. Calcium nutrition and metabolism during infancy. *Nutrition*, 22 :1057–1066, 2006.
- [126] J. Klein-Nulend, A. Van der Plas, C. M. Semeins, N. E. Ajubi, J. A. Frangos, P. J. Nijweide, and E. H. Burger. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J*, 9 : 441–445, 1995.
- [127] J. Klein-Nulend, P. J. Nijweide, and E. H. Burger. Osteocyte and bone structure. *Curr Orthopaed Rep*, 1 :5–10, 2003.
- [128] J. Klein-Nulend, R. G. Bacabac, and M. G. Mullender. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol*, 53 :576–580, 2005.
- [129] M. L. Knothe Tate. "Whither flows the fluid in bone ?" An osteocyte's perspective. *J Biomech*, 36 :1409–1424, 2003.
- [130] M. L. Knothe Tate, P. Niederer, and U. Knothe. In vivo tracer transport through the lacuno-canalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone*, 22 : 107–117, 1998.
- [131] M.L. Knothe Tate, J.R. Adamson, A.E. Tami, and T.W. Bauer. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol*, 36 :1–8, 2004.

- [132] K. J. Koester, J. W. Ager, and R. O. Ritchie. The true toughness of human cortical bone measured with realistically short cracks. *Nat Mater*, 7 :672–677, 2008.
- [133] S. V. Komarova, R. J. Smith, S. J. Dixon, S. M. Sims, and L. M. Wahl. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33 :206–215, 2003.
- [134] K. Kusuzaki, N. Kageyama, H. Shinjo, H. Takeshita, H. Murata, S. Hashiguchi, T. Ashihara, and Y. Hirasawa. Development of Bone Canaliculi During Bone Repair. *Bone*, 27 :655–659, 2000.
- [135] T. Lemaire. *Couplages électro-chimio-hydro-mécaniques dans les milieux argileux*. PhD thesis, Institut National Polytechnique de Lorraine, 2004.
- [136] T. Lemaire and S. Naili. Stimuli physiques du remodelage osseux. In *Reconstruction osseuse et cutanée : Biomécanique et Techniques de l’Ingénieur*, pages 57–71. Eds Sauramps Medical, Montpellier, 2008.
- [137] T. Lemaire, V. Sansalone, and S. Naili. Multiphysical modelling of fluid transport through osteo-articular media.
- [138] T. Lemaire, M. Moyne, D. Stemmelen, and M. A. Murad. Electro-chemo-mechanical couplings in swelling clays derived by homogenization : electroviscous effects and Onsager’s relations. In *Poromechanics II, Proc 2nd Biot Conference Grenoble - France*, pages 489–494. Balkema, Amsterdam, 2002.
- [139] T. Lemaire, C. Moyne, D. Stemmelen, and M.A. Murad. Modèles à deux et trois échelles pour l’étude des phénomènes électro-chimio-mécaniques dans les milieux poreux gonflants. In *Microstructure et propriétés des matériaux*, pages 195–202. Presses de l’ENPC, Paris, 2005.
- [140] T. Lemaire, S. Naili, and A. Rémond. Multiscale analysis of the coupled effects governing the movement of interstitial fluid in cortical bone. *Biomech Model Mechanobiol*, 5 :39–52, 2006.

- [141] T. Lemaire, C. Moyne, and D. Stemmelen. Modelling of electro-osmosis in clayey materials including ph effects. *Phys Chem Earth*, 32 :441–452, 2007.
- [142] T. Lemaire, F. Borocin, and S. Naili. Mécanotransduction du remodelage osseux : rôle des fissures à la périphérie des ostéons. *C R Mécanique*, 336 :354–362, 2008.
- [143] T. Lemaire, S. Naili, and A. Rémond. Study of the influence of fibrous pericellular matrix in the cortical interstitial fluid movement with hydroelectrochemical effects. *J Biomech Eng*, 130 :01100,1–11, 2008.
- [144] T. Lemaire, J. Kaiser, S. Naili, and V. Sansalone. Modelling of the transport in electrically charged porous media including ionic exchanges. *Mech Res Commun*, 37 :495–499, 2010.
- [145] T. Lemaire, E. Capiiez-Lernout, J. Kaiser, S. Naili, E. Rohan, and V. Sansalone. A multiscale theoretical investigation of electric measurements in living bone. Piezoelectricity and electrokinetics. *Bull Math Biol*, in press, pages DOI 10.1007/s11538–011–9641–9, 2011.
- [146] T. Lemaire, E. Capiiez-Lernout, J. Kaiser, S. Naili, and V. Sansalone. What is the importance of multiphysical phenomena in bone remodelling signals expression ? A multiscale perspective. *J Mech Behav Biomed Mat*, 4 :909–920, 2011.
- [147] T. Lemaire, S. Lemonnier, and S. Naili. On the paradoxical determinations of the lacuno-canalicular permeability of bone. revue, 2011.
- [148] V. Lemaire, F. L. Tobin, L. D. Greller, C. R. Cho, and L. J. Suva. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *J Theor Biol*, 229 :293–309, 2004.
- [149] S. Lemonnier, S. Naili, C. Oddou, and T. Lemaire. Numerical determination of the lacuno-canalicular permeability of bone. *Comput Methods Biomech Biomed Eng*, 14 :133–135, 2011.
- [150] W. Li, J. D. Gardinier, C. Price, and L. Wang. Does blood pressure enhance solute transport in the bone lacuno-canalicular system ? *Bone*, 47 :353–359, 2010.

- [151] S.A. Lima. *Modelagem Multiescala do Acoplamento Eletro-Químico em um Meio Poroso Argiloso com Dependência do pH*. PhD thesis, Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, Brazil, 2007.
- [152] L. Liu, W. Yuan, and J. Wang. Mechanisms for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells induced by fluid shear stress. *Biomech Model Mechanobiol*, 9 :659–670, 2010.
- [153] E. J. Mackie. Osteoblasts : novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell B*, 35 :1301–1305, 2003.
- [154] C. MacLean, S. Newberry, M. Maglione, M. McMahon, V. Ranganath, M. Suttorp, W. Mojica, M. Timmer, A. Alexander, M. McNamara, S. B. Desai, A. Zhou, S. Chen, J. Carter, C. Tringale, D. Valentine, B. Johnsen, and J. Grossman. Systematic review : Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*, 148 :197–213, 2008.
- [155] C. Magnier, S. Wendling-Mansuy, and P. Chabrand. Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint. *C R Mécanique*, 335 :48–55, 2007.
- [156] A. F. T. Mak, D. T. Huang, J. D. Zhang, and P. Tong. Deformation-induced hierarchical flows and drag forces in bone canaliculi and matrix microporosity. *J Biomech*, 30 :11–18, 1997.
- [157] E. Malachanne, D. Dureisseix, P. Cañadas, and F. Jourdan. Experimental and numerical identification of cortical bone permeability. *J Biomech*, 41 :721–725, 2008.
- [158] A. M. Malone, C. T. Anderson, P. Tummala, R. Y. Kwon, T. R. Johnston, T. Stearns, and C. R. Jacobs. Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. *P Natl Acad Sci USA*, 104 :13325–13330, 2007.
- [159] M. Marenzana, A. M. Shipley, P. Squitiero, J. G. Kunkel, and A. Rubinacci. Bone as an ion exchange organ : Evidence for instantaneous cell-dependent calcium efflux from bone not due to resorption. *Bone*, 37 :545–554, 2005.

- [160] G. Marotti, M. Ferretti, M.A. Muglia, C. Palumbo, and S. Palazzini. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface of rabbit tibiae. *Bone*, 13 :363–368, 1992.
- [161] G. Marotti, M. Ferretti, F. Remaggi, and C. Palumbo. Quantitative evaluation on osteocyte canalicular density in human secondary osteons. *Bone*, 16 :125–128, 1995.
- [162] M. Matsumoto, T. Miyake, H. Noshi, M. Kambara, and K. Konishi. Zeta Potential Studies on the Adsorption of Proteins on a Synthetic Hydroxyapatite. *Colloid Surf*, 40 :77–84, 1989.
- [163] J.-M. Mbuyi-Muamba, J. Dequeker, and G. Gevers. Biochemistry of bone. *Baillière's Clin Rheum*, 2 :63–101, 1988.
- [164] F. McDonald. Ion channels in osteoblasts : A story of two intracellular organelles. *Surg J R Coll Surg E*, 2 :63–69, 2004.
- [165] J. H. McElhaney. The Charge Distribution on the Human Femur Due to Load. *J Bone Joint Surg*, 49 :1561–1571, 1967.
- [166] F. C. McLean. The ultrastructure and function of bone. *Science*, 127 :451–456, 1958.
- [167] L.M. McNamara, R.J. Majeska, S. Weinbaum, V. Friedrich, and M.B. Schaffler. Attachment of osteocyte cell processes to the bone matrix. *Anat Rec*, 292 :355–363, 2009.
- [168] H. H. Messer. Bone Cell Membranes. *Clin Orthop Relat R*, 166 :256–276, 1982.
- [169] Y. Mikuni-Takagaki. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab*, 17 :57–60, 1999.
- [170] S. Mishra and M. L. Knothe-Tate. Effect of lacunocanalicular architecture on hydraulic conductance in bone tissue : implication for bone health and evolution. *Anat Rec A*, 273A : 752–762, 2003.
- [171] K. Monkos. Viscosity of bovine serum albumin aqueous solutions as a function of temperature and concentration. *Int J Biol Macromol*, 18 :61 – 68, 1996.
- [172] C. Moreau and J. P. Payen. *Thermodynamique chimique*. Sciences Belin Sup, Paris, 1996.

- [173] C. Moyne and M. A. Murad. Electro-chemo-mechanical couplings in swelling clays derived from a micro/macro-homogenization procedure. *Int J Solids Struct*, 39 :6159–6190, 2002.
- [174] D. S. Munro. The effects of sodium depletion on bone sodium metabolism. *Proc R Soc Med*, 52 :258–259, 1959.
- [175] D. S. Munro, R. S. Satoskar, and G. M. Wilson. The exchange of bone sodium with isotopes in rats. *J Physiol*, 139 :474–488, 1957.
- [176] V.-H. Nguyen, T. Lemaire, and S. Naili. Poroelastic behaviour of cortical bone under harmonic axial loading : A finite element study at the osteonal scale. *Med Eng Phys*, 32 :384 – 390, 2010.
- [177] B. S. Noble. The osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys*, 473 :106–111, 2008.
- [178] B. S. Noble and J. Reeve. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol*, 159 :7–13, 2000.
- [179] K. Noris-Suárez, J. Lira-Olivares, A.M. Ferreira, J.L. Feijoo, N. Suárez, M.C. Hernández, and E. Barrios. In vitro deposition of hydroxyapatite on cortical bone collagen stimulated by deformation-induced piezoelectricity. *Biomacromolecules*, 8 :941–948, 2007.
- [180] K. Nörtemann, J. Hilland, and U. Kaatze. Dielectric properties of aqueous nacl solutions at microwave frequencies. *J Phys Chem A*, 101 :6864–6869, 1997.
- [181] M. Olszta, X. Cheng, S. Soo Jee, R. Kumar, Y.-Y. Kim, M. J. Kaufman, E. P. Douglas, and L. B. Gower. Bone structure and formation : A new perspective. *Mater Sci Eng R*, 58 : 77–116, 2007.
- [182] M. W. Otter, L. A. MacGinities, K. G. Seiz, M. W. Johnson, R. B. Dell, and G. V. B. Cochran. Dependence of streaming potential frequency response on sample thickness : Implications for fluid flow through bone microstructure. *Biomimetics*, 2 :57–75, 1994.
- [183] M. Owen and J. T. Triffitt. Extravascular albumin in bone tissue. *J Physiol*, 257 :293–307, 1976.

- [184] A.M. Parfitt. Misconceptions (3) : calcium leaves bone only by resorption and enters only by formation. *Bone*, 33 :259–263, 2003.
- [185] D. H. Pashley, S. M. Thompson, and F. P. Stewart. Dentin permeability : Effects of temperature on hydraulic conductance. *J Dent Res*, 62 :956–959, 1983.
- [186] R. Pawlicki. Correlation between the structure of the wall of the bone lacuna and the localization of the osteocyte within this lacuna. *Acta Anat*, 95 :421–433, 1976.
- [187] N. Petrov and S. R. Pollack. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons. *Biorheology*, 40 :347–353, 2003.
- [188] N. Petrov, S. R. Pollack, and R. Blagoeva. A discret model for streaming potential in a single osteon. *J Biomech*, 22 :517–521, 1989.
- [189] K. Piekarski and M. Munro. Transport mechanism operating between blood supply and osteocytes in long bones. *Nature*, 269 :80–82, 1977.
- [190] P. Pivonka, J. Zimak, D. W. Smith, B. S. Gardiner, C. R. Dunstan, N. A. Sims, T. J. Martin, and G. R. Mundy. Model structure and control of bone remodeling : A theoretical study. *Bone*, 43 :249 – 263, 2008.
- [191] P. Pivonka, J. Zimak, D. W. Smith, B. S. Gardiner, C. R. Dunstan, N. A. Sims, T. J. Martin, and G. R. Mundy. Theoretical investigation of the role of the rank-rankl-opg system in bone remodeling. *J Theor Biol*, 262 :306–316, 2010.
- [192] A. Plecis, R. B. Schoch, and P. Renaud. Ionic transport phenomena in nanofluidics : experimental and theoretical study of the exclusion-enrichment effect on a chip. *Nano Lett*, 5 : 1147–1155, 2005.
- [193] S. R. Pollack, N. Petrov, R. Salzstein, G. Brankov, and R. Blagoeva. An anatomical model for streaming potential in osteons. *J Biomech*, 17 :627–636, 1984.

- [194] C. Price, X. Zhou, W. Li, and L. Wang. Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone : Direct evidence for load-induced fluid flow. *J Bone Miner Res*, 26 :277–285, 2011.
- [195] H. Qing and L. F. Bonewald. Osteocyte remodeling of the perilacunar/canalicular matrix. *Int J Oral Sci*, 1 :59–65, 2009.
- [196] S. H. Ralston, A. I. Langston, and I. R. Reid. Pathogenesis and management of Paget’s disease of bone. *Lancet*, 372 :155–163, 2008.
- [197] G. C. Reilly, H. F. Knapp, A. Stemmer, P. Niederer, and M. L. Knothe Tate. Investigation of the morphology of the lacunocanalicular system of cortical bone using atomic force microscopy. *Ann Biomed Eng*, 29 :1074–1081, 2001.
- [198] J.-Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, and P. Zioupos. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys*, 20 :92–102, 1998.
- [199] R. C. Riddle and H. J. Donahue. From streaming potentials to shear stress : 25 years of bone cell mechanotransduction. *J Orthop Res*, 27 :143–149, 2009.
- [200] R. Rizzoli and J. P. Bonjour. Hormones and bones. *Lancet*, 349 :sI20–sI23, 1997.
- [201] A. Rémond and S. Naili. Transverse isotropic poroelastic osteon model under cyclic loading. *Mech Res Commun*, 32 :645–651, 2005.
- [202] A. Rémond, S. Naili, and T. Lemaire. Interstitial fluid flow in the osteon with spatial gradients of mechanical properties : a finite element study. *Biomech Model Mechanobiol*, 7 : 487–495, 2008.
- [203] G. Y. Rochefort, S. Pallu, and C. L. Benhamou. Osteocyte : the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis Int*, 21 :1457–1469, 2010.
- [204] G. A. Rodan and T. J. Martin. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science*, 289 : 1508–1514, 2000.
- [205] A. S. Romer. Major steps in vertebrate evolution. *Science*, 158 :1629–1637, 1967.

- [206] M. D. Ryser, N. Nigam, and S. V. Komarova. Mathematical Modeling of Spatio-Temporal Dynamics of a Single Bone Multicellular Unit. *J Bone Miner Res*, 24 :860–870, 2009.
- [207] R. Saeed, F. Uddin, S. Masood, and N. Asif. Viscosities of ammonium salts in water and ethanol + water systems at different temperatures. *J Mol Liq*, 146 :112 – 115, 2009.
- [208] R. A. Salzstein, S. R. Pollack, A. F. T. Mak, and N. Petrov. Electromechanical potentials in cortical bone - I. A continuum approach. *J Biomech*, 20 :261–270, 1987.
- [209] V. Sansalone, T. Lemaire, and S. Naili. Modélisation multi-échelle des propriétés mécaniques de l’os : étude à l’échelle de la fibrille. *C R Mécanique*, 335 :436–442, 2007.
- [210] V. Sansalone, T. Lemaire, and S. Naili. Variational homogenization for modeling fibrillar structures in bone. *Mech Res Commun*, 36 :265–273, 2009.
- [211] V. Sansalone, S. Naili, V. Bousson, C. Bergot, F. Peyrin, J. Zarka, J. D. Laredo, and G. Haïat. Determination of the heterogeneous anisotropic elastic properties of human femoral bone : From nanoscopic to organ scale. *J Biomech*, 43 :1857–1863, 2010.
- [212] A. Saraux, C. Brun-Strang, V. Mimaud, A.-M. Vigneron, and A. Lafuma. Epidemiology, impact, management, and cost of Paget’s disease of bone in France. *Joint Bone Spine*, 74 : 90–95, 2007.
- [213] S. M. Schimdt, M. J. McCready, and A. E. Ostafin. Effect of oscillating fluid shear on solute transport in cortical bone. *J Biomech*, 28 :2337–2343, 2005.
- [214] S. Senapati and A. Chandra. Dielectric constant of water confined in a nanocavity. *J Phy Chem B*, 105 :5106–5109, 2001.
- [215] V. I. Sikavitsas, J. S. Temenoff, and A. G. Mikos. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*, 22 :2581–2593, 2001.
- [216] T. H. Smit, J. M. Huyghe, and S. C. Cowin. Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone. *J Biomech*, 35 :829–835, 2002.
- [217] M. J. Snyder, J. A. Wilensky, and J. D. Fortin. Current applications of electrotherapeutics in collagen healing. *Pain Physician*, 5 :172–181, 2002.

- [218] G. Sposito. *The surface chemistry of soils*. Oxford University Press, New York, 1984.
- [219] S. Srinivasan and T. S. Gross. Canalicular fluid flow induced by bending of a long bone. *Med Eng Phys*, 22 :127–133, 2000.
- [220] V. A. Stadelmann, A. Terrier, O. Gauthier, J.-M. Bouler, and D. P. Pioletti. Prediction of bone density around orthopedic implants delivering bisphosphonate. *Biomech Model Mechanobiol*, 42 :1206–1211, 2009.
- [221] W. Starkebaum, S. R. Pollack, and E. Korostoff. Microelectrode studies of stress-generated potentials in four-point bending of bone. *J Biomed Mater Res*, 13 :729–751, 1979.
- [222] A. Stein, J. P. Jr Whitlock, and M. Bina. Acidic polypeptides can assemble both histones and chromatin *in vitro* at physiological ionic strength. *P Natl Acad Sci USA*, 76 :5000–5004, 1979.
- [223] W. A. Stini. "osteoporosis" : Etiologies, prevention, and treatment. *Am J Phys Anthropol*, 33 :151–194, 1990.
- [224] A. Sze, D. Erickson, L. Ren, and D. Li. Zeta-potential measurement using the Smoluchowski equation and the slope of the current–time relationship in electroosmotic flow. *J Colloid Interf Sci*, 261(2) :402 – 410, 2003.
- [225] R. V. Talmage and H. T. Mobley. Calcium homeostasis : Reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocr*, 156 :1–8, 2008.
- [226] A.E. Tami, M.B. Schaffler, and M.L. Knothe Tate. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone’s molecular sieving function. *Biorheology*, 40 :577–590, 2003.
- [227] A. Teti and A. Zallone. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis ? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone*, 44 :11–16, 2009.
- [228] T. Teutenberg, S. Wiese, P. Wagner, and J. Gmehling. High-temperature liquid chromatography. Part II : Determination of the viscosities of binary solvent mixtures–Implications for liquid chromatographic separations. *J Chromatogr A*, 1216 :8470 – 84879, 2009.

- [229] T. Teutenberg, S. Wiese, P. Wagner, and J. Gmehling. High-temperature liquid chromatography. Part III : Determination of the static permittivities of pure solvents and binary solvent mixtures—Implications for liquid chromatographic separations. *J Chromatogr A*, 1216 :8480–8487, 2009.
- [230] K. Thethi, P. Jurasz, A. J. MacDonald, A. D. Befus, S. F. P. Man, and M. Duszyk. Determination of cell surface charge by photometric titration. *J Biochem Biophys Methods*, 34 :137–145, 1997.
- [231] C. Tien. Multicomponent adsorption calculations. *Separ Technol*, 3 :32–45, 1993.
- [232] F. D. Jr. Tillman, S. L. Bartelt-Hunt, J. A. Smith, and G. R. Alther. Evaluation of an organoclay, an organoclay-anthracite blend, clinoptilolite, and hydroxy-apatite as sorbents for heavy metal removal from water. *B Environ Contam Tox*, 72 :1134–1141, 1993.
- [233] V. Toppets, V. Pastoret, V. De Behr, N. Antoine, C. Dessy, and A. Gabriel. Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux. *Ann Méd Vét*, 148 :1–13, 2004.
- [234] R.-Y. Tsay and S. Weinbaum. Viscous flow in a channel with periodic cross-bridging fibres : exact solutions and Brinkman approximation. *J Fluid Mech*, 226 :125–148, 1991.
- [235] V. Vahdati and G. Rouhi. A model for mechanical adaption of trabecular bone incorporating cellular accommodation and effects of microdamage and disuse. *Mech Res Commun*, 36 :284–293, 2009.
- [236] M. C. H. van der Meulen and P. J. Prendergast. Mechanics in skeletal development, adaptation and disease. *Philos T R Soc A*, 358 :565–578, 2000.
- [237] W. H. Van Riemsdijk, G. H. Bolt, L. K. Koopal, and J. Blaakmeer. Electrolyte adsorption on heterogeneous surfaces : Adsorption models. *J Colloid Interf Sci*, 109 :219–228, 1986.
- [238] J. Vandiver, D. Dean, N. Patel, W. Bonfield, and C. Ortiz. Nanoscale variation in surface charge of synthetic hydroxyapatite detected by chemically and spatially specific high-resolution force spectroscopy. *Biomaterials*, 26 :271–283, 2005.

- [239] A. Vayá, M. Simó, M. Santaloria, P. Carrasco, and D. Corella. Plasma viscosity and related cardiovascular risk factors in a Spanish Mediterranean population. *Thromb Res*, 120 :489–495, 2007.
- [240] R. Venditti, X. Xuan, and D. Li. Experimental characterization of the temperature dependence of zeta potential and its effect on electroosmotic flow velocity in microchannels. *Microfluid Nanofluid*, 2 :493–499, 2006.
- [241] M. Visekruna, D. Wilson, and F. E. McKiernan. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 :2948–2952, 2008.
- [242] M. Walsh, T. McGloughlin, D. W. Liepsch, T. O’Brien, L. Morris, and A.R. Ansari. On using experimentally estimated wall shear stresses to validate numerically predicted results. *Journal of Engineering in Medicine*, 217 :77–90, 2003.
- [243] L. Wang, S. P. Fritton, S. C. Cowin, and S. Weinbaum. Fluid pressure relaxation depends upon osteonal microstructure : modeling an oscillatory bending experiment. *J Biomech*, 32 :663–672, 1999.
- [244] L. Wang, S. P. Fritton, S. Weinbaum, and S. C. Cowin. On bone adaptation due to venous stasis. *J Biomech*, 36 :1439–1451, 2003.
- [245] L. Wang, Y. Wang, H. Han, S. C. Henderson, R. J. Majeska, S. Weinbaum, and M. B. Scaffler. *In situ* measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system. *P Natl Acad Sci USA*, 102 :11911–11916, 2005.
- [246] N. Wang, J.P. Butler, and D.E. Ingber. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 260 :1124–1127, 1993.
- [247] J. Watson. The electrical stimulation of bone healing. *P IEEE*, 67 :1339 – 1352, 1979.
- [248] J. Watson. Electricity and bone healing. *IEE Proc Pt A*, 128 :329–335, 1981.
- [249] D. C. Watts, O. M. El Mowafy, and A. A. Grant. Temperature-dependence of compressive properties of human dentin. *J Dent Res*, 66 :29–32, 1987.

- [250] A. Watzky and S. Naili. Orthotropic bone remodeling : case of plane stresses. *Mech Res Commun*, 31 :617–625, 2004.
- [251] R. C. Weast, M. J. Astle, and W. H. Beyer, editors. *Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 69th edition, 1989.
- [252] C. M. Weaver and R. P. Heaney. Calcium homeostasis. In *Calcium in Human Health*, pages 145–247. Humana press edition, 2006.
- [253] S. Weinbaum, S. C. Cowin, and Y. Zeng. A model for the excitaiton of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stress. *J Biomech*, 27 :339–360, 1994.
- [254] M. P. Whyte. Atypical Femoral Fractures, Bisphosphonates, and Adult Hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*, 24 :1132–1134, 2009.
- [255] J. Wolff. On the inner architecture of bones and its importance for bone growth (Über die innere Architectur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachsthum). *Clin Orthop Relat R*, 468 :1056–1065, 2010.
- [256] J. Wolff. On the theory of fracture healing (Zur Lehre von der Fracturenheilung). *Clin Orthop Relat R*, 468 :1052–1055, 2010.
- [257] J. J. Wysolmerski. The evolutionary origins of maternal calcium and bone metabolism during lactation. *J Mammary Gland Biol*, 7 :267–276, 2002.
- [258] J. You, G. C. Reilly, X. Zhen, C. E. Yellowley, Q. Chen, H. J. Donahue, and C. R. Jacobs. Osteopontin gene regulation by oscillatory fluid flow via intracellular calcium mobilization and activation of mitogen-activated protein kinase in mc3t3-e1 osteoblasts. *J Biol Chem*, 276 :13365–13371, 2001.
- [259] L. You, S. C. Cowin, M. B. Schaffler, and S. Weinbaum. A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *J Biomech*, 34 :1375–1386, 2001.
- [260] L. D. You, S. Weinbaum, S. C. Cowin, and M. B. Schaffler. Ultrastructure of the osteocyte process and its pericellular matrix. *Anat Rec A*, 278A :505–513, 2004.

- [261] D. Zhang and S. C. Cowin. Oscillatory bending of a poroelastic beam. *J Mech Phys Solids*, 42 :1575–1599, 1994.
- [262] D. Zhang, S. Weinbaum, and S. C. Cowin. On the calculation of bone pore water pressure due to mechanical loading. *Int J Solids Struct*, 35 :4981–4997, 1998.
- [263] D. Zhang, S. Weinbaum, and S.C. Cowin. Estimates of the peak pressures in bone pore water. *J Biomech Eng*, 120 :697–703., 1998.
- [264] X. Zhou, J. E. Novotny, and L. Wang. Anatomic variations of the lacunar-canalicular system influence solute transport in bone. *Bone*, 45 :704–710, 2009.

Annexes

Sommaire

Annexe A : Expression du potentiel de double-couche à partir de l'approximation de Debye-Hückel	199
Annexe B : Expression du potentiel de double-couche à partir de l'approximation de Gouy-Chapman	201
Annexe C : Définition du potentiel électrochimique	203
Annexe D : Discussion sur la valeur du nombre de Péclet à l'échelle de l'ostéon . .	207
Annexe E : Relations de réciprocité d'Onsager pour un électrolyte de chlorure de sodium	209

Annexe A: Expression du potentiel de double-couche à partir de l'approximation de Debye-Hückel

La solution analytique de l'équation de Debye-Hückel (2.134) est déterminée en utilisant le logiciel de calcul formel Maple[®] 9.50 (Maplesoft, Waterloo, ON, Canada). Pour une condition aux limites de type Dirichlet, le potentiel de double-couche est défini par :

$$\varphi(r) = \frac{\varphi(R_C) \left(I_0\left(\frac{r}{L_D}\right) K_0\left(\frac{R_M}{L_D}\right) - I_0\left(\frac{R_M}{L_D}\right) K_0\left(\frac{r}{L_D}\right) \right) + \varphi(R_M) \left(I_0\left(\frac{R_C}{L_D}\right) K_0\left(\frac{r}{L_D}\right) - I_0\left(\frac{r}{L_D}\right) K_0\left(\frac{R_C}{L_D}\right) \right)}{I_0\left(\frac{R_C}{L_D}\right) K_0\left(\frac{R_M}{L_D}\right) - I_0\left(\frac{R_M}{L_D}\right) K_0\left(\frac{R_C}{L_D}\right)}, \quad (\text{A.1})$$

avec R_M et R_C les rayons de la membrane ostéocytaire et du canalicule respectivement, r le rayon du pore et L_D la longueur de Debye. Les fonctions I_n et K_n sont les fonctions de Bessel modifiées d'ordre n .

Pour une condition aux limites de type Neumann, la définition du potentiel de double-couche est :

$$\varphi(r) = L_D \frac{\varphi(R_M) \left(I_0\left(\frac{r}{L_D}\right) K_1\left(\frac{R_C}{L_D}\right) + I_1\left(\frac{R_C}{L_D}\right) K_0\left(\frac{r}{L_D}\right) \right) - \varphi(R_C) \left(I_0\left(\frac{r}{L_D}\right) K_1\left(\frac{R_M}{L_D}\right) + I_1\left(\frac{R_M}{L_D}\right) K_0\left(\frac{r}{L_D}\right) \right)}{I_1\left(\frac{R_M}{L_D}\right) K_1\left(\frac{R_C}{L_D}\right) - I_1\left(\frac{R_C}{L_D}\right) K_1\left(\frac{R_M}{L_D}\right)}. \quad (\text{A.2})$$

Annexe B: Expression du potentiel de double-couche à partir de l'approximation de Gouy-Chapman

Dans cette annexe, la densité surfacique totale de charge σ proposée par la théorie de Gouy-Chapman est déterminée *via* la résolution de l'équation (2.139). Pour y parvenir, la méthode décrite par Hunter [110] est utilisée.

Remarque : Par souci de lisibilité, les "primes" et ordres issus du développement asymptotique ne sont pas notés.

Comme le potentiel de double-couche ne dépend que du rayon r du pore cylindrique, l'équation de Poisson-Boltzmann après homogénéisation est :

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial r^2} = -\frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i Z_i n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}). \quad (\text{B.1})$$

La multiplication par $2 \frac{\partial \varphi}{\partial r}$ à gauche et à droite de l'équation (B.1) donne :

$$2 \frac{\partial \varphi}{\partial r} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial r^2} = -2 \frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i Z_i n_{b_i} \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \frac{\partial \varphi}{\partial r}. \quad (\text{B.2})$$

L'intégration par rapport à r de l'équation (B.2) donne :

$$\left[\left(\frac{\partial \varphi}{\partial r} \right)^2 \right]_{R_M}^{\infty} = \frac{2RT}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i n_{b_i} \left[\left(\exp(-Z_i \bar{\varphi}) - 1 \right) \right]_{R_M}^{\infty}. \quad (\text{B.3})$$

Or, lorsque $r \rightarrow \infty$, $\varphi \rightarrow 0$ et $\partial \varphi / \partial r \rightarrow 0$. De plus, la valeur de φ aux parois est considérée comme égale au potentiel Zêta ζ . Par conséquent, l'équation (B.3) devient :

$$\frac{\partial \varphi}{\partial r} \Big|_{R_M} = -\sqrt{\frac{2RT}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i n_{b_i} \left(\exp(-Z_i \bar{\zeta}) - 1 \right)}. \quad (\text{B.4})$$

Remarque : Le signe « - » assure le fait que $|\varphi|$ croît au voisinage des parois et décroît jusqu'à tendre vers zéro dans le bulk. En effet, avec un tel choix, un potentiel de double-couche négatif a sa dérivée positive et inversement, en présence d'un potentiel de double-couche positif, sa dérivée est négative.

Par ailleurs, la densité surfacique de charge totale σ issue de la théorie de Gouy-Chapman est définie comme l'intégrale sur la longueur de la double-couche de la densité volumique de charge q :

$$\sigma = \int_{R_M}^{\infty} q \, dr. \quad (\text{B.5})$$

où $q = F \sum_i Z_i n_i$ (voir (2.7)-(2.8)). L'équation de Poisson-Boltzmann associée à la valeur de la dérivée du potentiel de double-couche (B.4) donnent :

$$\begin{aligned} \sigma &= -\varepsilon_0 \varepsilon_r \int_{R_M}^{\infty} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial r^2} dr = -\varepsilon_0 \varepsilon_r \left. \frac{\partial \varphi}{\partial r} \right|_{R_M} \\ &= -\sqrt{2RT \varepsilon_0 \varepsilon_r \sum_i n_{b_i} \left(\exp(-Z_i \bar{\zeta}) - 1 \right)}. \end{aligned} \quad (\text{B.6})$$

Ainsi, la condition aux limites du potentiel de double-couche proposée par Gouy-Chapman est :

$$\nabla \bar{\varphi} \cdot \mathbf{n} = \frac{F \sigma}{RT \varepsilon_0 \varepsilon_r} = -\sqrt{\frac{2F^2}{RT \varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_i n_{b_i} \left(\exp(-Z_i \bar{\zeta}) - 1 \right)}. \quad (\text{B.7})$$

Annexe C: Définition du potentiel électrochimique

Le potentiel électrochimique d'une espèce chimique i est la variation de l'énergie de Gibbs par rapport à la quantité de matière de i . En d'autres termes, cette définition s'appuie sur celles données par [78], [172], [92] et [97].

Soit une phase fluide idéale composée d'espèces chimiques j . L'ajout d'une mole de l'espèce chimique i varie l'énergie interne U du système. Cependant, le premier principe de la thermodynamique stipule que "[...] il y a conservation de l'énergie interne. Si l'énergie interne du système varie c'est qu'il y a échange d'énergie avec le milieu extérieur soit sous forme de travail W soit sous forme de chaleur Q " [172]. Par conséquent, la variation de l'énergie interne ΔU est égale à la somme des travaux des forces extérieures et des quantités de chaleur reçus : $\Delta U = W + Q$. Or, pour cette transformation, les travaux fournis sont : i/ le travail de la force de pression extérieure $W_P = -\int P_e dV$, avec P_e la pression extérieure exercée sur le système et V le volume, ii/ le travail dû aux forces chimiques $W_C = \int \sum_i \mu_i dN_i$, avec μ_i le potentiel chimique et N_i la quantité de matière de i , et iii/ le travail dû aux forces électriques $W_E = \int u idt = \int \phi F \sum_i Z_i dN_i$, avec u la tension, i l'intensité, t le temps, ϕ le potentiel électrique, F la constante de Faraday, Z_i la valence de l'ion i [92, 97]. Ainsi, l'accroissement infinitésimal de l'énergie interne émanant de cette transformation s'écrit :

$$dU = \delta W_P + \delta W_C + \delta W_E + \delta Q. \quad (\text{C.1})$$

Or, d'après [92] et [97] :

$$\delta W_P = -P_e dV, \quad (\text{C.2})$$

$$\delta W_C = \sum_i \mu_i dN_i, \quad (\text{C.3})$$

$$\delta W_E = \phi F \sum_i Z_i dN_i, \quad (\text{C.4})$$

$$\delta Q = T dS, \quad (\text{C.5})$$

où T est la température et S l'entropie. Cependant, pour une transformation mécanique infiniment lente et réversible, la pression extérieure P_e est égale à la pression du système P pour chaque instant [97]. Ainsi, le travail mécanique s'écrit : $W_P = -\int P dV$ et la variation de l'énergie interne devient :

$$dU = -P dV + T dS + \sum_i (\mu_i + \phi F Z_i) dN_i. \quad (\text{C.6})$$

Par ailleurs, l'enthalpie libre ou énergie de Gibbs G est définie par :

$$G = U + PV - TS. \quad (\text{C.7})$$

Ainsi, une variation de l'énergie de Gibbs est donnée par :

$$\begin{aligned} dG &= dU + P dV + V dP - T dS - S dT \\ &= V dP - S dT + \sum_i (\mu_i + \phi F Z_i) dN_i \\ &= \left(\frac{\partial G}{\partial P} \right)_{T, N_i} dP + \left(\frac{\partial G}{\partial T} \right)_{P, N_i} dT + \sum_i \left(\frac{\partial G}{\partial N_i} \right)_{P, T, N_{j \neq i}} dN_i, \end{aligned} \quad (\text{C.8})$$

où $(\star)_\alpha$ signifie que α est fixe. Ainsi, par identification, les égalités suivantes sont obtenues :

$$V = \left(\frac{\partial G}{\partial P} \right)_{T, N_i}, \quad (\text{C.9})$$

$$S = - \left(\frac{\partial G}{\partial T} \right)_{P, N_i}, \quad (\text{C.10})$$

$$\tilde{\mu}_i = \left(\frac{\partial G}{\partial N_i} \right)_{P, T, N_{j \neq i}}, \quad (\text{C.11})$$

avec $\tilde{\mu}_i = (\mu_i + \phi F Z_i)$.

En appliquant le théorème de Schwartz, on obtient :

$$\left(\frac{\partial \tilde{\mu}_i}{\partial P} \right)_{T, N_{j \neq i}} = \frac{\partial}{\partial P} \left(\frac{\partial G}{\partial N_i} \right) \quad (\text{C.12})$$

$$= \frac{\partial}{\partial N_i} \left(\frac{\partial G}{\partial P} \right) \quad (\text{C.13})$$

$$= \left(\frac{\partial V}{\partial N_i} \right)_{T, P, N_{j \neq i}} \quad (\text{C.14})$$

Ainsi, à température T et quantités molaires $N_{j \neq i}$ fixées, on a :

$$d\tilde{\mu}_i = \left(\frac{\partial V}{\partial N_i} \right)_{T, P, N_{j \neq i}} dP. \quad (\text{C.15})$$

Or, d'après la loi des gaz parfaits : $\left(\frac{\partial V}{\partial N_i} \right)_{T, P, N_{j \neq i}} = \frac{RT}{P}$. En notant P_0 une pression de référence (en générale égale à 1 atmosphère) et P_i la pression partielle de l'espèce chimique i , l'intégration de P_0 à P_i de l'équation (C.15) ($\int_{P_0}^{P_i} d\tilde{\mu}_i = \int_{P_0}^{P_i} \frac{RT}{P} dP$), donne le potentiel électrochimique de i à température T et sous la pression P_i :

$$\tilde{\mu}_i(P_i, T, N_{j \neq i}) = \tilde{\mu}_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + RT \ln \left(\frac{P_i}{P_0} \right). \quad (\text{C.16})$$

Or, la loi de Dalton indique que la pression partielle P_i de l'espèce chimique i est égale au produit de sa fraction molaire x_i par la pression totale P : $P_i = x_i P$. Par conséquent, le potentiel électrochimique $\tilde{\mu}_i(P_i, T, N_{j \neq i})$ est défini par :

$$\begin{aligned} \tilde{\mu}_i(P_i, T, N_{j \neq i}) &= \tilde{\mu}_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + RT \ln(x_i) + \int_{P_0}^{P_i} V_i dP, \\ &= \mu_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + \phi F Z_i + RT \ln \left(\frac{n_i}{n_{tot}} \right) + \int_{P_0}^P V_i dP, \end{aligned} \quad (\text{C.17})$$

où n_i et n_{tot} sont, respectivement, les concentrations molaires de i et totale, et $V_i = \frac{V}{N_i} = \frac{RT}{P}$ est le volume molaire de i .

Remarque : Si l'on considère un gaz, V_i dépend de la pression P_i à travers la loi des gaz parfaits. En revanche, si l'on considère un liquide incompressible, le volume ne dépend plus de la pression et l'on obtient le potentiel électrochimique suivant :

$$\begin{aligned} \tilde{\mu}_i(P_i, T, N_{j \neq i}) &= \mu_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + \phi F Z_i + RT \ln \left(\frac{n_i}{n_{tot}} \right) + V_i(P_i - P_0) \\ &= \mu_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + \phi F Z_i + RT \ln \left(\frac{n_i}{n_{tot}} \right) + V_i(x_i P - P_0) \\ &= \mu_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + \phi F Z_i + RT \ln \left(\frac{n_i}{n_{tot}} \right) + V_i \left(\frac{n_i}{n_{tot}} P - P_0 \right). \end{aligned} \quad (\text{C.18})$$

Par ailleurs, pour un fluide incompressible, le volume molaire V_i peut être exprimé à l'aide de ses masses molaire M_i et volumique ρ_i : $V_i = \frac{M_i}{\rho_i} = \frac{1}{n_i}$. Par conséquent, le potentiel électrochimique d'un fluide incompressible est défini par :

$$\tilde{\mu}_i(P_i, T, N_{j \neq i}) = \mu_i(P_0, T, N_{j \neq i}) + \phi F Z_i + RT \ln \left(\frac{n_i}{n_{tot}} \right) + \frac{1}{n_i} \left(\frac{n_i}{n_{tot}} P - P_0 \right). \quad (\text{C.19})$$

Annexe D: Discussion sur la valeur du nombre de Péclet à l'échelle de l'ostéon

Le nombre sans dimension de Péclet, intervenant dans l'équation du transport des ions à l'échelle de l'ostéon (similaire à l'éq. (2.59)) compare les transports convectif et diffusif. Il est défini par :

$$P_e \equiv \frac{v_r L_r}{D_r}, \quad (\text{D.1})$$

où v_r , L_r et D_r sont, respectivement, une vitesse, une longueur et un coefficient de diffusion de référence pour l'ostéon. Le rayon extérieur du canal de Havers $R|_{Hav}$ mesure une dizaine de micromètres [193, 129] et celui des vaisseaux haversiens $R|_{vas}$ mesure quelques micromètres [59] *i.e.* $R|_{Hav} \equiv O(10^{-5})$ m et $R|_{vas} \equiv O(10^{-6})$ m. Par conséquent, le fluide interstitiel ostéonal s'écoule dans l'espace annulaire haversien $\delta_R = R|_{Hav} - R|_{vas}$ mesurant quelques micromètres : $\delta_R \equiv O(10^{-6})$ m. Or, d'après Comolet [55], dans un capillaire de quelques micromètres de rayon, le sang s'écoule à une vitesse de l'ordre de 10^{-4} m/s. Comme cette taille de capillaire correspond à la taille du pore ostéonal, la vitesse de référence choisie pour l'ostéon est $v_r \equiv O(10^{-4})$ m/s. Par ailleurs, la longueur de référence L_r est la longueur caractéristique de l'échelle macroscopique, à savoir la hauteur de l'ostéon. Elle est de l'ordre du millimètre : $L_r \equiv O(10^{-3})$ m [193]. Enfin, en général, les coefficients de diffusion des espèces chimiques dans l'eau sont de l'ordre de 10^{-9} m²/s. C'est donc cette valeur qui est attribuée au coefficient de diffusion de référence D_r . Par conséquent, le nombre de Péclet, à l'échelle de l'ostéon, est de l'ordre de $O(10^2)$. Or, la longueur de référence microscopique ℓ_r est la taille du pore ostéonal (*i.e.* $\ell_r \equiv \delta_R \equiv O(10^{-6})$ m). Donc le facteur de séparation d'échelle $\eta = \ell_r/L_r$ est de l'ordre de $O(10^{-3})$. Ainsi, le nombre de Péclet est compris entre η^0 et η^{-1} . D'après Auriault [18], lorsque la convection est le phénomène de transport prédominant à l'échelle supérieure, le nombre de Péclet est de l'ordre de η^{-1} , tandis que lorsque les phénomènes de diffusion et de convection sont équivalents à l'échelle supérieure, le nombre de Péclet est de l'ordre de η^0 . Par conséquent, pour rester dans un cadre le plus général possible, le nombre de Péclet est supposé de l'ordre de η^0 , *i.e.* $P_e \equiv O(\eta^0)$. Remarque : Lorsque le nombre de Péclet est choisi de l'ordre de η^{-1} , le problème à l'échelle du pore ostéonal n'est pas homogénéisable (résultats non présentés).

Annexe E: Relations de réciprocité d'Onsager pour un électrolyte de chlorure de sodium

Les relations de réciprocité d'Onsager permettent de mettre en évidence les interactions existant entre les phénomènes de transport ayant lieu simultanément dans un système thermodynamique. Ces relations sont des égalités permettant la simplification du calcul des phénomènes de transport. Dans cette section, la question de la validité des relations de réciprocité d'Onsager est examinée pour les problèmes obtenus aux échelles canaliculaire et ostéonale.

Vitesses, flux chimiques et électriques aux échelles du canalicule et de l'ostéon

La géométrie est identique à celles données dans les chapitres 2 et 5. Le fluide interstitiel est supposé être une solution saline de chlorure de sodium (NaCl). Tous les champs (vitesse, pression, concentration, potentiel électrique, opérateurs mathématiques...) apparaissant dans les équations qui suivent se réfèrent au canalicule ou à l'ostéon, selon l'objet étudié. D'après les sections 2.5 et 5.4, les vitesses d'écoulement de la solution saline, à l'échelle du canalicule et de l'ostéon sont définies par :

$$\begin{aligned}\mathbf{V} &= \langle \mathbf{v} \rangle \\ &= -\langle \kappa_P \rangle \nabla p_b - \langle \kappa_{C_{Na}} \rangle \nabla n_b - \langle \kappa_E \rangle \nabla \bar{\psi}_b,\end{aligned}\quad (\text{E.1})$$

où $\langle \star \rangle_\Omega = \langle \star \rangle$ est la moyenne sur le VER Ω . En remarquant que $\nabla n_b = \frac{n_b}{RT} RT \nabla \ln n_b$ et en rappelant l'écriture du potentiel réduit $\bar{\psi}_b = \frac{F\psi_b}{RT}$, l'équation (E.1) s'écrit :

$$\mathbf{V} = -\langle \kappa_P \rangle \nabla p_b - \langle \kappa_{C_{Na}} \rangle \frac{n_b}{RT} RT \nabla \ln n_b - \langle \kappa_E \rangle \frac{F}{RT} \nabla \psi_b,\quad (\text{E.2})$$

En considérant la diffusion et la convection comme deux phénomènes présents à l'échelle du canalicule et de l'ostéon et en admettant la présence d'échanges chimiques aux parois canaliculaires, le transport des ions est gouverné, à l'échelle du canalicule et de l'ostéon par (cf. sous-sections 2.4.4 et 5.4.4) :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_{b_i} \langle \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \rangle \right] + \Gamma_i^* + \nabla \cdot \left[n_{b_i} \langle \exp(-Z_i \bar{\varphi}) \mathbf{v}^* \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_i^* (\nabla n_{b_i} + Z_i n_{b_i} \nabla \bar{\psi}_b) \right],\quad (\text{E.3})$$

avec les coefficients d'échange effectifs Γ_i^* , les vitesses effectives \mathbf{v}^* et les coefficients de diffusion effectifs \mathbf{D}_i^* . Ainsi, le transport des ions sodium et chlorure, aux échelles canaliculaire ou ostéonale sont régis par :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_b \langle \exp(-\bar{\varphi}) \rangle \right] + \Gamma_{Na}^* + \nabla \cdot \left[n_b \langle \exp(-\bar{\varphi}) \mathbf{v}^* \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_{Na}^* (\nabla n_b + n_b \nabla \bar{\psi}_b) \right],\quad (\text{E.4})$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[n_b \langle \exp(\bar{\varphi}) \rangle \right] + \Gamma_{Cl}^* + \nabla \cdot \left[n_b \langle \exp(\bar{\varphi}) \mathbf{v}^* \rangle \right] = \nabla \cdot \left[\mathbf{D}_{Cl}^* (\nabla n_b - n_b \nabla \bar{\psi}_b) \right].\quad (\text{E.5})$$

La somme des deux équations (E.4) et (E.5) donne une nouvelle équation :

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t} \left[2n_b \langle \cosh(\bar{\varphi}) \rangle \right] + (\Gamma_{Na}^* + \Gamma_{Cl}^*) + \nabla \cdot \left[2n_b \langle \cosh(\bar{\varphi}) \mathbf{v}^* \rangle \right] \\ - \nabla \cdot \left[(\mathbf{D}_{Na}^* + \mathbf{D}_{Cl}^*) \nabla n_b + (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) n_b \nabla \bar{\psi}_b \right] = 0.\end{aligned}\quad (\text{E.6})$$

Cette équation (E.6) peut se réécrire de la manière suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[2n_b \langle \cosh(\bar{\varphi}) \rangle \right] + (\Gamma_{\text{Na}}^* + \Gamma_{\text{Cl}}^*) + \nabla \cdot \left[2n_b \langle \mathbf{v}^* \rangle \right] + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0, \quad (\text{E.7})$$

où le vecteur flux chimique \mathbf{J} est défini par :

$$\mathbf{J} = n_b \left\langle 2 \left(\cosh(\bar{\varphi}) - 1 \right) \mathbf{v}^* \right\rangle - \frac{n_b}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* + \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) RT \nabla \ln n_b - \frac{F}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* - \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) n_b \nabla \psi_b. \quad (\text{E.8})$$

De la même manière, la multiplication des équations (E.4)-(E.5) par la constante de Faraday F , puis leur soustraction donne cette nouvelle équation :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[F n_b \langle -2 \sinh(\bar{\varphi}) \rangle \right] + F (\Gamma_{\text{Na}}^* - \Gamma_{\text{Cl}}^*) + \nabla \cdot \mathbf{I} = 0, \quad (\text{E.9})$$

où le vecteur flux électrique \mathbf{I} est défini par :

$$\mathbf{I} = F n_b \left\langle -2 \sinh(\bar{\varphi}) \mathbf{v}^* \right\rangle - \frac{F n_b}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* - \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) RT \nabla \ln n_b - \frac{F^2}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* + \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) n_b \nabla \psi_b. \quad (\text{E.10})$$

En négligeant les termes d'accumulation chimique β_i et \mathbf{B}_i , les vitesses effectives sont égales aux vitesses d'écoulement : $\mathbf{v}^* = \mathbf{v}$. Par conséquent, à l'aide de la définition des vitesses (E.2), les flux chimiques \mathbf{J} et électriques \mathbf{I} peuvent s'écrire de la manière suivante :

$$\begin{aligned} \mathbf{J} = n_b \left\langle 2 \left(\cosh(\bar{\varphi}) - 1 \right) \left(-\kappa_P \nabla p_b - \kappa_{C_{\text{Na}}} \frac{n_b}{RT} RT \nabla \ln n_b - \kappa_E \frac{F}{RT} \nabla \psi_b \right) \right\rangle \\ - \frac{n_b}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* + \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) RT \nabla \ln n_b - \frac{F}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* - \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) n_b \nabla \psi_b, \end{aligned} \quad (\text{E.11})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{I} = F n_b \left\langle -2 \sinh(\bar{\varphi}) \left(-\kappa_P \nabla p_b - \kappa_{C_{\text{Na}}} \frac{n_b}{RT} RT \nabla \ln n_b - \kappa_E \frac{F}{RT} \nabla \psi_b \right) \right\rangle \\ - \frac{F n_b}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* - \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) RT \nabla \ln n_b - \frac{F^2}{RT} (\mathbf{D}_{\text{Na}}^* + \mathbf{D}_{\text{Cl}}^*) n_b \nabla \psi_b. \end{aligned} \quad (\text{E.12})$$

Les équations (E.2), (E.11) et (E.12) peuvent donc s'écrire sous la forme suivante :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{V} \\ \mathbf{J} \\ \mathbf{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mathbf{L}^{PP} & -\mathbf{L}^{PC} & -\mathbf{L}^{PE} \\ -\mathbf{L}^{CP} & -\mathbf{L}^{CC} & -\mathbf{L}^{CE} \\ -\mathbf{L}^{EP} & -\mathbf{L}^{EC} & -\mathbf{L}^{EE} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \nabla p_b \\ RT \nabla \ln n_b \\ \nabla \psi_b \end{pmatrix}, \quad (\text{E.13})$$

avec :

$$\mathbf{L}^{PP} = \langle \kappa_P \rangle \mathbb{1}, \quad (\text{E.14})$$

$$\mathbf{L}^{PC} = \frac{n_b}{RT} \langle \kappa_{CNa} \rangle \mathbb{1}, \quad (\text{E.15})$$

$$\mathbf{L}^{PE} = \frac{F}{RT} \langle \kappa_E \rangle \mathbb{1}, \quad (\text{E.16})$$

$$\mathbf{L}^{CP} = n_b \langle 2(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \kappa_P \rangle \mathbb{1}, \quad (\text{E.17})$$

$$\mathbf{L}^{CC} = \frac{n_b^2}{RT} \langle 2(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \kappa_{CNa} \rangle \mathbb{1} + \frac{n_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* + \mathbf{D}_{Cl}^*), \quad (\text{E.18})$$

$$\mathbf{L}^{CE} = \frac{Fn_b}{RT} \langle 2(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \kappa_E \rangle \mathbb{1} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*), \quad (\text{E.19})$$

$$\mathbf{L}^{EP} = -F \langle 2n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_P \rangle \mathbb{1}, \quad (\text{E.20})$$

$$\mathbf{L}^{EC} = -\frac{Fn_b}{RT} \langle 2n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_{CNa} \rangle \mathbb{1} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*), \quad (\text{E.21})$$

$$\mathbf{L}^{EE} = -\frac{F^2}{RT} \langle 2n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_E \rangle \mathbb{1} + \frac{F^2 n_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* + \mathbf{D}_{Cl}^*). \quad (\text{E.22})$$

Démonstrations des relations de réciprocity d'Onsager

La validité des relations de réciprocity d'Onsager est démontrée dans cette partie. Avant de faire la démonstration, les problèmes vérifiés par les vitesses et perméabilités à l'échelle microscopique des pores canaliculaire et ostéonal sont rappelés ci-après. Ils se basent sur les décompositions des vitesses introduites dans les problèmes de fermeture (voir éq. (2.113)), les équations d'écoulement du fluide aux échelles des pores canaliculaire et ostéonal (voir éq. (2.40)) et les conditions de non-glissement aux parois du canalicule et de la dendrite ostéocytaire (2.17) et aux parois du canal de Havers (5.5).

- Problèmes vérifiés par les vitesses à l'échelle microscopique :

$$\begin{cases} \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_P - \chi \mathbf{v}_P = \nabla p_b, \\ \mathbf{v}_P \cdot \mathbf{t} = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (\text{E.23})$$

$$\begin{cases} \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_C - \chi \mathbf{v}_C = 2RT(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \nabla n_b, \\ \mathbf{v}_C \cdot \mathbf{t} = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (\text{E.24})$$

$$\begin{cases} \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_E - \chi \mathbf{v}_E = -2RT n_b \sinh(\bar{\varphi}) \nabla \bar{\psi}_b, \\ \mathbf{v}_E \cdot \mathbf{t} = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (\text{E.25})$$

avec $\chi = \frac{\mu_f}{k_f}$ ou $\chi = 0$ si l'objet étudié est le canalicule ou l'ostéon, respectivement.

Remarque : D'après la loi de Darcy généralisée, les vitesses sont proportionnelles aux gradients à l'échelle macroscopique, lesquels sont colinéaires à \mathbf{t} . La condition de non-glissement aux parois donne donc :

$$\mathbf{v}_\bullet \cdot \mathbf{t} = 0 \quad \Rightarrow \quad \kappa_\bullet = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega, \quad (\text{E.26})$$

où $\bullet = P, C$ ou E représente les phénomènes hydraulique, chimique ou électrique.

Avec cette relation, il est à noter que, pour tout vecteur \mathbf{u} :

$$\langle \nabla \cdot (\kappa_\bullet \mathbf{u}) \rangle = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \nabla \cdot (\kappa_\bullet \mathbf{u}) dV = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\partial\Omega} \kappa_\bullet \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} dS = 0. \quad (\text{E.27})$$

Cette relation sera utilisée par la suite lors des démonstrations des relations de réciprocity d'Onsager.

Remarque : Comme les vitesses sont proportionnelles aux gradients à l'échelle macroscopique, les-

quels sont constants sur le VER, l'équation :

$$\langle \mu_f \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}_\bullet - \chi \mathbf{v}_\bullet \rangle = \langle F_\bullet \mathbf{G}_\bullet \rangle, \quad (\text{E.28})$$

devient :

$$\langle -\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_\bullet + \chi \kappa_\bullet \rangle = \langle F_\bullet \rangle, \quad (\text{E.29})$$

où les forces motrices F_\bullet et les gradients \mathbf{G}_\bullet sont définis par les équations (2.154)-(2.156).

- Montrons, à l'aide des systèmes (E.23)-(E.24) et du théorème de la divergence, que $\mathbf{L}^{CP} = \mathbf{L}^{PC}$:

$$\begin{aligned} \mathbf{L}^{CP} &= n_b \langle 2 \left(\cosh(\bar{\varphi}) - 1 \right) \kappa_P \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle 2RT \left(\cosh(\bar{\varphi}) - 1 \right) \kappa_P \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle F_C \kappa_P \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle \left(-\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_{C_{Na}} + \chi \kappa_{C_{Na}} \right) \kappa_P \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle -\mu_f (\kappa_P \nabla \cdot \nabla \kappa_{C_{Na}}) + \chi (\kappa_P \kappa_{C_{Na}}) \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \left(-\mu_f \langle \kappa_P \nabla \cdot \nabla \kappa_{C_{Na}} \rangle + \chi \langle \kappa_P \kappa_{C_{Na}} \rangle \right)_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \left(-\mu_f \langle \nabla \cdot (\kappa_P \nabla \kappa_{C_{Na}}) + \nabla \kappa_P \cdot \nabla \kappa_{C_{Na}} \rangle + \chi \langle \kappa_P \kappa_{C_{Na}} \rangle \right)_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \left(-\mu_f \left(\langle \nabla \cdot (\kappa_P \nabla \kappa_{C_{Na}}) \rangle + \langle \nabla \kappa_P \cdot \nabla \kappa_{C_{Na}} \rangle \right) + \chi \langle \kappa_P \kappa_{C_{Na}} \rangle \right)_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \left(-\mu_f \langle \nabla \kappa_P \cdot \nabla \kappa_{C_{Na}} \rangle + \chi \langle \kappa_P \kappa_{C_{Na}} \rangle \right)_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \left(-\mu_f \left(\langle \nabla \cdot (\kappa_{C_{Na}} \nabla \kappa_P) \rangle + \langle \nabla \kappa_P \nabla \kappa_{C_{Na}} \rangle \right) + \chi \langle \kappa_P \kappa_{C_{Na}} \rangle \right)_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \left(-\mu_f \langle \kappa_{C_{Na}} \nabla \cdot \nabla \kappa_P \rangle + \chi \langle \kappa_P \kappa_{C_{Na}} \rangle \right)_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle \left(-\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_P + \chi \kappa_P \right) \kappa_{C_{Na}} \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle F_P \kappa_{C_{Na}} \rangle_{\parallel} \\ &= \frac{n_b}{RT} \langle \kappa_{C_{Na}} \rangle_{\parallel} \\ &= \mathbf{L}^{PC} \quad \blacksquare \end{aligned} \quad (\text{E.30})$$

- Montrons, à présent à l'aide des systèmes (E.23), (E.25) et du théorème de la divergence, que $\mathbf{L}^{EP} = \mathbf{L}^{PE}$:

$$\begin{aligned}
\mathbf{L}^{EP} &= -F \langle 2n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_P \rangle_{\parallel} \\
&= \frac{F}{RT} \langle -2RT n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_P \rangle_{\parallel} \\
&= \frac{F}{RT} \langle F_E \kappa_P \rangle_{\parallel} \\
&= \frac{F}{RT} \langle (-\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_E + \chi \kappa_E) \kappa_P \rangle_{\parallel} \\
&\quad \vdots \\
&= \frac{F}{RT} \langle (-\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_P + \chi \kappa_P) \kappa_E \rangle_{\parallel} \\
&= \frac{F}{RT} \langle F_P \kappa_E \rangle_{\parallel} \\
&= \frac{F}{RT} \langle \kappa_E \rangle_{\parallel} \\
&= \mathbf{L}^{PE} \quad \blacksquare
\end{aligned} \tag{E.31}$$

- Montrons, à l'aide des systèmes (E.24)-(E.25) et du théorème de la divergence, que $\mathbf{L}^{CE} = \mathbf{L}^{EC}$:

$$\begin{aligned}
\mathbf{L}^{CE} &= \frac{Fn_b}{RT} \langle 2(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \kappa_E \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= \frac{Fn_b}{R^2 T^2} \langle 2RT(\cosh(\bar{\varphi}) - 1) \kappa_E \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= \frac{Fn_b}{R^2 T^2} \langle F_C \kappa_E \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= \frac{Fn_b}{R^2 T^2} \langle (-\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_C + \chi \kappa_C) \kappa_E \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&\quad \vdots \\
&= \frac{Fn_b}{R^2 T^2} \langle (-\mu_f \nabla \cdot \nabla \kappa_E + \chi \kappa_E) \kappa_C \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= \frac{Fn_b}{R^2 T^2} \langle F_E \kappa_C \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= \frac{Fn_b}{R^2 T^2} \langle -2RT n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_C \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= -\frac{Fn_b}{RT} \langle 2n_b \sinh(\bar{\varphi}) \kappa_C \rangle_{\parallel} + \frac{Fn_b}{RT} (\mathbf{D}_{Na}^* - \mathbf{D}_{Cl}^*) \\
&= \mathbf{L}^{EC} \quad \blacksquare
\end{aligned} \tag{E.32}$$

Ainsi, les relations de réciprocity d'Onsager sont vérifiées aux échelles du canalicule et de l'ostéon pour les vitesses d'écoulement du fluide interstitiel ainsi que pour les flux chimique et électrique.

Résumé

Dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés aux phénomènes de transport au sein du réseau lacuno-canaliculaire (RLC) et de l'ostéon dans le tissu osseux cortical. Pour étudier la mécanotransduction ostéocytaire amenant au remodelage osseux, nous avons développé un modèle à trois échelles où sont pris en compte : l'électrostatique (modélisée par l'équation de Poisson Boltzmann), l'écoulement du fluide (représenté *via* une équation de Stokes modifiée et la conservation de la masse fluide) et le transport ionique (régé par l'équation de Nernst-Planck). L'étude de la distribution du potentiel électrique, a mis en exergue l'importance des double-couches électriques au voisinage des parois chargées des pores. Ces double-couches électriques, ainsi que la composition chimique du fluide donnent lieu à des phénomènes d'osmose et d'électroosmose intervenant dans l'écoulement du fluide interstitiel, et influençant la diffusion efficace des ions dans les pores. L'étude a démarré à l'échelle du pore canaliculaire pour être propagée à l'échelle du canalicule puis de l'ostéon, en utilisant une procédure d'homogénéisation périodique de type asymptotique. Une étude paramétrique nous a permis de cibler les paramètres agissant sur les phénomènes de transport et pouvant faire réagir les ostéocytes. Il est ressorti de cette étude que les effets électro-chimiques jouent un rôle important. Nous avons donc choisi de nous focaliser sur les effets chimiques et plus particulièrement sur les effets des flux ioniques physiologiques sur les ostéocytes dans le RLC. Des expériences, mises en place pour étayer ces aspects ont souligné l'importance des échanges chimiques entre les cellules et le fluide qui les entoure. Finalement, nous avons montré que les phénomènes de transports ayant lieu dans le RLC et dans l'ostéon interagissent les uns sur les autres, parachevant ainsi la description à trois échelles du tissu cortical.

Mots-clés : biomécanique, modélisation multi-échelle, phénomènes multiphysiques, ostéocyte, fluide interstitiel osseux, couplages hydro-chimio-électriques

Abstract

Transport phenomena appearing within the cortical bone lacuno-canalicular network (LCN) and the osteon were the objective of this study. We developed a three-scale model to investigate the osteocyte mechanotransduction which is at the origin of the bone remodeling process. This model took into account three physical phenomena : the electrostatics (through the Poisson-Boltzmann equation), the interstitial fluid flow (modeled by a modified Stokes equation) and the ionic transport (governed by a Nernst-Planck equation). Analysis of the electrical potential distribution highlighted the importance of the electrical double layers close to the pore charged surface. These electrical double layers, as well as the interstitial fluid chemical composition, induce osmotic and electroosmotic fluid flows and affect the ionic effective diffusion within the pores. Using a periodic asymptotic homogenisation procedure, the model at the canalicular pore scale was upscaled at the canalicular scale and then at the osteonal scale. A parametric study pointed out the relevant parameters acting on the transport phenomena and possibly affecting osteocyte mechanosensitivity. Our results emphasized the importance of the electro-chemical effects. We thus focused on the chemistry and more especially on the effects of the physiological ionic fluxes on the osteocyte. In vitro experiments and numerical simulations were performed to elucidate these questions. Our results underlined the importance of the chemical exchanges between the osteocyte and the surrounding fluid. Finally, we showed that fluid flow and chemical transport occurring within the LCN and the osteon interact with each other, thus achieving a three-scale description of the transport phenomena in the osteon.

Keywords : biomechanics, multiscale modeling, multiphysics phenomena, osteocyte, bone interstitial fluid, hydro-chemo-electrical coupling