Modélisation et simulation de l'écoulement hémodynamique couplé à la croissance tissulaire de l'endofibrose artérielle dans l'artère iliaque

Jérôme Jansen

▶ **To cite this version:**

Jérôme Jansen. Modélisation et simulation de l'écoulement hémodynamique couplé à la croissance tissulaire de l'endofibrose artérielle dans l'artère iliaque. Autre. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSEC052 . tel-03685206

HAL Id: tel-03685206
https://theses.hal.science/tel-03685206

Submitted on 2 Jun 2022

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.

N° d'ordre NNT : 2021LYSEC52

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée au sein de l'École Centrale de Lyon

École Doctorale N°162
Mécanique Énergétique Génie Civil Acoustique

Spécialité de doctorat : Mécanique des fluides

Soutenue publiquement le 17/12/2021, par

Jérôme JANSEN

Modélisation et simulation de l'écoulement hémodynamique couplé à la croissance tissulaire de l'endofibrose artérielle dans l'artère iliaque

---

Devant le jury composé de :

Dr.	Deplano, Valérie	CNRS, IRPHE	Rapportrice
Pr.	Díaz-Zuccarini, Vanessa	University College London	Rapportrice
Dr.	Chalabreysse, Lara	Hospices Civils de Lyon	Examinatrice
Pr.	Corre, Christophe	École Centrale de Lyon	Examinateur et Président du jury
Dr.	Godeferd, Fabien	CNRS, LMFA	Directeur de thèse
Pr.	Feugier, Patrick	Hospices Civils de Lyon	Co-directeur de thèse
Dr.	Escriva, Xavier	Université Claude Bernard Lyon 1	Co-encadrant

À mon épouse, Jeanne de Tournemire,
je te dédie l'intégralité de mon travail.

Résumé

L'endofibrose est une pathologie vasculaire multiéchelle et multifactorielle induite par la pratique intensive d'une activité sportive d'endurance. La pathologie produit un épaississement de la paroi artérielle et une réduction du calibre de la lumière artérielle chez des patients jeunes en bonne santé. L'endofibrose a été de plus en plus abordée au fil des années dans la littérature en chirurgie vasculaire mais sa physiopathologie reste mal comprise. Récemment, un lien a été proposé entre l'endofibrose et une autre pathologie vasculaire mieux connue : l'hyperplasie intimale. Une compréhension claire des interactions entre cellules vasculaires, hémodynamique et biochimie de la paroi vasculaire sont essentielles pour bien comprendre les mécanismes qui contrôlent la croissance tissulaire et le développement pathologique. Ce manuscrit est consacré au développement et à la simulation d'un modèle multiéchelle et multiphysique de l'endofibrose/hyperplasie intimale.

Un nouveau cadre numérique multiéchelle d'un modèle bio-chimio-mécanique de l'hyperplasie intimale est proposé. Dans la paroi artérielle, notre modèle est composé d'équations différentielles cinétiques pour les principaux types de cellules vasculaires, le collagène et les facteurs de croissance. L'hémodynamique est modélisée avec les équations de Navier-Stokes. Des hypothèses de couplage entre les échelles de temps et d'espace sont proposées pour construire une modélisation de cette pathologie complexe. Nous étudions les interactions entre hémodynamique, dynamique cellulaire et biochimie sur le développement de l'hyperpalsie intimale/endofibrose en appliquant notre modèle sur diverses expériences *in silico*.

Premièrement, nous présentons un cas-test monodimensionnel pour valider notre modèle en comparant ses résultats avec des expériences de modèles animaux sur l'hyperplasie intimale. Notre modèle reproduit de nombreux phénomènes cellulaires qui ont un rôle central dans la physiopathologie de l'hyperplasie intimale. Les prédictions du modèle sont quantitativement et qualitativement cohérents avec les résultats expérimentaux au temps court et au temps long.

Ensuite, en utilisant une approche compartimentale, nous simulons notre modèle en configuration d'artère idéalisée 2D axisymétrique, dans laquelle une hémodynamique stationnaire est considérée. Les simulations de deux types de désendothélisations évaluent les réponses du modèle dans une configuration où la contrainte pariétale hémodynamique, exercée sur la surface endothéliale, est répartie sur toute la longueur de l'artère. Macroscopiquement, le comportement de notre modèle dans les zones protectrices et promotrices de pathologie est qualitativement cohérent avec les résultats expérimentaux. De plus, en considérant deux types de blessures, nous évaluons l'influence de cette condition initiale sur l'évolution spatio-temporelle des lésions prédites par le modèle.

Enfin, en configuration artère 2D axisymétrique, nous étudions l'influence de l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée sur la prédiction de l'évolution des lésions du modèle en post-désendothélisation. La dynamique de la lésion avec l'hypothèse pulsée diverge rapidement de celle prédite avec l'hypothèse stationnaire. Ces résultats suggèrent que l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée est déterminante sur la dynamique lésionnaire prédite par notre modèle.

Mots-clés

Hyperplasie intimale ; Endofibrose ; Remodelage & croissance tissulaire ; Hémodynamique ; Modélisation multiéchelle ; Biochimie

Abstract

Endofibrosis is a multiscale and multiphysic vascular pathology induced by intensive practice of an endurance sport activity. The pathology produces an arterial wall thickening and a reduction of the arterial lumen calibre on a young and healthy population. Endofibrosis was addressed increasingly over the years in the vascular surgery literature but its physiopathology is poorly understood. Recently a link has been proposed between endofibrosis and another well-known vascular pathology : intimal hyperplasia. A clean understanding of the interactions of vascular cells, hemodynamics and vascular wall biochemistry is essential to completely understand the mechanisms that control vascular cell growth and the pathological onset. This manuscript is devoted to the development and the simulation of a multiscale and multiphysic model of endofibrosis/intimal hyperplasia.

A novel computational multiscale framework of a bio-chemo-mechanical model for intimal hyperplasia is proposed. Within the arterial wall, our model is made of kinetic differential equations for key vascular cell types, collagen and growth factors. The hemodynamics is modeled with the Navier-Stokes equations. Coupling hypothesis among time and space scales are proposed to build a tractable modelling of such a complex pathology. We investigate the interactions between hemodynamics, cellular dynamics and biochemistry on the development of intimal hyperpalsia/endofibrosis by applying our model to various *in silico* experiments.

Firstly, we present a monodimensional test-case for validation by comparing the results with animal models experiments on intimal hyperplasia. Our model permits to capture many cellular phenomena which have a central role in the physiopathology of intimal hyperplasia. The predictions of the model are quantitatively and qualitatively consistent with experimental findings at both short and long timescales.

Then, using a compartimental approach, we simulate our remodeling and tissue growth model in an idealized 2D axisymmetric artery on which steady hemodynamic is assumed. *In silico* experiments of two types of endothelial injury evaluate the responses of the model in a configuration where the wall shear stress, exerted on the endothelial surface, is distributed over the entire axisymmetric artery. Macroscopically, the behaviour of our model on the pathology-promoting and pathology-protective zones is qualitatively consistent with the experimental results. Furthermore, by considering two types of damage, we assess the influence of this initial condition on the spatio-temporal evolution of the lesions predicted by the model.

Finally, in 2D axisymmetric artery configuration, we investigate the hypothesis of pulsatile hemodynamics on the lesion evolution prediction of the model after an initial endothelial damage. With the hypothesis of pulsatile blood flow, the lesion dynamic diverge quickly from that predicted in steady blood flow. This result suggests that the hypothesis of pulsatile hemodynamics is decisive on the lesion dynamics predicted by our model.

Keywords

Intimal hyperplasia; Endofibrosis; Growth & remodeling; Hemodynamics; Multiscale modelling; Biochemistry

Remerciements

Dans un premier temps, je remercie chaleureusement le Dr. Valérie Deplano et le Pr. Vanessa Díaz–Zuccarini d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Je remercie le Pr. Christophe Corre pour son intérêt à l'égard de mes travaux ainsi que pour son rôle de Président du jury. Mes remerciements vont également au Dr. Lara Chalabreysse pour l'examen de mon travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Dr. Fabien Godeferd qui m'a dirigé durant ces trois années intenses. Fabien, vous avez toujours su vous rendre disponible sur le plan scientifique mais aussi sur le plan du soutien moral indispensable pour finir une thèse. Je n'oublierai jamais vos conseils sur la rédaction d'un article scientifique.

Mes remerciements vont également au Pr. Patrick Feugier pour son encadrement et son implication dans cette thèse. Cela a été extrêmement motivant de travailler à vos côtés, au plus proche des problématiques concrètes d'un chirurgien vasculaire. J'en profite pour vous remercier de m'avoir amené jusqu'au bloc, où j'ai pu voir réellement une lésion endofibrée.

Enfin, je remercie le Dr. Xavier Escriva d'avoir co-encadré ce travail de thèse. Ce projet de recherche est né à la suite de mon stage de Master 2 que vous aviez encadré. Xavier, vous m'avez transmis, durant mon stage et la thèse, de nombreuses compétences, notamment au niveau de l'autonomie et des méthodes numériques. Sous votre encadrement, je garderai en mémoire des étapes qui menèrent, dans un premier temps, à l'obtention de la bourse ministérielle auprès de l'école doctorale, puis finalement, à la soutenance de mes travaux.

Je souhaite remercier chaleureusement le Dr. Pauline Baillard et le Dr. Lara Chalabreysse pour les multiples discussions constructives autour des pathologies de l'endofibrose artérielle et de l'hyperplasie intimale. Cette collaboration m'a beaucoup apporté au niveau de la compréhension des pathologies vasculaires étudiées.

Je remercie le service informatique du LMFA, avec un énorme *big up* au Dr. Laurent Pouilloux. Laurent, tu m'as supporté avec mes multiples questions et problèmes pendant cette longue quête. Je tiens également à remercier le Dr. Anne Cadiou et ses ASCPIS. Anne, j'ai tellement appris durant tes sessions du vendredi matin. Je remercie également tout le personnel du PMCS2I qui font un travail incroyable pour mettre à disposition des moyens de calculs performants.

J'adresse des remerciements à la communauté du logiciel libre ainsi qu'à la communauté scientifique de la mécanobiologie à l'interface entre les sciences informatiques, mécaniques, médicales et biologiques. Sans ces milliers de personnes – reliées entre elles avec une simple connexion internet –, animées d'un idéal de partage des connaissances, la démarche d'expérimentation *in silico* de mes travaux n'aurait jamais pu être entreprise. Dans ce paragraphe, je tiens à nommer explicitement les trois plateformes sur lesquelles j'ai trouvé le plus de réponses à mes questions : Stack Overflow, pour les aspects de programmation, PubMed, pour les aspects médicaux et biologiques, et CFD Online, pour les aspects CFD.

Je remercie mes amis, du laboratoire et d'ailleurs, qui ont su m'apporter un soutien sans faille durant cette aventure si éprouvante. Je suis obligé de nommer explicitement, Oscar et Antonin de la coloc', qui m'ont offert : des moments de joie, des grandes découvertes culinaires et des conditions de travail exceptionnelles à l'appart' durant les périodes de confinements. Sans faire une longue liste de nom, je remercie ici Smail, Corentin, Loïc, Chloé, Pierre, Aurélien, Romane, Pierrick, ...

Je remercie ma famille, *ma smala*, qui a su être toujours présente à mes côtés depuis le commencement et sans qui je n'aurais su avancer. Ces retours à la maison, dans notre Sud, ont toujours été des indispensables bols d'air – souvent chauds – qui m'ont toujours fait un bien fou. Je souhaite rendre

spécifiquement hommage à mes parents. Eliane et Denis, l'éducation que vous m'avez donné est une arme redoutable pour avancer chaque jour. Vous serez pour moi une éternelle source d'inspiration. Finalement, je tiens également à remercier ma belle-famille pour son soutien. J'en veux pour preuve, le magnifique écran qui a été conduit jusqu'à Quiberon afin que je puisse rédiger face à l'océan, en famille. Pour ce geste, et pour tous les autres, je les en remercie énormément.

Pour leurs travaux acharnés de relecture de ce manuscrit, à la recherche de fautes d'orthographes et de coquilles, je remercie : Jeanne, Eliane, Denis, Corinne, Xavier, Fabien, Lauriane, Corentin et Loïc.

Pour finir, je remercie mon épouse qui n'était "que ma copine" au début de cette aventure. On m'avait prévenu que, bien souvent, les couples se défont durant la thèse. Nous serons finalement l'exception à cette règle ! Sans toi, Jeanne, je n'aurais jamais pu finir cette thèse. Tu as été un soutien indéfectible et j'ai toujours trouvé un réconfort infini à tes côtés.

Table des matières

Remerciements iii

Table des matières v

Liste des figures ix

Liste des tables xx

Liste des abréviations, opérateurs et symboles xxiii

1 Introduction 1
- 1.1 Contexte de l'étude . . . 1
- 1.2 Définition du sujet . . . 3
- 1.3 Objectifs et plan du manuscrit . . . 6

2 Physiologie du réseau vasculaire 8
- 2.1 Structure des vaisseaux sanguins . . . 9
- 2.2 La circulation sanguine . . . 15
- 2.3 Sang et hémorhéologie . . . 16
  - 2.3.1 Composition . . . 16
  - 2.3.2 Agrégation, alignement et déformabilité des globules rouges . . . 18
  - 2.3.3 Thixotropie sanguine . . . 19
  - 2.3.4 Seuillage en contrainte . . . 19
  - 2.3.5 Viscoélasticité . . . 19
  - 2.3.6 Autres propriétés rhéologiques sanguines . . . 20
- 2.4 Homéostasie vasculaire . . . 20
  - 2.4.1 Le remodelage vasculaire, une manifestation homéostatique . . . 21
- 2.5 Biochimie pariétale . . . 23
- 2.6 Mécanotransduction cellulaire . . . 25

3 Artériopathies non-athéromateuses 27
- 3.1 Endofibrose artérielle . . . 27
  - 3.1.1 Définition histologique . . . 29
  - 3.1.2 Physiopathologie . . . 34
  - 3.1.3 Étiologie . . . 35
- 3.2 Hyperplasie intimale . . . 41
  - 3.2.1 Définition histologique . . . 43
  - 3.2.2 Physiopathologie . . . 43

3.2.3 Étiologie . . . 58

4 Méthodes **64**

4.1 Modélisation de l'hémodynamique . . . 64
4.1.1 Hémodynamique newtonienne . . . 65
4.1.2 Hémodynamique non-newtonienne . . . 66
4.1.3 Modèles des fluides newtoniens généralisés . . . 68
4.1.4 Constantes des modèles de fluides newtoniens généralisés . . . 69
4.1.5 Contrainte pariétale hémodynamique . . . 70
4.1.6 Solutions analytiques de l'hémodynamique . . . 70
4.2 Simulation numérique de l'hémodynamique . . . 74
4.2.1 Méthode des volumes finis (MVF) . . . 74
4.2.2 Résolution des équations de Navier–Stokes incompressibles par la MVF . . . 77
4.2.3 Algorithmes de résolution des équations de Navier–Stokes incompressible . . . 78
4.2.4 Développement spécifique dans `OpenFOAM` et tests de validation . . . 80
4.3 Intégration temporelle par les méthodes de Runge–Kutta . . . 83
4.3.1 Formulation générale . . . 83
4.3.2 Adaptation du pas de temps et construction d'une paire RK$p(q)$ . . . 83
4.3.3 Extension continue des formules de RK . . . 85
4.3.4 Localisation d'évènements . . . 86
4.3.5 Cas des équations différentielles retardées (EDRs) . . . 87

5 Modélisation bio-chimio-mécanique multiéchelle de l'hyperplasie intimale **89**

5.1 État de l'art sur la modélisation des maladies vasculaires . . . 89
5.2 Descriptions des modèles et du cadre multiéchelle . . . 91
5.2.1 Modélisation d'une hémodynamique newtonienne . . . 91
5.2.2 Modélisation des espèces de la paroi artérielle . . . 91
5.2.3 Modélisation biochimique . . . 95
5.2.4 Couplage entre les modèles hémodynamique, d'espèces et biochimique . . . 99
5.2.5 Résolution numérique du modèle . . . 105

6 Validation monodimensionnelle du modèle **107**

6.1 Validation du modèle en configuration monodimensionnelle . . . 108
6.1.1 Initialisation . . . 108
6.1.2 Résultats . . . 109
6.1.3 Discussions . . . 119
6.1.4 Influence de l'hémorhéologie . . . 125
6.2 Analyse de sensibilité globale . . . 127
6.2.1 Résultats de la méthode de Morris . . . 128
6.2.2 Résultats de la méthode de Sobol . . . 133
6.3 Reproductibilité du cas 1D . . . 137
6.4 Axes d'améliorations du modèle . . . 138
6.5 Conclusion . . . 140

7 Simulation numérique de la désendothélisation d'une artère idéalisée 142
7.1 Application du modèle en configuration d'artère axisymétrique . . . 143
7.1.1 Hémodynamique numérique . . . 143
7.1.2 Modélisation compartimentale de l'HI . . . 145
7.1.3 Méthodes de couplages en domaine 2D axisymétrique . . . 146
7.2 Modèles de désendothélisations . . . 150
7.3 Résultats . . . 150
7.3.1 Évolution spatio-temporelle macroscopique des lésions . . . 152
7.3.2 Évolutions spatio-temporelles microscopiques des espèces vasculaires . . . 162
7.4 Étude de sensibilité du paramètre de seuil à la migration . . . 168
7.5 Conclusion . . . 171

8 Influence d'une hémodynamique pulsée sur le modèle d'hyperplasie intimale 173
8.1 Hémodynamique pulsée et modèle d'hyperplasie intimale . . . 173
8.2 Comparaison des lésions induites par des écoulements stationnaire et pulsé . . . 175
8.2.1 Évolution spatio-temporelle macroscopique de la lésion . . . 175
8.2.2 Impact d'une hémodynamique pulsée sur la dynamique des espèces vasculaires 183
8.3 Conclusion . . . 183

9 Conclusions et perspectives 186
9.1 Conclusions . . . 186
9.2 Perspectives . . . 187

Annexes 189

A Compléments de mécanique des fluides 190
A.1 Description d'une particule fluide . . . 190
A.2 Lois de conservations . . . 191
A.3 Solution analytique en hémodynamiques pulsée . . . 193

B Validation du module `solve_dde` 196
B.1 Système convergent analytique . . . 196
B.2 Problème de la valise à roulette . . . 196

C Le module `pyTG` 199
C.1 Configuration monodimensionnelle . . . 199
C.2 Configuration 2D axisymétrique . . . 199
C.3 Méthodes de post-traitements . . . 200

D Développement analytique sur l'équation de diffusion-réaction 201
D.1 Analyse dimensionnelle . . . 201
D.2 Développement de l'expression du terme source dans le modèle biochimique de la modélisation multiéchelle de l'hyperplasie intimale . . . 202

E Analyse de sensibilité globale 203
E.1 La méthode de Morris . . . 204
E.2 La méthode de Sobol . . . 205

E.3 Implémentation des méthodes d'ASG 206
E.4 Études de convergence des méthodes 206
E.5 Résultats de l'analyse de Morris 206
E.6 Résultats de l'analyse de Sobol 210

F Développement d'`OpenFOAM` 212

G Validation d'`OpenFOAM` 214

H Convergence de maillage de la simulation d'une blessure gaussienne en artère axi-symétrique 218

I Compléments des simulations numériques du Chapitre 7 221

Références 225

Liste des figures

1.1 Échelles spatiales et temporelles impliquées dans une physiopathologie vasculaire. Diagramme inspiré de [56, 272]. 2

1.2 Diagramme du modèle multiéchelle de l'endofibrose/hyperplasie intimale proposé dans ce travail de thèse. D'après la classification des modèles de Walpole et al. [272], celui-ci est de "type 1" puisque ses sous-modèles sont placés en série. Chaque modèle est couplé (flèches) avec le suivant, *i.e.* il communique ses sorties au modèle d'échelle caractéristique suivant. Les couplages peuvent prendre la forme d'autres modélisations ou d'hypothèses. 5

1.3 Méthodologie du développement d'un modèle *in silico* du développement d'une pathologie vasculaire d'après [165, 272, 73]. 6

2.1 Illustration du système cardiovasculaire, montrant le cœur, le réseau systémique et pulmonaire. Les distributions du sang sont également visibles, en pourcentage du volume de sang total, dans les différentes parties du système cardiovasculaire. Adaptée d'après [96]. 9

2.2 Illustration de la structure de la paroi des vaisseaux sanguins avec les illustrations de **(a)** la paroi artérielle et **(c)** la paroi veineuse. **(b)** Coupe histologique d'une artère à gauche et d'une veine à droite. Figure réalisée d'après [19]. 11

2.3 Image de microscopie électronique à balayage à haute résolution de l'endothélium dans l'artère iliaque commune [90]. 12

2.4 Variation de la pression sanguine de l'aorte à la veine cave d'après [19]. Ce graphique trace les pressions systolique, diastolique, artérielle moyenne et pulsée. 16

2.5 Globules rouges (GRs) provenant de sang humain sain [87]. **(a)** GRs formant des structures par agrégation appelées *rouleaux*. **(b)** Déformation des GRs sous une contrainte de cisaillement de 10 Pa. **(c)** Déformation ellipsoïdale des GRs sous une contrainte de cisaillement de 300 Pa. 17

2.6 Viscosité apparente du sang évoluant en fonction du taux de cisaillement de l'écoulement. Résultat expérimental réalisé avec un rhéomètre de Couette sur $\dot{\gamma} \in [0.06, 128]\, s^{-1}$ et un rhéomètre capillaire sur $\dot{\gamma} \in [300, 1000]\, s^{-1}$. $Ht = 47\%$, $T = 23°\text{C}$ [87]. 18

2.7 Variation de la viscosité relative en fonction du taux de cisaillement pour des globules rouges dans un plasma avec anti-coagulent (NP), globules rouges dans une solution albumine-Ringer (NA) et globules rouges durcis dans une solution albumine-Ringer (HA). Avec Ht =45%, T=37 °C et $\dot{\gamma} \in [1 \times 10^{-2}, 1 \times 10^{3}]$ s^{-1} d'après [212]. 19

2.8 Les différents types de remodelage vasculaire d'après [264]. En fonction des pathologies vasculaires, le remodelage vasculaire peut être : hypotrophique (réduction du rapport paroi/lumen), hypertrophique (augmentation du rapport paroi/lumen) ou eutrophique (constance du rapport paroi/lumen). 21

2.9 Rapport du rayon luminal sur l'épaisseur de la paroi en fonction du nombre de semaines après l'implantation d'un greffon veineux d'après [288]. 22

2.10 Mécanismes d'action **(a)** endocrinienne, **(b)** autocrine et **(c)** paracrine d'après [243]. Les régions semi-circulaires épaissies de la membrane cellulaire représentent des récepteurs de facteur de croissance. 23

3.1 Répartition des articles utilisant le mot "endofibrosis" entre 1985 et 2021 d'après la base de données `PubMed`. 29

3.2 Longue lésion fibreuse inhomogène suivant la direction longitudinale de l'artère iliaque externe visualisée suivant sept coupes histologiques [38]. 30

3.3 Coupes histologiques de différentes formes de lésions d'endofibrose. **(a)** Forme excentrée (×15) [38]. **(b)** Forme circonférentielle (×10) [12]. **(c)** Forme avec gradient de maturation (×50) [12]. **(d)** Forme thrombotique organisée (×10) [12]. 30

3.4 Pourcentage de sténose de l'artère iliaque externe pour un groupe endofibré et un groupe de contrôle. Les lignes horizontales représentent les valeurs médianes. Illustration reprise de Vink et al. [267]. 33

3.5 Schémas anatomiques des artères des membres inférieurs – avec l'aorte, l'artère iliaque commune (AIC), l'artère iliaque externe (AIE), l'artère iliaque interne (AII), l'artère fémorale commune (AFC), l'artère du psoas (AP) – de face et de profil en position droite et en hyper-flexion d'après une illustration de [150]. **(a)** Position debout, vue de face avec le côté gauche pathologique, ayant développé une hypertrophie du psoas avec un excès de longueur de l'AIE induisant sa tortuosité, et côté droit sain. **(b)** Position debout, vue de coté. **(c)** Position d'hyper-flexion, vue de coté avec une plicature de l'AIE (flèche noire). 37

3.6 **(a)** Plicature de l'artère ilique externe lors d'une flexion de hanche avec la présence d'une artère psoas (1), les rayons de courbure maximaux (2) et le muscle du psoas (pointillé). L'illustration provient de [38]. **(b)** Angiographie d'un cadavre réalisant une flexion maximale de hanche d'après [175]. 38

3.7 Coupes histologiques d'artères carotides communes de souris colorées au trichrome de Masson d'après Rectenwald et al. [208]. **A** Section non-ligaturée. **B** Section après quatre semaines post-ligaturation. Les modifications structurelles visibles sur la coupe **B** sont dues à des conditions hémodynamiques et biochimiques défavorables. 43

3.8 Physiopathologie de l'hyperplasie intimale carotidienne du rat après une blessure par ballon d'après Clowes et al. [47]. **A** Paroi normale. **B** Paroi dénudée après deux jours. **C** Paroi dénudée après deux semaines. **D** Paroi dénudée après douze semaines. La flèche montre la LEI, le lumen se situe en haut. 44

3.9 Synthèse chronologique de la physiopathologie de l'hyperplasie intimale induite par blessure pariétale en trois phases allant de l'instant initial d'endommagement t_0 jusqu'à trois mois post-blessure. Les références utilisées sont citées dans toutes les étapes matérialisées par des cases. Les cases grises placent chronologiquement chaque étape et les cases rouges délimitent le début et la fin du développement pathologique. 49

3.10 Schéma de la localisation et du développement de l'hyperplasie intimale (HI) suite à une blessure endothéliale. **(a)** Localisation de la blessure pariétale et structure de l'artère en couches concentriques intimale Ω_i, médiale Ω_m et adventicale Ω_a. **(b)** Première phase de la physiopathologie de l'HI avec activation des protagonistes cellulaires. Après la formation du thrombus, la sécrétion de facteurs de croissance active la réponse inflammatoire et la prolifération/migration des cellules musculaires lisses (CMLs). Les tissus pariétaux sont soumis à l'écoulement principal sanguin (flèche rouge pleine) ainsi qu'à l'écoulement interstitiel (flèches rouge pointillé). **(c)** Deuxième phase de la physiopathologie de l'HI avec la formation d'une lésion majoritairement cellulaire située dans l'intima. L'endothélium a été régénéré totalement et la biochimie, via les mécanismes biochimiques autocrines des CMLs et la réponse inflammatoire, (flèche verte) pilotent le développement lésionnaire (changement de phénotype, prolifération, migration). Les illustrations **(b)** et **(c)** sont inspirées des articles [29, 234, 63, 68, 170, 72] 50

3.11 Comparaison des évolutions temporelles de la régénération endothéliale de plusieurs modèles animaux d'une blessure vasculaire d'après la revue de Kipshidze et al. [131] complétée par d'autres données citées dans la légende. 55

3.12 Évolutions temporelles de plusieurs re-endothélisations d'artère fémorale de lapin blessé par cathéter à ballon [7] et suite à une greffe de veine jugulaire de lapin [71]. Les diverses conditions expérimentales induisent toujours une dynamique logistique avec des temps caractéristiques de régénération variables. 55

3.13 Triade de l'hyperplasie intimale entre l'hémodynamique, la croissance tissulaire et le remodelage artériel. Les relations de couplage de la triade sont représentées par des flèches. 59

3.14 Épaisseur intimale en fonction du taux de cisaillement moyen dans l'artère coronaire humaine d'après Friedman et al. [84]. Deux régressions, linéaire et hyperbolique, sont également présentées par les auteurs. 60

3.15 Hyperplasie intimale avec **(a)** et sans **(b)** stent à diviseur de flux d'après l'étude de Wentzel et al. [276]. 61

4.1 Comparaison des viscosités dynamiques effectives, en échelle log-log, des modèles FNGs de Casson, Walburn–Scheck et Quemada et du modèle newtonien pour $\dot{\gamma} \in [1 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{4}]$. Il est à noter que la viscosité du modèle de Casson tend plus vite vers l'infini que celle du modèle de Walburn–Scheck. 69

4.2 Comparaison des profils de vitesse d'un écoulement de Poiseuille pour les fluides de Casson, Walburn–Scheck et Quemada et du modèle newtonien pour un débit de $Q_v = 6.16 \times 10^{-6}$ m^3 s^{-1} dans une conduite de rayon $R_l = 4 \times 10^{-3}$ m. 73

4.3 **(a)** Débit volumique durant un cycle cardiaque au repos, de période $T = 0.9$ s, au niveau de l'artère iliaque d'après Taylor et al. [254] (symboles losanges) et sa décomposition de Fourier avec 11 modes complexes visibles en Table A.1 (symboles circulaires). **(b)** Profils de vitesse de l'écoulement de Womersley associés au débit volumique **(a)** à plusieurs instants au cours du cycle cardiaque. Les nombres sans dimension de Reynolds moyen et de Womersley sont respectivement de Re = 315.37 et Wo = 5.85. **(c)** Évolution temporelle de la contrainte pariétale hémodynamique dans la direction longitudinale au cours du cycle cardiaque. 75

4.4 Schéma d'un volume de contrôle générique polyédrique d'après [120]. 76

4.5 Organigramme de l'algorithme SIMPLE implémenté dans `OpenFOAM`. On représente : les résolutions des systèmes linéaires par des encarts rectangulaires orange, les assemblages de matrices par des ellipses grises, les conditions par des losanges bleus, et les évaluations par des encarts rectangulaires gris. Initialement, l'algorithme a besoin des champs de pression et vitesse supposés $\boldsymbol{u}_{\text{guess}}$ et $\tilde{p}_{\text{guess}}$. Ensuite, il itère au cours des boucles numérotées par l'incrément m_{S} jusqu'à finir par converger ou bien dépasser un nombre limite de cycles $m_{\text{S}}^{\max}$ défini par l'utilisateur. 81

4.6 Organigramme de l'algorithme PIMPLE implémenté dans `OpenFOAM`. On représente : les résolutions des systèmes linéaires par des encarts rectangulaires orange, les assemblages de matrices par des ellipses grises, les conditions par des losanges bleus, et les évaluation par des encarts rectangulaires gris. Initialement, l'algorithme demande les conditions initiales du problème. Pour chaque pas de temps, une solution stationnaire est recherchée grâce à une boucle PIMPLE qui combine les étapes d'un SIMPLE dans laquelle une boucle PISO est réalisée un nombre $k_{\text{P}}^{\max}$ de fois. Après convergence de la boucle PIMPLE ou dépassement du nombre maximale de cycles PIMPLE $m_{\text{P}}^{\max}$, l'algorithme avance en temps et réitére une boucle PIMPLE jusqu'à atteindre le temps final t_f. 82

5.1 Segment d'une artère idéalisée de longueur Δz. Ω_{l} est le volume luminal délimité par le rayon luminal R_{l}. Γ_{e} représente la surface endothéliale. Ω_{i} est la couche intimale d'épaisseur e_{i} entre R_{l} et R_{LEI}, la limite élastique interne. Ω_{m} est la couche médiale d'épaisseur e_{m} entre R_{LEI} et R_{LEE}, la limite élastique externe. Ω_{a} est l'adventice d'épaisseur e_{a} entre R_{LEE} et R_{ext}, le rayon externe de l'artère. Sous les hypothèses hémodynamiques formulées en section 5.2.1, le vecteur vitesse solution des équations (5.2.1) est le profil de vitesse de Poiseuille $\boldsymbol{u}$ représenté avec des flèches dont l'équation est visible en (4.1.23). 92

5.2 Solution du flux intégré m^x d'après l'équation (5.2.15) $\forall r \in [R_{\text{l}}, R_{\text{LEE}}]$. Les quantités moyennes de m^x (5.2.14) dans l'intima et la média , $\bar{M}^x_{\text{i,m}}$, sont représentées par les lignes en pointillées. 98

5.3 Axe y de gauche : Taux de production, R^{NO}, en fonction du τ_p d'après l'équation (5.2.18). Nous avons obtenu les valeurs des paramètres R^{NO} à partir de la régression non-linéaire des données de Andrews et al. [5] (voir Tableau 5.1). Axe y de droite : Perméabilité apparente P^{a} d'après l'équation (5.2.19) et une régression non-linéaire des données de la littérature (symboles). 101

5.4 Organigramme du modèle multiéchelle de croissance tissulaire et de remodelage artériel développé. Les modes de couplage entre les modèles sont représentés par des flèches incurvées en pointillé avec la variable d'intérêt spécifiée. L'arbre décisionnel est représenté par des losanges avec des flèches. Les variables et résultats des critères sont respectivement avant et après chaque losange. 105

6.1 Régénération de l'endothélium ($E^{\dagger} = E/E_{\max}$) dans le domaine Γ_{e} durant les deux premières semaines post blessure. 111

6.2 Évolution temporelle des propriétés fonctionnelles des CMLVs entre 0 et 25 jours. **(a)** Dédifférenciation intimale c_i (trait avec symboles) et médiale c_m (trait plein). **(b)** Migration intimale m_i des CMLVs. **(c)** Prolifération p_i (trait en pointillé) et apoptose a_i (trait plein avec symboles) des CMLSs. Le taux de régénération des CMLSs $r_\mathrm{i} = p_\mathrm{i} - a_\mathrm{i}$ est reporté en trait pointillé avec symboles. 112

6.3 Dynamique du modèle biochimique en termes du paramètre adimensionné $\delta^x = \eta^x/\widetilde{\eta}$ dans l'intima (trait plein) et la média (trait pointillé) entre 0 et 30 jours. 114

6.4 Comparaison entre UCI_C, appelé *"unlabeled cell index"* d'après l'expérience de Clowes et Schwartz [46] (trait plein noir avec symboles), et notre prédiction du modèle selon UCI_a (trait plein) et UCI_b (trait pointillé) durant les deux premières semaines post-blessure. 115

6.5 Ordonnée de gauche : Évolution des CMLSs $S^\dagger = S/S^\mathrm{ph}$ intimale (trait gris pointillé) et médiale (trait plein orange) durant le premier mois. Ordonnée de droite : Taux de croissance de S, r_S, intimal (trait gris pointillé avec symboles) et médiale (trait plein orange avec symboles), avec les instants des pics de prolifération dans l'intima et la média reportés sur l'abscisse respectivement à $t^p_\mathrm{i} = 5.7$ et $t^p_\mathrm{m} = 4.4$ jours. Les taux de croissance d'après Clowes et al. [47] sont reportés sur ce même graphique pour l'intima interne $r^\mathrm{C}_{S_\mathrm{i}}$ (losange gris) et la première couche de la média $r^\mathrm{C}_{S_\mathrm{m}}$ (losange orange). . . . 116

6.6 Composition de l'intima en termes de fractions volumiques du collagène $\varphi_\mathrm{i}^{C_y+C_o}$ (trait pointillé), et des CMLVs $\varphi_\mathrm{i}^{\mathrm{Q+S}}$ (trait plein) durant la première année. L'influence du vieillissement du collagène sur la composition intimale est présentée pour $\tau_C = 45$ jours (cercle bleu), $\tau_C = 55$ jours (sans symbole rouge) et $\tau_C = \infty$ (losange plein noir). . . . 117

6.7 Rayon luminal adimensionné par le rayon initial entre 0 et 37 mois. Le zoom entre 0 et 1.5 mois permet une meilleure visualisation de la dynamique au temps court. Le rayon luminal minimum $R_\mathrm{min} = 8.06 \times 10^{-1} R_0$ est atteint après 23 jours. Les croix rouges indiquent les instants où les critères (5.2.27) sont atteints et où l'hémodynamique est mise à jour via l'équation (6.1.2). L'état final d'équilibre est présenté par un point vert. 119

6.8 Dynamique de la population de CMLCs $Q^\dagger = Q/Q_\mathrm{max}$ dans l'intima (trait pointillé gris) et la média (trait plein orange) entre 0 et 37 mois. Une coupure de l'abscisse permet de visualiser les évolutions aux temps court et long. 120

6.9 Évolution temporelle du rayon luminal normalisé $R_\mathrm{l}/R_\mathrm{l0}$ colorée par la valeur de la blessure initiale $d_0 \in [0.01, 0.99]$. Le zoom (trait pointillé) montre une période plus courte jusqu'au mois 4 pour une meilleure visualisation de l'évolution à court terme. La flèche dans le zoom met l'accent sur la tendance selon laquelle, plus d_0 augmente, plus le lumen diminue sur une période plus courte. 123

6.10 Sensibilité du rayon luminal minimum adimensionné, $R^\dagger_\mathrm{min}$, défini par (6.1.5), au taux de prolifération des CEs $r_E \in [0.4, 1.0]$ jour^{-1} **(a)** et au nombre de Reynolds $\mathrm{Re} \in [0, 2000]$ **(b)**. 124

6.11 **(a)** Rayon luminal normalisé entre 0 et 50 jours coloré par différentes valeurs du paramètre de sensibilité au remodelage $\varepsilon \in [1 \times 10^{-3}, 6 \times 10^{-1}]$. La flèche en pointillé montre l'augmentation de ε. Cas asymptotiques : hypothèse de couplage fort ou *"self-consistent"* (symboles cercles) ; hypothèse de non-couplage (trait pointillé), *i.e.* pas de mise à jour hémodynamique. 125

6.12 Comparaison du rayon luminal adimensionné par le rayon initial entre 0 et 40 jours pour les quatre modèles de rhéologie sanguine considérés. Abréviations : N pour Newton, Q pour Quemada, WS pour Walburn–Scheck et N^{WS} Newton mais avec une condition initiale hémodynamique physiologique avec $\tau_p^{\mathrm{N}^{\mathrm{WS}}} = \tau_p^{\mathrm{WS}}$ équivalent à $\mathrm{Re} = 401.5$ et $Q_v = 8.24 \times 10^{-6}$. 127

6.13 Influence des 31 paramètres étudiés sur la sortie du modèle $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ à $t = 20$ jours par la méthode de Morris avec $r = 1 \times 10^3$ trajectoires. Les mesures de sensibilité sont présentées dans le plan (μ_M^*, σ_M) découpé en quatre zones. 130

6.14 Indices de Sobol du premier ordre S_1 et total S_T des 13 paramètres considérés par rapport à la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}(t = 20\mathrm{j})$, calculés à partir d'une taille d'échantillon de $n = 4096$. Les sommes des indices du premier ordre et total sont respectivement de $\sum_i \mathrm{S}_1 = 0.56$ et $\sum_i \mathrm{S}_T = 1.51$. 135

6.15 Représentation des indices de Sobol sous une forme matricielle pour la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ à $t = 20$ jours avec un échantillon $n = 4096$. La diagonale est colorée par les indices S_1 et les parties extra-diagonales sont colorées par les indices du second ordre S_{ij} d'interaction entre les paramètres X_i et X_j. 136

6.16 Erreurs relatives entre les instants de détection d'événements durant le cas 1D implémenté avec `Matlab`, t_e^{Mat}, et avec le module `pyTG`, t_e^{py}. 138

7.1 **(a)** Domaine luminal initial d'une artère axisymétrique droite modélisée par une géométrie prismatique, avec un angle de prisme $\theta = 3°$. Ω_{l} est le domaine luminal délimité par cinq surfaces : l'entrée $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{in}}$, l'endothélium $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{e}}$, la sortie $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{out}}$ et les surfaces latérales $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{w}^{0,1}}$. **(b)** Illustration de l'artère idéalisée considérée dans le plan de symétrie $(\boldsymbol{z}, \boldsymbol{y})$ du domaine représenté en **(a)** avec $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$ respectivement les directions longitudinale et radiale. Les trois surfaces frontières sont représentées en pointillé. Ce schéma présente la configuration initiale de l'artère de longueur L qui subit une lésion de l'endothélium entre les coordonnées inférieure et supérieure respectivement en z_{l} et z_{u}. La surface endothéliale $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{e}}$ représente l'interface entre le lumen et la paroi en $y = R_{\mathrm{l}}$ (le rayon luminal). Un zoom présente la configuration d'un compartiment de la paroi avec Ω_{i} la couche intimale d'épaisseur e_{i} entre R_{l} et R_{LEI} (le rayon de la limitante élastique interne), Ω_{m} la couche médiale d'épaisseur e_{m} entre R_{LEI} et R_{LEE} (le rayon de la limitante élastique externe), Ω_{a} la couche adventicale d'épaisseur e_{a} entre R_{EEL} et R_{ext} (le rayon externe de l'artère). Un maillage uniforme de la paroi est représenté avec des compartiments de longueur Δz (lignes verticales bleues). 143

7.2 Fonctions de Macaulay $\langle x - x_0 \rangle$ (trait plein) et Macaulay modifiée $\langle x - x_0 \rangle^*$ (trait pointillé). 146

7.3 Stratégie de déformation algébrique d'un maillage entre deux configurations : **(a)** génération initiale droite $k = -1$ et **(b)** génération déformée $k = 0$ à $t = t_{\text{restart}}$. Les segments du maillage luminal Ω_{l} (traits continus avec sommets circulaires) et du maillage de la paroi Ω_w (traits continus avec sommets en losange et compartiments étiquetés avec l'incrément j) sont illustrés des deux côtés de la surface endothéliale $\Gamma_{\text{l}}^{\text{e}}$. l et n sont respectivement les incréments dans les directions longitudinale et radiale étiquetant les sommets des mailles. L'interpolation par des splines cubiques (trait pointillé sur **(b)**) du rayon luminal des compartiments à $t = t_{\text{restart}}$ permet d'évaluer de nouveaux sommets luminaux en $\Gamma_{\text{l}}^{\text{e}}$ noté R_1^{l,N_r} (entourés par des carrés). En utilisant la relation algébrique de déplacement du maillage (7.1.7), tous les sommets des mailles du domaine Ω_{l} sont déplacés selon la configuration illustrée par **(b)**. 149

7.4 Modèles d'endommagements de l'endothélium à $t = t_0$: gaussien (EG) (cercles pleins) et porte-lisse (EPL) (losanges pleins). Ce graphique trace en fonction de la position longitudinale adimensionnée z/R_0, la valeur initiale des CEs normalisée $E_0^{\dagger}(z) = E_0(z)/E_{\max}(z)$, avec E le nombre de CEs et $E_{\max}(z)$ les valeurs compartimentales maximales. 152

7.5 Instants des événements de rétrécissement et d'agrandissement luminaux (7.1.4) détectés à la suite des endommagements gaussien (symboles triangles) et porte-lisse (symboles losanges). Ordonnée de gauche : position longitudinale normalisée z/R_0. Ordonnée de droite : rayon luminal normalisé R/R_0. Des lignes verticales mettent en évidence le changement d'un type d'événement détecté à l'autre. 154

7.6 Pseudo-couleurs de l'évolution spatio-temporelle du rayon luminal $R(t, z)$ pour les endommagements initiaux gaussien (EG) **(a)** et porte-lisse (EPL) **(b)**. Pour **(a)** et **(b)**, le temps est reporté sur l'abscisse et la direction longitudinale normalisée z/R_0 est reportée sur l'ordonnée. Les flèches montrent le déplacement des lésions en aval des zones blessées initiales. Instantanés de $R(t, z)$ à t =20, 30, 40, 50 et 60 jours dans les cas EG **(c)** et EPL **(d)**. 156

7.7 Comparaison entre le cas 1D (voir Chapitre 6) (symboles circulaires), endommagement gaussien (EG) (symboles losanges) et endommagement porte-lisse (EPL) (symboles triangles) au niveau du compartiment localisé à $z/R_0 = 20$ entre 0 et 100 jours. **(a)** Contrainte pariétale hémodynamiques normalisée par la valeur physiologique. **(b)** Rayon luminal normalisé par sa valeur initiale R_0. 158

7.8 **(a)** Paramètre de non-orthogonalité maximal des faces $\theta_{\text{face}}^{\max}$ d'un maillage en fonction des maillages générés (nombre de générations artérielles calculées) pour les cas endommagement porte-lisse (EPL) (trait plein) et endommagement gaussien (EG) (trait pointillé). **(b)** Résidus normalisés de pression et vitesses de la dernière itération de SIMPLE en fonction des générations artérielles en EPL. **(c)** Visualisation `ParaView` du maillage de la génération artérielle $k = 84$ à $t = 39.9$ jours dans la zone de sténose en EPL. En pseudo-couleurs, le champ du paramètre de non-orthogonalité des cellules $\theta_{\text{cell}}^{\max}$ est présenté. 159

7.9 Évolution de la norme de la contrainte pariétale hémodynamique normalisée en fonction de plusieurs générations artérielles aux instants $t = 0, 10.0, 14.8, 20.3, 24.9, 30.0, 35.2, 39.9$ jours dans les cas EG (losanges) et EPL (cercles). 160

7.10 Trajectoires (traits pleins) des contraintes pariétales hémodynamiques normalisées maximale **(a)** et minimale **(b)** au cours des développements lésionnaires dans les cas EG (losanges) et EPL (cercle). Afin de mieux visualiser ces trajectoires tridimensionnelles, des projections sont proposées sur les plans (z, τ_p) et (t, τ_p) (traits pointillés). 161

7.11 Pseudo-couleurs de l'évolution des cellules endothéliales normalisées par les valeurs maximales des compartiments, $E^{\dagger}(t,z) = E(t,z)/E_{\max}(z)$, au cours des 14 premiers jours pour l'EG **(a)** et l'EPL **(b)**. L'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps et la direction longitudinale normalisée z/R_0. **(c)** Évolutions de $E^{\dagger}(t)$ en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. 162

7.12 Évolutions des propriétés fonctionnelles (PFs) des CMLs dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 30 jours. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle d'une propriété fonctionnelle en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Première ligne : taux de dédifférenciation intimale des CMLCs en pseudo-couleurs $c_{\mathrm{i}}(t,z)$ dans le cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $c_{\mathrm{i}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(c)**. Deuxième ligne : taux de migration intimale des CMLs en pseudo-couleurs $m_{\mathrm{i}}(t,z)$ dans la cas EG **(d)**, dans le cas EPL **(e)** et évolution temporelle de $m_{\mathrm{i}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(f)**. Troisième ligne : taux de régénération intimal des CMLSs en pseudo-couleurs $r_{\mathrm{i}}(t,z)$ dans la cas EG **(g)**, dans le cas EPL **(h)** et évolution temporelle de $r_{\mathrm{i}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(i)**. 164

7.13 Évolutions des populations de CMLSs normalisées dans l'intima et la média $S^{\dagger}_{\mathrm{i,m}}$, dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 100 jours. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle d'une propriété fonctionnelle en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Première ligne : CMLSs intimales en pseudo-couleurs $S^{\dagger}_{\mathrm{i}}(t,z)$ dans le cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $S^{\dagger}_{\mathrm{i}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(c)**. Deuxième ligne : CMLSs médiales en pseudo-couleurs $S^{\dagger}_{\mathrm{m}}(t,z)$ dans le cas EG **(d)**, dans le cas EPL **(e)** et évolution temporelle de $S^{\dagger}_{\mathrm{m}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(f)**. 166

7.14 Évolutions du taux de migration des CMLs dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 30 jours en considérant un seuil de migration $\mathrm{t}_m = 1.2$. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle de $m_{\mathrm{i}}(t)$ en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Taux de migration intimale des CMLs en pseudo-couleurs $m_{\mathrm{i}}(t,z)$ dans la cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $m_{\mathrm{i}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique **(c)**. 168

7.15 Évolutions des populations de CMLSs dans l'intima et la média $S^{\dagger}_{\mathrm{i,m}}$, dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 100 jours en considérant un seuil de migration $\mathrm{t}_m = 1.2$. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle de $S^{\dagger}_{\mathrm{i,m}}(t)$ en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Première ligne : CMLSs intimales normalisées en pseudo-couleurs $S^{\dagger}_{\mathrm{i}}(t,z)$ dans le cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $S^{\dagger}_{\mathrm{i}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique **(c)**. Deuxième ligne : CMLSs médiales normalisées en pseudo-couleurs $S^{\dagger}_{\mathrm{m}}(t,z)$ dans le cas EG **(d)**, dans le cas EPL **(e)** et évolution temporelle de $S^{\dagger}_{\mathrm{m}}(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique **(f)**. 169

7.16 Variations spatiales du rayon luminal à plusieurs instants dans le cas endommagement porte-lisse pour $\mathrm{t}_m = 1.2$ (avec symboles) et $\mathrm{t}_m = 1.8$ (sans symboles). 170

8.1 Pseudo-couleurs de l'évolution spatio-temporelle du rayon luminal $R(t,z)$ pour un endommagement initial gaussien en hypothèse d'écoulement stationnaire **(a)** et pulsé **(b)**. Pour **(a)** et **(b)**, le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 sont respectivement reportés sur les abscisses et sur les ordonnées. Instantanés de $R(z)$ à $t = 10$, 20, 30, 40, 50 et 60 jours en écoulement stationnaire **(c)** et pulsé **(d)**. 177

8.2 Évolution de la norme de la contrainte pariétale hémodynamique normalisée $\tau_p/\tau_p^{\mathrm{ph}}$ en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) et de la norme de la moyenne temporelle du vecteur contrainte pariétale normalisée $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|/\tau_p^{\mathrm{ph}}$ en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) dans le cas du développement lésionnaire à la suite d'un endommagement gaussien (EG). Les générations artérielles considérées sont aux instants $t = 0, 10.1, 15.2, 20.4, 26.1, 30.3, 36.0, 40.2, 45.9, 50.8$ jours. 179

8.3 Trajectoires (traits pleins) des contraintes pariétales hémodynamique normalisées maximale $\tau_p^{\max}(t,z)/\tau_p^{\mathrm{ph}}$ **(a)** et minimale $\tau_p^{\min}(t,z)/\tau_p^{\mathrm{ph}}$ **(b)** au cours du développement lésionnaire en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) (symboles losanges) et en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) (symboles cercles) à la suite d'un endommagement gaussien. Afin de mieux visualiser ces trajectoires tridimensionnelles, des projections sont proposées sur les plans (z,τ_p) et (t,τ_p) (traits pointillés). 180

8.4 Caractéristiques hémodynamiques de la génération artérielle $k = 115$ à l'instant $t = 59.35$ jours. **(a)** Ordonnée de gauche : Contraintes pariétales hémodynamiques (CPHs) normalisées par la CPH physiologique en fonction de la position longitudinale normalisée z/R_0. Plusieurs métriques sont tracées : composante longitudinale de la CPH moyennée sur un cycle cardiaque, $(\overline{\boldsymbol{\tau}_p}\cdot\boldsymbol{z})\,//\tau_p^{\mathrm{ph}}$, norme de la CPH moyenne sur un cycle, $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, et enfin moyenne sur un cycle de la norme de la CPH, $\overline{|\boldsymbol{\tau}_p|}$. Ordonnée de droite : *"Oscillatory shear index"* (OSI), défini en (8.2.2), en fonction de la position longitudinale normalisée z/R_0. **(b)** Morphologie artérielle de la zone sténosée et lignes de courant de l'écoulement pulsé moyen sur un cycle colorées par la norme du vecteur vitesse moyen $|\overline{\boldsymbol{u}}|$. 181

8.5 Variations spatiales des espèces vasculaires à plusieurs instants en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) sur les graphiques de gauche et en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) sur les graphiques de droite. CMLSs intimales $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ en HES **(a)** et en HEP **(b)**. CMLSs médiales $S_{\mathrm{m}}^{\dagger}$ en HES **(c)** et en HEP **(d)**. Collagène jeune intimale $C_{y\mathrm{i}}{}^{\dagger}$ en HES **(e)** et en HEP **(f)**. Collagène jeune médiale $C_{y_{\mathrm{m}}}^{\dagger}$ en HES **(g)** et en HEP **(h)**. . . 184

B.1 Validation de `solve_dde` sur l'EDR (B.1.1) et comparaison avec `dde23`. **(a)** : Erreur relative de l'intégration numérique par rapport à la solution analytique. **(b)** : Ordonnée de gauche : évolution temporelle de y. Ordonnée de droite : variation des pas de temps choisis par les algorithmes en échelle logarithmique. 197

B.2 Plan de phase du problème de la valise à deux roues (B.2.1). 198

C.1 Diagramme de type Langage de Modélisation Unifié (LMU) du module `pyTG`. 200

E.1 Étude de convergence du nombre de trajectoires considérées r sur μ_M^* à $t = 20$ jours pour les six paramètres les plus influents sur la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$. 207

E.2 Étude de convergence de la taille de l'échantillon n sur l'indice du première ordre S_T à $t = 20$ jours pour les six paramètres les plus influents sur la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$. 207

E.3 Analyse de Morris à $t = 20$ jours avec $r = 1 \times 10^3$ trajectoires pour **(a)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{NO}}$, **(b)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{NO}}$, **(c)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{PDGF}}$, **(d)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{PDGF}}$, **(e)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{FGF}}$, **(f)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{FGF}}$, **(g)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{Ag}}$, **(h)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{Ag}}$, **(i)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{TGF}}$, **(j)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{TGF}}$, **(k)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{TNF}}$, **(l)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{TNF}}$, **(m)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{MMP}}$, **(n)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{MMP}}$, **(o)** $Q_{\mathrm{i}}^{\dagger}$, **(p)** $Q_{\mathrm{m}}^{\dagger}$, **(q)** $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$, **(r)** $S_{\mathrm{m}}^{\dagger}$, **(s)** $C_{\mathrm{i}}^{\dagger}$, **(t)** $C_{\mathrm{m}}^{\dagger}$, **(u)** R_l, **(v)** $E^{\dagger}$. Les lignes en pointillé découpent le plan en quatre zones caractéristiques de l'influence d'un paramètre sur la sortie du modèle. 208

E.4 Indices de Sobol du premier ordre S_1, total S_T et intervalles de confiance *bootstrap* à 95% associés des 13 paramètres considérés par rapport aux sorties du modèle à $t = 20$ jours. L'analyse de Sobol a été réalisée à partir d'une taille d'échantillon de $n = 4096$. Toutes les sorties sont tracées sur la même plage de valeurs (Indices $\in [0, 0.7]$) sauf **(v)** $E^{\dagger}$ dont les indices S_T sont largement incertains. 211

F.1 Schéma du modèle Windkessel à trois éléments. 213

G.1 Validation de l'ordre 2 des schémas spatiaux choisis et visibles en Table 7.2. En fonction de la taille caractéristique du maillage Δ, la variation de l'erreur relative, basée sur la contrainte pariétale, est tracée pour les écoulements stationnaires de Poiseuille avec fluide de Newton (cercle) et fluide de Walburn–Scheck (losange). 215

G.2 Validation du solveur SIMPLE et des conditions limites stationnaires d'`OpenFOAM` par comparaison avec la DNS de Varghese et al. [265] d'une sténose de 75 % de surface à Re = 500. Les données initiales de Ahmed et Giddens [3] sont également reportées après numérisation. 216

G.3 Validation en géométrie anévrismale par comparaison avec Khanafer et al. [129, Fig. 4] écoulement à Re = 400. Les données initiales de Ahmed et Giddens [3] sont également reportées après numérisation. 217

H.1 Illustration dans le plan de symétrie de l'artère (voir Figure 7.1) des maillages dans les domaines luminal et pariétal avec les différents paramètres de maillages considérés. Les paramètres caractéristiques des maillages utilisés pour cette illustrations sont : $N_{\mathrm{CFD},y} = 11$, $N^{I,M,O}_{\mathrm{CFD},z} = 6$, $N^{I,O}_{\mathrm{TG}} = 3$ et $N^{M}_{\mathrm{TG}} = 9$. Le maillage luminal représenté est uniforme dans les directions radiale et longitudinale et celui-ci est non-conforme avec le maillage pariétal. 219

H.2 Erreurs relatives moyenne et maximale basées sur le rayon luminal à $t = 60$ jours par rapport au maillage plus fin en endommagement gaussien. **(a)** Évolution des erreurs relatives en fonction du nombre de points longitudinaux dans la zone centrale $N^{M}_{\mathrm{CFD},z}$. Le maillage le plus fin a $N^{M}_{\mathrm{CFD},z} = 1301$ points. Cette étude impose des maillages conformes entre les domaines. **(b)** Évolution des erreurs relatives en fonction du nombre de points dans la direction radiale du maillage luminal $N_{\mathrm{CFD},y}$. Le maillage le plus fin a $N_{\mathrm{CFD},y} = 51$ points. **(c)** Évolution des erreurs relatives en fonction du rapport entre le nombre de points longitudinaux des maillages luminal et pariétal pour $N^{M}_{\mathrm{TG}} = 1000$. 219

I.1 Évolutions spatio-temporelles des FCs adimensionnées dans l'intima, δ^{x}_{i}, entre 0 et 30 jours en EG et EPL. Les tracés de pseudo-couleurs placent le temps t en jours sur l'abscisse et la direction longitudinale normalisée z/R_0 sur l'ordonnée. $\delta^{\mathrm{NO}}_{\mathrm{i}}$ dans le cas EG **(a)** et le cas EPL **(b)**. $\delta^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i}}$ dans les cas EG **(c)** et le cas EPL **(d)**. $\delta^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i}}$ dans les cas EG **(e)** et le cas EPL **(f)**. $\delta^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i}}$ dans les cas EG **(g)** et le cas EPL **(h)**. $\delta^{\mathrm{TGF}}_{\mathrm{i}}$ dans les cas EG **(i)** et le cas EPL **(j)**. $\delta^{\mathrm{TNF}}_{\mathrm{i}}$ dans les cas EG **(k)** et le cas EPL **(l)**. $\delta^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i}}$ dans les cas EG **(m)** et le cas EPL **(n)**. 222

I.2 Contours des valeurs nulles des propriétés fonctionnelles des espèces à seuil, *i.e.* dédifférenciation $c_{\mathrm{i}}(t,z)$ (traits pointillés) et $m_{\mathrm{i}}(t,z)$ (traits pleins), dans le cas d'un endommagement porte-lisse pour deux valeurs de seuil à la migration $\mathrm{t}_m = 1.2$ **(a)** et $\mathrm{t}_m = 1.8$ **(b)**. 223

I.3 Pseudo-couleurs des fractions volumiques intimales φ_{i} de la population de cellules musculaires lisses (CML) et des fibres de collagène (MEC) au cours du temps t et en fonction de la position longitudinale normalisée z/R_0 pour les deux types d'endommagements avec $\mathrm{t}_m = 1.8$. **(a)** $\varphi^{\mathrm{CML}}_{\mathrm{i}}(t,z)$ en blessure gaussienne (EG). **(b)** $\varphi^{\mathrm{CML}}_{\mathrm{i}}(t,z)$ en blessure porte-lisse (EPL). **(c)** $\varphi^{\mathrm{MEC}}_{\mathrm{i}}(t,z)$ en blessure gaussienne (EG). **(d)** $\varphi^{\mathrm{MEC}}_{\mathrm{i}}(t,z)$ en blessure porte-lisse (EPL). **(e)** Évolutions temporelles de la composition de l'intima en termes de φ^{CML} et φ^{MEC} dans le cas EG à plusieurs positions longitudinales. **(f)** Évolutions temporelles de la composition de l'intima en termes de φ^{CML} et φ^{MEC} dans le cas EPL à plusieurs positions longitudinales. 224

Liste des tables

2.1 Paramètres géométriques et hémodynamiques pour les principales zones du réseau systémique chez l'humain au repos d'après [87]. Les définitions des nombres sans dimension de Reynolds et de Womersley sont proposées en section 4.1.1 et les constantes de masse volumique, de viscosité dynamique et de fréquence cardiaque sont respectivement, $\rho = 1060\ \mathrm{kg\,m^{-3}}$, $\mu = 3.5\ \mathrm{mPa\,s}$ et $f = 1\ \mathrm{Hz}$. 17

3.1 Récapitulatif histologique d'une lésion endofibrée selon la littérature. Abréviations : CI : Croissance Intimale, CM : Croissance Médiale, CA : Croissance Adventicale, CML : Cellule Musculaire Lisse, FB : Fibroblaste, MFB : Myofibroblaste, DL : Dépôt Lipidique, RI : Réponse Inflammatoire, PC : Paucicellulaire, MEC : Matrice-extracellulaire, Cl : Collagène, El : Élastine, NC : Non Communiqué. 33

3.2 Familles de facteurs de croissance impliquées dans l'hyperplasie intimale avec cellule(s) productrice(s) et cellule(s) cible(s). 58

3.3 Influence des facteurs de croissance (FCs) sur les propriétés fonctionnelles des CMLs et revue des types de relations entre la contrainte pariétale hémodynamique (CPH) et le taux de production des FCs en dernière colonne. Les résultats controversés sont également présentés avec l'abréviation "vs" lorsqu'ils ont été rencontrés. Les abréviations suivantes indiquent les types de relations entre un FC et une propriété fonctionnelle : "P" proportionnelle, et "IP" inversement proportionnelle. Les références utilisées sont rappelées à chaque hypothèse. 62

4.1 Constantes des modèles FNGs à $T = 37°\mathrm{C}$ et à $Ht = 45\%$. Abréviation : N.C. non communiqué. 70

4.2 Tableau générique de Butcher définissant une formule de RK. 84

4.3 Tableau de Butcher pour la paire de formules RK3(2) avec fonction d'interpolation définie par $\hat{b}_i^*$ d'ordre 3 d'après [69, 21]. 86

5.1 Liste des définitions, valeurs, unités et références des paramètres du modèle. Par abus de langage, nous écrivons des cellules comme une unité. Nous différencions les données si elles sont prescrites ou estimées à partir d'études, choisies ou estimées par nos soins si elles ne sont pas disponibles dans la littérature, ou bien calculées. 96

5.2 Dénombrement des facteurs de croissance (FCs), cellules productrices et cellules cibles. Les mécanismes de couplage inter-FC modélisés sont résumés. N_c est le nombre total de mécanismes de couplage pour un FC donné. Les références utilisées sont précisées à chaque hypothèse. 97

5.3 Proportions relatives des flux de production et de perméabilité à l'endothélium d'après l'équation (5.2.21) pour chaque facteur de croissance. 100

5.4 Influences des facteurs de croissance (FCs) sur les propriétés fonctionnelles des espèces : prolifération p, apoptose a, migration m, dédifférenciation c, production de collagène λ, et auto-dégradation du collagène χ. Le type de relation entre τ_p et le taux de production R^x est présenté dans la dernière colonne. Les abréviations indiquent les types de relations entre un FC et une propriété fonctionnelle : "p." pour proportionnelle et "i.p." pour inversement proportionnelle. "t." indique la modélisation d'un mécanisme à seuil. Les références utilisées proviennent de la revue proposée en Table 3.3. 104

6.1 Fractions volumiques proposées, φ_w, des espèces dans les couches compte tenu d'observations histologiques logiques. La fraction volumique des espèces X au sein de l'intima est égale à $\varphi_w^{X,\mathrm{i}} = V_\mathrm{i}^X/V_w$ avec V_i^X le volume de X dans l'intima et V_w le volume de la paroi artérielle. La colonne "Paroi" est le cumul sur toutes les couches des fractions volumiques pour chaque espèce et les valeurs prescrites en Table 5.1 sont récupérées. La fraction volumique de chaque couche est donnée dans la ligne $\varphi_w^{\mathrm{couche}}$. Les épaisseurs de couches associées aux fractions volumiques sont données et comparées à l'étude [124]. 110

6.2 Nouvel état d'équilibre atteint après $t_f^c = 1.107 \times 10^3$, jours ($\simeq$ 37 mois) présenté en termes de variables redimensionnées et sans dimension $y^\dagger = y/y^{\mathrm{ref}}$, avec y^{ref} les valeurs initiales-physiologiques pour le segment d'artère considéré. 118

6.3 Hémodynamiques en écoulement de Poiseuille pour les quatre fluides étudiés. Abréviations : NR pour Newton-Raphson et A pour analytique. 126

6.4 Paramètres considérés variables dans l'analyse de Morris, classés par ordre d'influence décroissante selon la note n_I. Le domaine de variation de chaque paramètre est spécifié, soit en pourcentage autour de la valeur choisie, soit dans un intervalle. 129

6.5 Mesures de sensibilité des 13 principaux paramètres d'après une analyse de Morris à $r = 1 \times 10^3$ trajectoires sur $S_i^\dagger(t = 20\mathrm{j})$. Les paramètres sont ordonnés par ordre d'influence par rapport à d_M. La table complète est visible en Table E.1. 132

6.6 Indices de sensibilité des paramètres après une analyse de Sobol avec un échantillon de taille $n = 4096$ sur $S_i^\dagger(t = 20\mathrm{j})$. Les paramètres sont ordonnés par ordre d'influence par rapport à S_T. 134

7.1 Conditions limites utilisées pour les simulations hémodynamiques avec `OpenFOAM`. `parabolicInletVeloci` est une condition limite implémentée (voir Annexe F). 144

7.2 Schémas numériques d'`OpenFOAM` utilisés pour les discrétisations des opérateurs gradient, divergence et laplacien ainsi que les schémas d'interpolation et de discrétisation en temps des équations de Navier–Stokes (4.1.3). 144

7.3 Liste des définitions, valeurs et unités des paramètres du modèle d'HI appliqué à une configuration 2D axisymétrique. Toutes les valeurs des paramètres présentées dans cette table ont été choisies. Pour les autres paramètres non-spécifiées dans cette table, se référer à la Table 5.1. 151

7.4 Liste des définitions, valeurs et unités des paramètres utilisées pour la discrétisation de l'artère 2D axisymétrique. Les paramètres de discrétisation ont été choisis après étude de convergence (voir Annexe H). Une illustration des maillages luminal et pariétal est proposée en Figure H.1. Les directions longitudinale et radiale sont représentées respectivement par les vecteurs $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$. 153

8.1 Liste des définitions, valeurs et unités des paramètres utilisés pour les simulations d'écoulements pulsé et stationnaire. Les données R_d, R_p et C proviennent de Pant et al. [188], alors que les données de débit volumique $Q_v(t)$ proviennet de Taylor et al. [254]. Les directions longitudinale et radiale sont représentées respectivement par les vecteurs $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$. Une illustration des maillages luminal et pariétal est proposée en Figure H.1. . 176

A.1 Modes de la décomposition en série de Fourier du débit volumique visible en Figure 4.3 avec $j^2 = -1$ l'imaginaire pur. Les modes d'indice négatif sont les complexes conjugués des modes d'indice positif, *i.e.* $Q_{v,-i} = [Q_{v,i}]^\star$ (avec * désignant le complexe conjugué). 195

B.1 Comparaison des instants où des évènements ont été détectés durant l'intégration numérique du problème de la valise à roulette (B.2.1). 198

E.1 Mesures de sensibilité des paramètres après une analyse de Morris à $r = 1 \times 10^3$ trajectoires sur $S_i^\dagger(t = 20\text{j})$. Les paramètres sont ordonnés par ordre d'influence par rapport à $d_M = \sqrt{(\mu_M^*)^2 + \sigma_M^2}$. 209

F.1 Liste des implémentations réalisées sous `OpenFOAM` v5. Abréviation : CL, condition limite. 213

H.1 Récapitulatif des paramètres des maillages luminal et pariétal dans les trois études de convergence proposés en Figure H.2. 220

Liste des abréviations, opérateurs et symboles

Abréviations

AFC Artère Fémorale Commune

Ag II Angiotensine II

AIC Artère Iliaque Commune

AIE Artère Iliaque Externe

AP Artère du Psoas

AS Analyse de Sensibilité

ASG Analyse de Sensibilité Globale

CE Cellule Endothéliale

CFD Computational Fluid Dynamic

CL Condition Limite

CMLC Cellule Musculaire Lisse Contractile

CMLS Cellule Musculaire Lisse Sécrétoire

CMLV Cellule Musculaire Lisse Vasculaire

CPH Contrainte Pariétale Hémodynamique

CPU Central Processing Unit (processeur)

EA Endofibrose Artérielle

EDOs Équations aux Dérivées Ordinaires

EDPs Équations aux Dérivées Partielles

EG Endommagement Gaussian

EPL Endommagement Porte Lisse

ET-1 Endothelin-1

FB Fibroblaste

FC Facteur de Croissance

FGF Fibroblastic Growth Factor

FMM Fonction de Macaulay Modifiée

FNG Fluide Newtonien Généralisé

FVM Méthode des Volumes Finis

GRs Globules Rouges

HEP Hypothèse d'Écoulement Pulsé

HES Hypothèse d'Écoulement Stationnaire

HI Hyperplasie Intimale

LEE Limitante Élastique Externe

LEI Limitante Élastique Interne

MCV Maladie Cardio-Vasculaire

MEC Matrice Extra-Cellulaire

MFB Myofibroblaste

MLA Morris Linéaire Additive

MMP Matrix Métalloproteinases

MN Morris Négligeable

MnLI Morris non-Linéaire et/ou Interactions

MV Maladie Vasculaire

N–S Navier–Stokes

NO Nitric Oxide / Monoxyde d'Azote

OF OpenFOAM

PDGF Platelet Derived Growth Factor

PF Propriété Fonctionnelle

PFE Propriété Fonctionnelle d'Espèce

Pl Plaquette

Re Nombre de Reynolds

SCS Self-Consistent System

TGF Transforming Growth Factor

TNF Tumor Necrosis Factor

UCI Unlabelled Cell Index

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

Wo Nombre de Womersley

Opérateurs

$\boldsymbol{\Delta A}$ Laplacien vectoriel de $\boldsymbol{A}$

$\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{A}$ Divergence de $\boldsymbol{A}$

$\boldsymbol{\nabla} a$ Gradient du scalaire a

$\boldsymbol{A}$ Vecteur ou tenseur d'ordre 2

$\frac{\partial}{\partial a}$ Dérivée partielle par rapport à la variable a

$\frac{D}{Dt}$ Dérivée particulaire

$\otimes$ Produit tensoriel

$\overline{A}$ Moyenne de la quantité A

Symboles

$\bar{M}^x$ Terme source de production du facteur de croissance x

β Paramètre de dénudation de l'endothélium

$\dot{\boldsymbol{\gamma}}$ Tenseur des taux de déformation multiplé par deux

$\boldsymbol{\sigma}$ Tenseur des contraintes de Cauchy

$\boldsymbol{\tau}_p$ Vecteur de contrainte pariétale hémodynamique

$\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}$ Tenseur des contraintes visqueuses

$\boldsymbol{D}$ Tenseur des taux de déformation

$\boldsymbol{I}$ Matrice identité

$\boldsymbol{n}$ Normale définie sortante

$\boldsymbol{u}$ Vecteur vitesse

χ Taux d'auto-dégradation

$\dot{\gamma}$ Taux de cisaillement

ϵ Paramètre de sensibilité d'équilibre

η^x Quantité du facteur de croissance x

Γ	Domaine surfacique
λ	Taux de production de collagène par les CMLSs
$S_{1,T}$	Indice de Sobol du premier ordre et total
μ	Viscosité dynamique
μ_M	Moyenne de la méthode de Morris
ν	Viscosité cinématique
Ω	Domaine volumique
Φ	Fonction à multiples seuils
ρ_x	Masse ou cellularité volumique de x
σ_M	Écart-type de la méthode de Morris
τ_C	Retard de vieillissement du collagène
$\tilde{p}$	Pression cinématique
ε	Paramètre de sensibilité au remodelage
φ	Fraction volumique
ζ^x	Taux de dégradation du facteur de croissance x
a	Taux d'apoptose des CMLSs
C	Quantité de collagène
c	Taux de dédifférenciation des CMLCs
d	Paramètre d'endommagement
E	Nombre de CEs
e_{j}	Épaisseur de la couche j
EE	Effet élémentaire de Morris
Ht	Taux d'hématocrite
I, K	Fonctions de Bessel modifiées de première et deuxième espèce
j	Imaginaire pur
J_n	Fonction de Bessel de première espèce d'ordre n
k_c	Taux de dégradation du facteur de croissance x
m	Taux de migration des CMLVs
N_c^x	Nombre total de mécanismes autocrines du facteur de croissance x

p	Taux de prolifération des CMLSs
P^{a}	Perméabilité apparente de l'endothélium
Q	Nombre de CMLCs
Q_v	Débit volumique
R	Rayon
r	Taux de régénération
R^x	Taux de production du facteur de croissance x
S	Nombre de CMLSs
T	Période d'un cycle cardiaque
V_{j}	Volume de la couche j

Chapitre 1

Introduction

Table des matières

1.1 Contexte de l'étude 1
1.2 Définition du sujet 3
1.3 Objectifs et plan du manuscrit 6

Dans ce chapitre introductif, nous présentons la problématique de ce travail de thèse au travers de trois sections : la section 1.1 place cette thèse dans le contexte général des maladies cardiovasculaires et de leurs modélisations et simulations *in silico* ; la section 1.2 définit le sujet de cette thèse ; enfin la section 1.3 décrit les objectifs et le plan de ce manuscrit.

1.1 Contexte de l'étude

Les maladies cardiovasculaires (MCVs) sont la principale cause de mortalité dans le monde et représentent un fardeau pour les systèmes de santé. Parmi les MCVs, on distingue les maladies vasculaires (MVs) comme l'athérosclérose, l'hypertension, l'hyperplasie intimale (HI), les anévrismes, la resténose – la complication majeure limitant le succès des interventions sur les MVs – ou encore l'endofibrose. Les MVs évoquées ci-dessus peuvent provoquer des modifications morphologiques vasculaires opposées, *i.e.* rétrécissement *vs* élargissement du lumen, et se développer selon des facteurs de risque très différents, *e.g.* les activités sportives intensives induisent une endofibrose, une mauvaise hygiène de vie favorise le développement de l'athérosclérose. Cependant, toutes les MVs sont dues à une dérégulation de l'homéostasie vasculaire qui active plusieurs mêmes types d'événements cellulaires (migration, production et/ou dégradation de collagène, hyperplasie).

Il est largement admis que les processus cellulaires décrits dans les développements des MVs sont modulés par des facteurs induits mécaniquement et biochimiquement [70, 170]. L'influence de l'hémodynamique est telle qu'elle a été proposée comme modulateur des pathologies vasculaires (voir section 3.2.3.1). Les principales populations cellulaires agissant dans les physiopathologies des MVs sont les cellules endothéliales (CEs), les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs) et divers types de cellules immunitaires [43, 70, 170]. Les caractéristiques des MVs sont si proches que des liens ont été proposés entre certaines MVs comme pour l'athérosclérose et l'HI au temps court [46] ou l'endofibrose et l'HI [77, 12]. Une bonne compréhension des interactions entre les cellules vasculaires, l'hémodynamique et la biochimie pariétale est essentielle pour bien comprendre les mécanismes qui contrôlent le remodelage vasculaire et le développement pathologique.

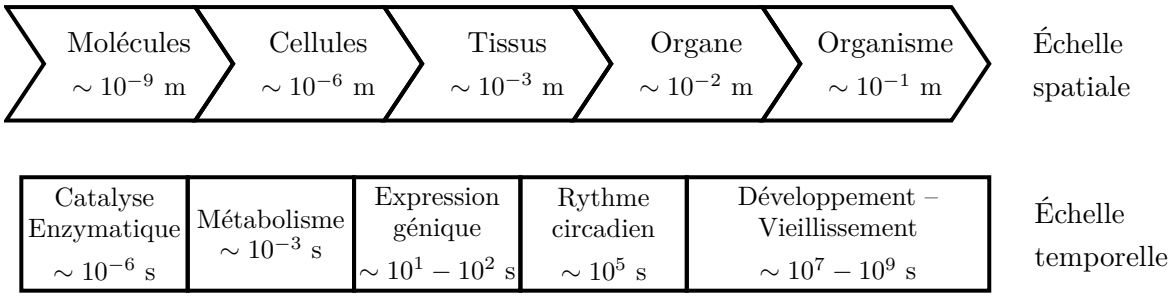


FIG. 1.1 : Échelles spatiales et temporelles impliquées dans une physiopathologie vasculaire. Diagramme inspiré de [56, 272].

Au cours des deux dernières décennies, en plus des études expérimentales, de nombreux modèles mathématiques ont été proposés pour décrire de multiples pathologies vasculaires. Cet effort a été entrepris dans le but d'offrir une approche *in silico* comme nouvelle voie d'expérimentation pour répondre à un certain nombre de questions non résolues sur les physiopathologies des MVs et pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

On peut regrouper la modélisation des MVs dans la thématique générale de la biologie des systèmes, pour laquelle il existe une littérature extensive aux niveaux théorique, expérimentale et numérique. Merks et Glazier [165] définissent la biologie des systèmes comme une modélisation d'un processus biologique sous la forme d'un système complexe constitué d'un grand nombre de composants en interaction. Ces systèmes *"... présentent des comportements collectifs que nous ne pouvons pas toujours comprendre intuitivement à partir des comportements des composants individuels."* [165].

La biologie des systèmes et les MVs sont des problématiques multifactorielles et multiéchelles pour lesquelles des approches modélisatrices multiéchelles ont été développées [272, 56, 102]. Pour modéliser de tels systèmes biologiques, il est nécessaire de prendre en compte plusieurs acteurs et interactions à diverses échelles spatiales et temporelles pouvant, en fonction des problématiques spécifiques, avoir plusieurs ordres de grandeur de différence (voir Figure 1.1).

Il est utile de proposer une définition claire du terme, parfois ambigu, multiéchelle [272]. Selon Walpole et al. [272], un modèle multiéchelle doit explicitement tenir compte de plus d'un niveau de résolution dans des domaines mesurables de temps, d'espace et/ou de fonction d'un système biologique. Par ses résolutions explicites multiéchelles couplées, cette modélisation doit fournir des informations supplémentaires qui n'auraient pas pu être obtenues avec des explorations indépendantes de chaque échelle du problème [272, 165]. Dans le cadre des MVs, et plus globalement de la biologie des systèmes, les cellules sont couplées de manière significative et contextuelle à leur environnement et il n'existe pas encore de loi fondamentale de la biologie. Ainsi, le modélisateur est obligé de prendre en compte plusieurs modèles à plusieurs échelles temporelles et spatiales avec des hypothèses de couplage inter-modèle. Une classification en trois différents types de modèles multiéchelles est proposée dans [272].

Comme introduit ci-dessus, la modélisation d'une pathologie vasculaire implique la prise en compte de divers processus chimio-physico-biologiques sur de multiples échelles de temps et d'espace [102], *e.g.* voies de signalisation intracellulaire, environnement multicellulaire, écoulements physiologiques (écoulement sanguin, écoulement interstitiel), ou encore mécaniques des solides déformables. En s'intéressant à une unique échelle, le modélisateur néglige les interactions inter-échelles qui font la richesse et la complexité des processus biologiques. Il existe plusieurs méthodes de modélisations multiéchelles qui peuvent être appliquées à la biologie des systèmes. Ces méthodes peuvent être classées en méthode

continue, discrète ou hybride, ou bien en méthode déterministe ou stochastique [56, 272]. Pour illustrer les méthodes dites hybrides, nous prendrons l'exemple de l'approche compartimentale qui a été utilisée notamment pour modéliser les voies de signalisation impliquées dans la sécrétion et le trafic de protéines et le développement biologique [73]. Cette méthode, utilisant généralement une approche déterministe, prend en compte les variations temporelles de façon explicite, via des équations aux dérivées ordinaires (EDOs), et les variations spatiales de façon implicite, via des compartiments qui communiquent entre eux par des échanges de flux [73]. Nous renvoyons le lecteur à la synthèse de l'état de l'art sur la modélisation de MVs proposée en section 5.1.

Comme rappelé par Walpole et al. [272], tous les types de méthodologies énoncés ont leurs avantages et inconvénients par rapport à la problématique étudiée et aux objectifs fixés du modélisateur, que se soit en termes de fidélité à capturer la dynamique étudiée ou bien en coût de calcul demandé lors de la simulation. Par exemple, pour les méthodes hybrides, la discrétisation implicite de l'espace oblige de traiter deux mêmes espèces dans deux compartiments comme des variables indépendantes. Ainsi, une augmentation de la résolution spatiale d'une simulation impliquera l'augmentation du nombre de variables indépendantes et donc une forte augmentation du coût de calcul par rapport aux méthodes classiques traitant explicitement les variations spatiales [73].

Il est important de souligner que la thématique de la modélisation des systèmes biologiques est frappée par une crise de la reproductibilité [259, 189], avec environ la moitié des articles présentant un bio-modèle qui sont irreproductibles [259]. En section 6.3, nous développons rapidement les causes de l'irreproductiblilité ciblées par Tiwari et al. [259] et nous proposons une étude de la reproductibilité de l'article publié sur ce travail de thèse. Dans tout ce manuscrit, une attention particulière sera apportée sur la présentation de toutes les sources utilisées et sur la disponibilité des outils utilisés pour réaliser ce travail, avec notamment la publication des codes de calcul ainsi que des fichiers d'initialisation des divers cas proposés aux chapitres 6, et 7 (voir section C).

1.2 Définition du sujet

Alors qu'il est admis que l'entraînement physique peut prévenir le développement de pathologies vasculaires — *e.g.* en provoquant une adaptation systémique de la paroi artérielle avec une relation inversement proportionnelle entre l'effort physique et l'épaisseur de la paroi artérielle [257] — une pratique intense d'une activité physique peut avoir l'effet inverse et promouvoir le développement d'une pathologie oblitérante, l'endofibrose artérielle (EA). L'EA résulte d'une croissance tissulaire et d'un remodelage artériel qui progressivement épaissit la paroi artérielle et réduit le calibre du lumen des artères sollicitées à l'effort physique, *i.e.* principalement les artères des membres inférieurs. Cette affection artérielle contre-intuitive a été décrite pour la première fois en 1985 [175]. Comme nous le développerons en section 3.1, une connaissance très limitée des mécanismes physiopathologiques de l'EA est disponible dans la littérature. De nombreuses hypothèses étiologiques anatomiques et mécaniques ont été proposées pour expliquer le développement pathologique mais aucune étude dédiée n'a encore testé ces hypothèses sur des expérimentations *in vitro / in vivo* ou *in silico*. Il est important de noter que jusqu'à Baillard [12] en 2020, aucune définition anatomo-pathologique significative n'était disponible.

L'EA, et plus globalement les MVs, se trouve à l'interface entre biologie, histopathologie, ingénierie de la santé, mécanique et hémodynamique. Dans le but d'adresser cette problématique interdisciplinaire de l'endofibrose artérielle, ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Mécanique des Fluides et d'Acoustique (LMFA) en collaboration avec les Hospices Civils de Lyon

(HCL). Sur les aspects pathologiques, la collaboration avec le Professeur P. Feugier et son équipe d'anatomo-pathologistes, composée des docteurs L. Chalabreze et P. Baillard, a apporté une expertise indispensable durant les phases de compréhension de la pathologie et de modélisation. Il est important de souligner l'apport de la thèse d'exercice de médecine de P. Baillard [12], débutée en amont de ce travail de thèse, qui a permis une caractérisation histologique significative de l'endofibrose artérielle et qui a proposé de décrire l'EA comme un versant de l'HI après une étude comparative.

Ce travail en mécanobiologie multiéchelle est une recherche pionnière au sein du LMFA et fait partie plus globalement d'un axe de recherche en développement au sein du laboratoire autour de la bio-ingénierie pour la santé, avec la thèse ménée en parallèle par S. Lebbal.

L'aspect inter-disciplinaire de ce travail de recherche offre une richesse en terme de méthodes, moyens et données utilisées pour adresser la problématique de la modélisation de l'EA. Cependant, un important travail de compréhension de chaque discipline a dû être entrepris rigoureusement afin d'assurer une communication optimale entre les protagonistes de ce projet de recherche. En effet, comme souligné par Merks et Glazier [165], il existe de profondes différences culturelles entre les thématiques générales de la physique et de la biologie qu'il faut apprécier afin que la démarche inter-disciplinaire puisse porter ses fruits. Il est primordial que ces deux thématiques communiquent efficacement pour proposer une nouvelle voie de recherche pouvant aider et compléter la démarche classique médicale et biologique. Un exemple évocateur des différences culturelles, et de ce travail de compréhension indispensable, est celui du terme *"modèle"*, couramment utilisé en biologie, médecine et physique et pouvant *"... provoquer un malentendu instantané ..."* [165]. D'après Merks et Glazier [165], en biologie un :

- *modèle* expérimental est un organisme standard, *e.g.* souris, rat, qui présente un phénomène biologique particulier d'intérêt ;
- *modèle* théorique est un modèle conceptuel qui décrit un mécanisme hypothétique, *e.g.* la molécule A augmente la prolifération de l'espèce B. Un tel *modèle* est "réussi" s'il est compatible avec des observations expérimentales et suggère d'autres expériences qui pourraient soutenir ou rejeter ses hypothèses.

En physique, un *modèle* est une représentation simplifiée, grâce à un ensemble d'hypothèses, d'une problématique. En adoptant un formalisme mathématique, le *modèle* physique est traduit en équations qu'il faut résoudre pour évaluer la pertinence des prédictions et des hypothèses du *modèle* par rapport à une expérience de la problématique étudiée. Nous renvoyons le lecteur à l'introduction de la revue de Merks et Glazier [165] proposant une discussion pertinente des *"... différences entre l'épistémologie biologique et physique, qui reflètent les différentes histoires des deux domaines."* [165].

En utilisant l'hypothèse de lien entre EA et HI [12], nous partons du modèle déterministe multiéchelle compartimental de l'HI de Donadoni et al. [68] pour proposer une modélisation mathématique de l'EA. Dans le cadre de la biologie du développement, Merks et Glazier [165] militent pour une approche centrée sur la cellule dont l'échelle spatiale minimale serait celle de la cellule. En effet, d'après Merks et Glazier [165], *"... la cellule fournit un niveau d'abstraction naturel pour la modélisation mathématique et informatique ..."*. C'est cette approche phénoménologique de la dynamique cellulaire, réduisant les interactions d'environ 10^5-10^6 produit de gène à une dizaine de propriétés fonctionnelles (prolifération, apoptose, ...) [165], qui a été proposée par Donadoni et al. [68]. En se basant sur Donadoni et al. [68] et ses équations de dynamique des espèces vasculaires, nous proposerons une nouvelle modélisation multiéchelle de l'HI/EA. Notre modèle est basé sur l'observation suivante : ce sont les modulations des propriétés fonctionnelles des espèces de la paroi vasculaire – *e.g.* la prolifération, le changement de

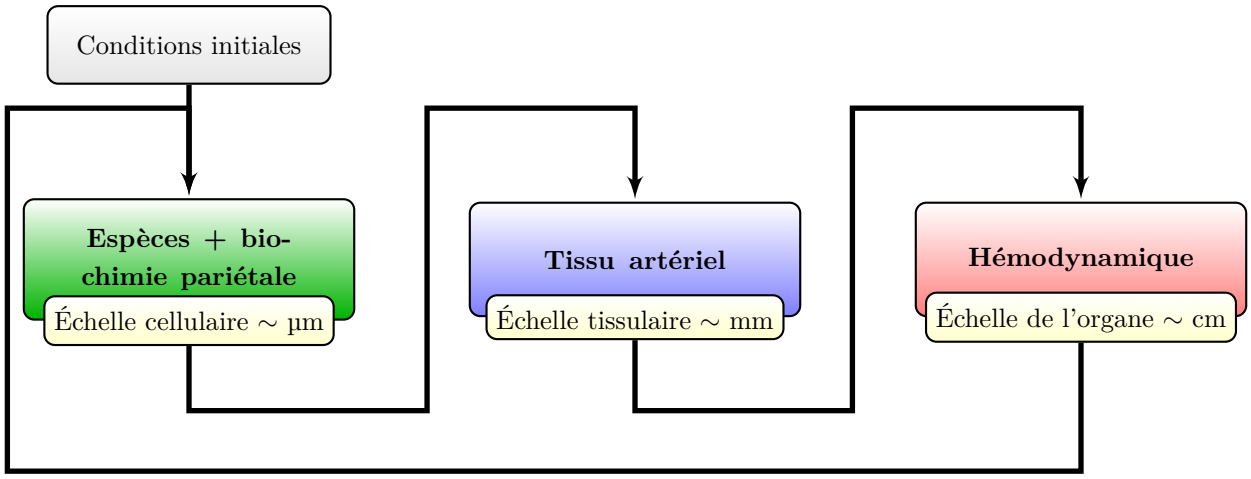


FIG. 1.2 : Diagramme du modèle multiéchelle de l'endofibrose/hyperplasie intimale proposé dans ce travail de thèse. D'après la classification des modèles de Walpole et al. [272], celui-ci est de "type 1" puisque ses sous-modèles sont placés en série. Chaque modèle est couplé (flèches) avec le suivant, *i.e.* il communique ses sorties au modèle d'échelle caractéristique suivant. Les couplages peuvent prendre la forme d'autres modélisations ou d'hypothèses.

phénotype, la migration, ou encore la production et la dégradation de MEC – à l'échelle cellulaire qui entraînent le développement de pathologies vasculaires [70, 108]. Ainsi, la plus petite échelle spatiale que nous considérerons dans le modèle de croissance tissulaire sera celle de la cellule.

Comme nous nous intéresserons tout particulièrement aux cellules et à leurs propriétés fonctionnelles qui interviennent dans les mécanismes pathologiques, il est important de préciser que les connaissances acquises en biologie cellulaire se font à l'aide de *modèles* biologiques via des expérimentations *in vivo* et *in vitro*. Il est primordial pour le physicien de garder à l'esprit que les cellules évoluent dans un environnement complexe, impossible à reproduire dans des expérimentations *in vitro* [247]. Les résultats des expériences *in vitro* permettent de donner une idée des mécanismes cellulaires pouvant exister en *in vivo* car celles-ci ne reproduisent qu'une infime partie de l'environnement cellulaire hautement complexe. De plus, les revues [247, 201] montrent que des résultats *in vitro* en configuration bidimensionnelle et tridimensionnelle peuvent être diamétralement opposés. Cette forte dépendance du montage expérimental complexifie les discussions et utilisations des résultats *in vitro*. Par ailleurs, les expérimentations *in vivo* ont l'avantage de conserver l'environnement cellulaire complexe. Cependant, la multitude de facteurs pouvant moduler ces types d'études rend toute conclusion difficile à tirer tant il est compliqué d'incriminer précisément un facteur plutôt qu'un autre [247].

Nous proposons une amélioration du modèle originel [68] via notamment : la définition d'un état d'équilibre homéostatique du modèle dans des conditions physiologiques initiales ; la mise en place de critères de détections automatiques de remodelages hémodynamiques. D'après la classification de Walpole et al. [272], le modèle multiéchelle originel [68] et celui développé dans ce manuscrit sont de "type 1". La Figure 1.2 schématise cette approche itérative dans laquelle les sorties, provenant d'un modèle d'une échelle donnée, sont utilisées comme entrées du modèle à l'échelle suivante. Les couplages entre les modèles d'échelles différentes (flèches en Figure 1.2) pourront être modélisés par d'autres modèles ou par des hypothèses.

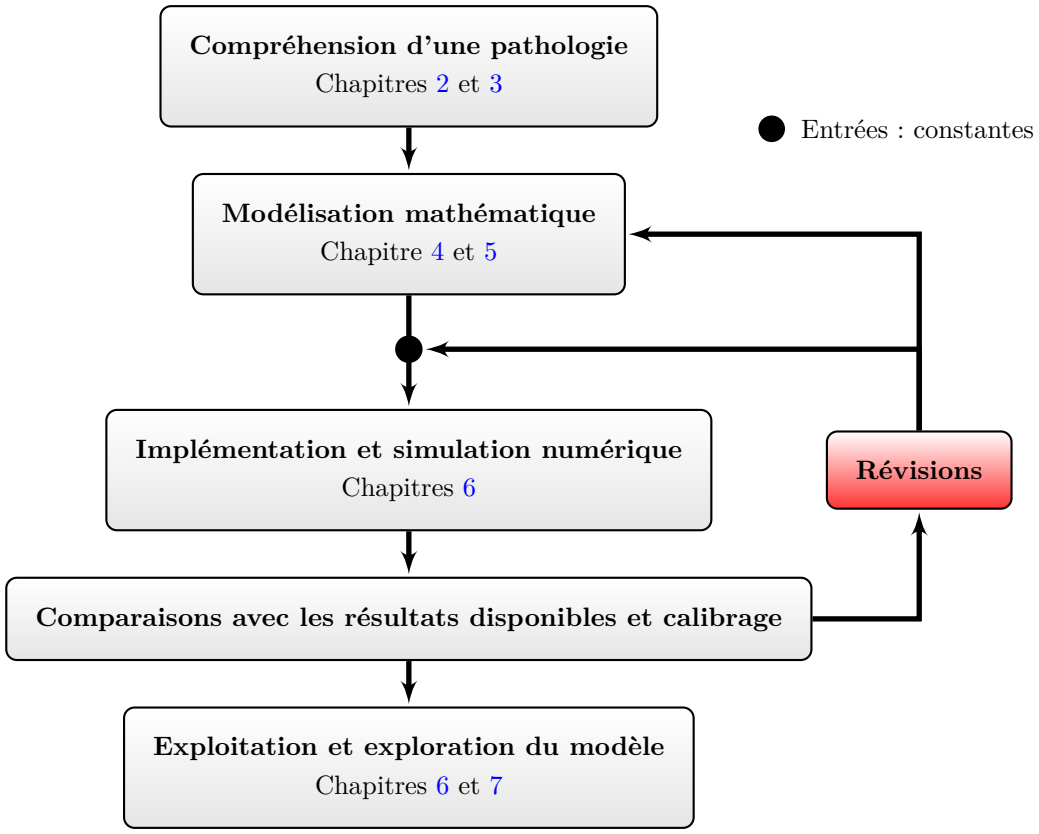


FIG. 1.3 : Méthodologie du développement d'un modèle *in silico* du développement d'une pathologie vasculaire d'après [165, 272, 73].

1.3 Objectifs et plan du manuscrit

L'objectif de ce travail est de proposer un modèle de l'EA/HI et de mettre en place un cadre numérique pour mieux comprendre son développement pathologique. Des expérimentations *in silico* permettront d'investiguer les réponses du modèle et l'influence du couplage entre hémodynamique et croissance tissulaire sur le développement pathologique. Sur une échelle de temps bien plus longue que ce travail de thèse, un objectif de cette approche serait de proposer d'éventuelles pistes thérapeutiques, basées sur des résultats d'expérimentations *in silico*, pour diminuer le nombre d'atteintes sévères de pathologies vasculaires comme l'EA et l'HI.

La méthodologie mise en place pour proposer un tel cadre numérique d'investigation est visible en Figure 1.3. La première étape, avec l'aide de l'équipe du Pr. P. Feugier, a été de comprendre les mécanismes du développement pathologique. Ensuite, en se basant sur des modèles existants et en collectant les paramètres nécessaires, un modèle a été proposé, implémenté et simulé dans une configuration basique afin de le valider. Des comparaisons avec des données expérimentales provenant de plusieurs sources ont permis, après un processus itératif de révision qui a nécessité une modification du modèle mathématique ou des paramètres numériques, de valider le modèle et de passer à l'ultime phase d'exploitation et d'exploration de ce modèle.

Le plan du manuscrit est le suivant :

- Le Chapitre 2 présente brièvement la physiologie du réseau vasculaire en décrivant jusqu'au niveau cellulaire la paroi vasculaire et le sang ;
- Le Chapitre 3 introduit les pathologies vasculaires de l'EA ainsi que de l'HI au niveau histolo-

gique, physiopathlogique et étiologique. Dans ce chapitre, une attention particulière sera portée sur la présentation du maximum de données qualitatives et quantitatives qu'offre la littérature afin de disposer des connaissances suffisantes pour à la fois proposer une modélisation pertinente mais aussi pour valider le modèle ;

- Le Chapitre 4 décrit les méthodes utilisées et implémentées, avec les aspects mathématiques théoriques et les méthodes numériques ;
- Dans le Chapitre 5, après une revue de la littérature sur les modélisations des MVs, le modèle bio-chimio-mécanique multiéchelle de l'hyperplasie intimale est présenté ;
- Le Chapitre 6 applique notre modélisation multiéchelle sur une artère monodimensionnelle afin de le valider. De plus, dans cette configuration unidimensionnelle, des explorations de la sensibilité des paramètres du modèles sont proposés grâce à des méthodes d'analyse de sensibilité globale. D'après plusieurs auteurs [73, 272], cette étape est indispensable lors d'une modélisation multiéchelle ;
- Le Chapitre 7 propose l'application du modèle introduit au Chapitre 5 dans une configuration d'artère bidimensionnelle axisymétrique. La caractérisation des réponses du modèle d'HI à une hémodynamique 2D axisymétrique est proposée, avec notamment une attention particulière au niveau des zones supposées promotrices de pathologie ou à l'inverse inhibitrices de pathologie ;
- Le Chapitre 8 évalue l'influence de l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée sur les prédictions du modèle d'hyperplasie intimale proposée au Chapitre 5 dans une configuration d'artère bidimensionnelle axisymétrique.
- Le Chapitre 9 présente les conclusions de ce travail et propose des perspectives pour poursuivre l'effort de modélisation de l'EA qui a été initié durant cette thèse.

Chapitre 2

Physiologie du réseau vasculaire

Table des matières

2.1 Structure des vaisseaux sanguins . . . 9
2.2 La circulation sanguine . . . 15
2.3 Sang et hémorhéologie . . . 16
2.3.1 Composition . . . 16
2.3.2 Agrégation, alignement et déformabilité des globules rouges . . . 18
2.3.3 Thixotropie sanguine . . . 19
2.3.4 Seuillage en contrainte . . . 19
2.3.5 Viscoélasticité . . . 19
2.3.6 Autres propriétés rhéologiques sanguines . . . 20
2.4 Homéostasie vasculaire . . . 20
2.4.1 Le remodelage vasculaire, une manifestation homéostatique . . . 21
2.5 Biochimie pariétale . . . 23
2.6 Mécanotransduction cellulaire . . . 25

Ce chapitre dresse un état de l'art des connaissances autour de la physiologie du réseau vasculaire indispensable pour décrire et modéliser une quelconque pathologie vasculaire. En complément de ce chapitre et pour une introduction sur les bases de biologie vasculaire utilisées dans ce travail, nous renvoyons le lecteur au chapitre introductif de Humphrey [106, chap. 1] ainsi qu'à l'ouvrage de Mescher [166].

Les fonctions principales du réseau vasculaire, et plus globalement du système cardiovasculaire visible en Figure 2.1, sont d'assurer en permanence l'apport de dioxygène et de nutriment aux cellules ainsi que la collecte des déchets métaboliques des cellules tel que le gaz carbonique. Ce réseau participe également activement à la réponse immunitaire de l'organisme en transportant les cellules immunitaires jusqu'aux zones inflamées mais aussi en disséminant des messages hormonaux sous forme biochimique dans tout le corps. D'un point de vue mécanistique, on considère le système cardiovasculaire comme un système en circuit fermé constitué d'une pompe, le cœur, et d'un réseau de distribution et de collecte, le réseau vasculaire. Les caractéristiques principales du réseau vasculaire seront développées dans ce chapitre.

Dans un premier temps, nous présentons la structure des vaisseaux sanguins en section 2.1. Ensuite, nous décrirons la circulation du sang en section 2.2, puis le sang lui-même en section 2.3, ce fluide qui circule dans le réseau vasculaire. Enfin, nous introduisons l'homéostasie vasculaire en section 2.4, la biochimie pariétale en section 2.5 et la mécanotransduction en section 2.6.

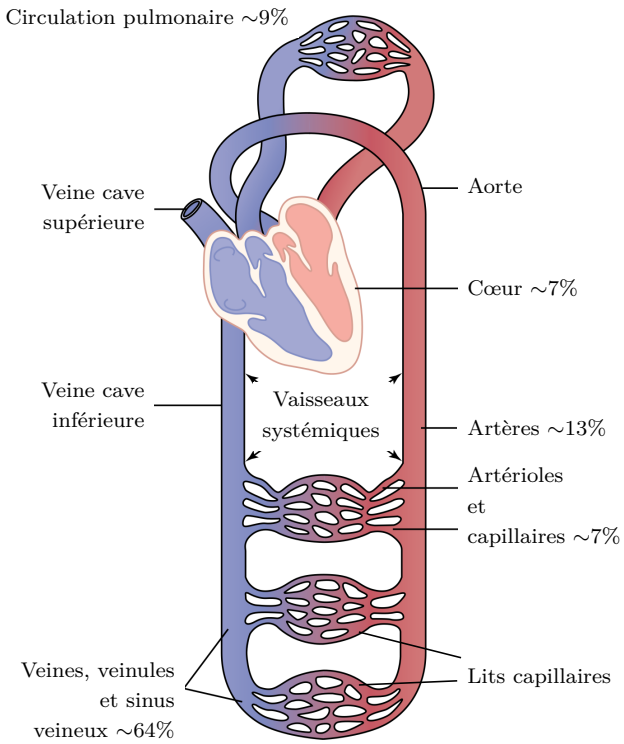


FIG. 2.1 : Illustration du système cardiovasculaire, montrant le cœur, le réseau systémique et pulmonaire. Les distributions du sang sont également visibles, en pourcentage du volume de sang total, dans les différentes parties du système cardiovasculaire. Adaptée d'après [96].

2.1 Structure des vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins sont des conduits composés d'une paroi et d'une lumière, espace intérieur où le sang circule. Les quatre grands types de vaisseaux sanguin sont les artères, les artérioles, les capillaires et les veines. Chaque type a ses propres spécificités, *e.g.* les artères ont des lumières plus petites que les veines et des parois plus épaisses. Cependant et globalement à l'exception des capillaires, les différents types de vaisseaux partagent une structure pariétale commune. La paroi est composée de trois couches, ou tuniques, disposées de manière concentrique. De l'intérieur vers l'extérieur, on distingue respectivement

1. La tunique interne ou intima est formée de l'endothélium, une monocouche confluente composée de cellules endothéliales (CEs), ancrée sur une membrane basale par des intégrines, et d'une fine couche de tissu conjonctif sous-endothéliale [75]. Les intégrines sont des protéines transmembranaires participant à l'adhésion des cellules à la matrice extra-cellulaire (MEC) et aux autres cellules environnantes. L'une des extrémités de la protéine est reliée directement aux éléments extérieurs (MEC et cellule) et l'autre extrémité est reliée aux sites d'adhérence focale et au cytosquelette cellulaire [145]. Les intégrines jouent un rôle central dans la signalisation cellulaire et la mécanobiologique [35] en transmettant les efforts mécaniques aux cellules et en activant différentes voies de signalisation intracellulaire (voir section 2.6).

   L'endothélium est à l'interface entre le sang et le reste de la paroi vasculaire. Cette surface est physiologiquement non-thrombogénique et semi-perméable, modulant ainsi le transport transmembranaire de cellules, de molécules et de nutriments entre le lumen et la paroi. Le transport endothélial transcellulaire (en passant par l'intérieur des cellules) régule les flux de protéines

plasmique de la circulation sanguine vers l'espace périvasculaire et le transport paracellulaire (en passant entre des cellules) régule la transmigration cellulaire [35].

On délimite généralement l'intima entre l'endothélium et la limitante élastique interne (LEI), composée de fibres élastiques fortement condensées. Cependant, comme souligné par Stary et al. [245], dans certaines zones du réseau vasculaire, comme les bifurcations ou les vaisseaux courbés, la LEI n'est pas clairement visible voire absente.

On trouve également dans l'intima de la MEC en faible proportion, des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs), ou encore des fibroblastes (FBs) [245, 270, 239]. L'épaisseur de l'intima n'est pas uniforme le long du réseau vasculaire et évolue au cours de la vie [250]. Chez l'Homme, le ratio entre les épaisseurs intimale et médiale peut varier de 0.1 à 1.0 [245].

Depuis plusieurs années, la description de l'intima comme présentée ci-dessus a été questionnée [170, 245]. Il a été observé que la structure de cette couche peut évoluer vers une configuration multicouche appelée "hyperplasie intimale bénine" [250], considérée comme propice au développement de pathologie vasculaire comme l'athérosclérose [250, 170, 267]. Cette couche aurait la capacité de se remodeler au cours de la vie sur certains segments de vaisseaux de façon excentrique ou diffuse pour s'adapter aux changements de condition hémodynamique [250].

2. La tunique moyenne ou média est délimitée par la LEI et par la limite élastique externe (LEE). Elle est composée principalement de CMLVs et de MEC. Dans une média mature à l'état physiologique, les CMLVs sont majoritairement dans un phénotype différencié contractile (CMLCs). À l'opposé, lors de l'angiogenèse ou du développement pathologique, ces cellules sont principalement dédifférenciées dans un phénotype sécrétoire (CMLSs). Les deux phénotypes coexistent dans les couches des vaisseaux [176, 239, 247]. La MEC de la média est composée principalement de fibres élastiques (distensibilité), de collagène (rigidité) et de protéoglycanes. La média est organisée selon une alternance concentrique de couches de CMLVs entourées de MEC appelées *lamelles élastiques*. Ces structures permettent de garantir une stabilité structurelle de la paroi et conditionnent la vasomotilité des vaisseaux sanguins, *i.e.* la capacité d'augmenter ou de réduire la section luminale en fonction des conditions hémodynamiques [264].

3. La tunique externe ou adventice est comprise entre le LEE et le rayon externe du vaisseau. Cette couche fibreuse est constituée principalement de fibroblastes, d'un réseau lâche de fibres de collagène entrelacée, d'élastine, de nerfs (nervi vasorum) et de capillaire (vasa vasorum). Elle contient également des cellules progénitrices et des cellules immunitaires [35]. Sa teneur élevée en collagène contribue de manière significative à la résistance globale de la paroi durant la vie d'un sujet. Elle a aussi un rôle de nutrition, via les vasa vasorum, qui fournissent l'oxygène et les nutriments aux tissus sous-jacents, et d'innervation du vaisseau, via les nervi vasorum. Enfin, l'adventice joue un rôle central dans la régulation des cascades inflammatoires et dans les processus cicatriciels [222], si bien qu'une hypothèse d'inflammation de la paroi de l'extérieur vers l'intérieur a été proposée. Cette couche est sensible aux lésions ou dégâts de la paroi vasculaire et initie des processus biologiques de différenciation cellulaire, production de MEC, prolifération et migration pour repeupler la média et l'intima [35].

La Figure 2.2 présente la structure multicouche des vaisseaux sanguins, avec deux illustrations et une coupe histologique montrant une artère et une veine.

Parmi les artères, on distingue les artères élastiques et musculaires bien qu'aucune limite claire entre les deux types ne puisse être définie le long du réseau vasculaire. En effet, dans la pratique, il

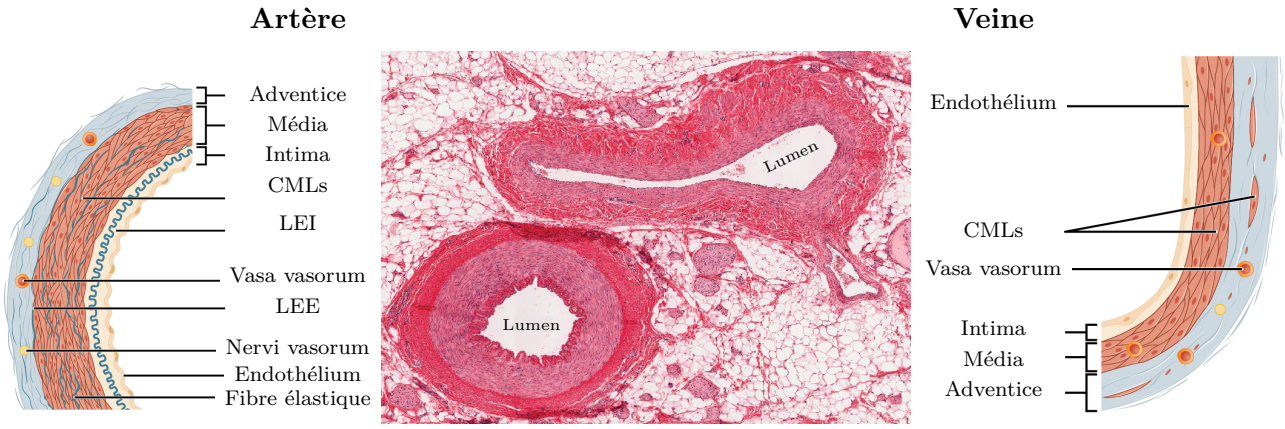


FIG. 2.2 : Illustration de la structure de la paroi des vaisseaux sanguins avec les illustrations de **(a)** la paroi artérielle et **(c)** la paroi veineuse. **(b)** Coupe histologique d'une artère à gauche et d'une veine à droite. Figure réalisée d'après [19].

n'existe pas d'endroit précis dans le réseau artériel où l'on passe d'une artère élastique à une artère musculaire mais plutôt une transition continue d'un type vers l'autre à mesure des ramifications du réseau. Le ratio entre la quantité d'élastine et celle de collagène permet de se repérer dans ce continuum de structure artérielle. Ce ratio varie en fonction de la position de l'artère dans le réseau systémique et augmente à mesure que celle-ci s'éloigne du cœur [66] (voir Table 7.1 de [106] et Figure 4.4 de [269]). C'est une des raisons qui explique que les artères sont généralement plus rigides vers la périphérie du réseau systémique [66].

Les artères élastiques sont donc les plus proches du cœur, ont un pourcentage plus élevé de fibres élastiques et ont généralement des diamètres supérieurs au centimètre [35]. Ces artères ont une grande capacitance (compliance) et l'hémodynamique en leur sein est fortement pulsée (voir section 2.2). Durant la phase d'éjection systolique, ces artères se dilatent fortement et agissent comme un réservoir qui emmagasine de l'énergie de déformation élastique durant cette phase. Durant la diastole, elles se rétractent et restituent ainsi l'énergie au fluide ce qui régule le débit au cours du cycle cardiaque [186]. Ce phénomène, appelé effet Windkessel, permet de transformer le débit cardiaque discontinu, à la sortie du cœur, en un débit continu même dans la phase de diastole [269].

Les artères musculaires, les ramifications des artères élastiques, ont un pourcentage de fibre élastique moindre, disposent d'une plus grande quantité de CMLs dans la média et jouent un rôle prépondérant dans la vasomotilité. Ces artères ont des diamètres variant du centimètre au millimètre. Le degré de pulsatilité de l'écoulement sanguin y est encore élevé.

Finalement, les artérioles amènent le sang jusqu'aux capillaires avec des lumières de diamètre micrométrique. Ces artères sont responsables des pertes de charge les plus importantes du réseau systémique et c'est à partir de ces dernières que l'hémodynamique perd sa pulsatilité (voir section 2.2).

Les capillaires ont une structure bien différente des autres types de vaisseau sanguin. Ils ne sont constituées que d'une seule tunique composée de CEs. La paroi des capillaires est très fine et très perméable afin de maximiser les échanges de nutriments/déchets métaboliques entre le sang et les tissus perfusés. Ils sont regroupés en lits capillaires (entre 100 et 150 capillaires) pour augmenter les surfaces d'échange afin d'irriguer les organes en sang.

Pour les veines, la média est pratiquement dépourvue de CMLs et est donc plus fine. L'adventice est

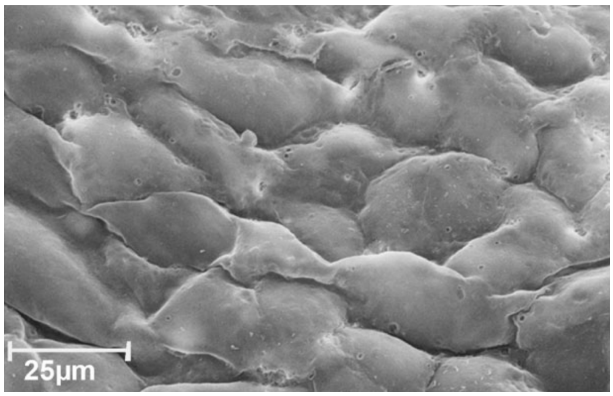


FIG. 2.3 : Image de microscopie électronique à balayage à haute résolution de l'endothélium dans l'artère iliaque commune [90].

légèrement plus épaisse que dans les artères. Il en résulte que les veines sont plus minces que les artères, de section interne (lumière) plus importante. De par leur structure souple, les veines s'affaissent sur elles-mêmes lorsqu'elles ne sont pas remplies de fluide (voir Figure 2.2 **(b)**).

Pour une description détaillée de la structure de tous les vaisseaux sanguins, nous renvoyons le lecteur vers l'ouvrage de Mescher [166, chap. 11] (notamment la Table 11-1 en p.221).

Une énumération descriptive des principales espèces cellulaires et non-cellulaires rencontrées lors de la description structurelle des vaisseaux sanguins est proposée ci-après :

1. **Les CEs** sont de forme polygonale allongée et aplatie. Leurs dimensions varient à travers l'arbre vasculaire et Félétou [75] propose les intervalles suivants : 50 à 70 µm de long, 10 à 30 µm de large et 0.1 à 10 µm d'épaisseur. Au niveau de l'artère iliaque commune, une CE mesure en moyenne 25.8 ± 8.5 µm de longueur et 13.2 ± 4.1 µm de largeur d'après [90]. À l'interface entre le lumen et la paroi, elles s'arrangent en une monocouche confluente, l'endothélium (voir Figure 2.3). Le terme "endothélium" a été inventé en 1865, et jusqu'au début des années 1970 cette monocouche a été perçue comme une surface inerte jouant le rôle d'une simple barrière empêchant le sang et ses constituants de pénétrer dans la paroi vasculaire [75]. Aujourd'hui, cette couche est reconnue comme un acteur prédominant dans l'homéostasie vasculaire, l'angiogenèse, l'activation plaquettaire ou encore dans le remodelage artériel [75]. Ces cellules participent activement à la modulation des propriétés fonctionnelles des espèces (PFEs) sous-jacentes (*e.g.* migration, prolifération et contractilité des CMLs) [41, 62]. La majorité des maladies cardiovasculaires impliquent un dérèglement des CEs, appelée "dysfonction endothéliale" [201, 75].

   Les CEs produisent du collagène et des protéoglycanes pour se maintenir sur la lame basale et de multiples facteurs de croissance (FCs) biochimiques (voir section 2.5). Elles participent au mécanisme de thrombus, à la vasomotricité artérielle, à la réponse immunitaire et à l'adhésion cellulaire. Elles peuvent détecter et réagir aux changements mécaniques, chimiques et humoraux [60]. Grâce à des mécanismes de mécanotransduction [62, 255], que nous introduisons en section 2.6, elles transmettent, en fonction du chargement mécanique, des messages au système nerveux et aux tissus sous-jacents. De multiples corrélations entre contrainte pariétale hémodynamique (CPH), stimuli biochimiques, via les FCs, et les propriétés des CEs ont été reportés. Ces corrélations ont une grande importance dans les physiopathologies vasculaires [245, 191, 40, 201] où l'idée de phénotype dysfonctionnant des CEs est récurrent. La connaissance des réponses des CEs à plusieurs structures d'écoulement est un axe majeur de recherche pour notamment mieux

comprendre les mécanismes conduisant aux développements de maladies vasculaires comme l'hyperplasie intimale (HI) ou l'athérosclérose. Une synthèse sur la modulation des propriétés fonctionnelles des CEs est proposée en section 3.2.3.2 dans le cadre de l'HI. Pour des revues complètes des fonctions endothéliales médiées par l'hémodynamique, le lecteur est invité à consulter [62, 41].

Les CEs produisent et réagissent à une grande variété de FCs. Les fonctions paracrines modulent la vasomotilité, l'inflammation, l'angiogenèse. Cependant, les processus biologiques sous-jacents responsables de ces modulations sont encore mal compris et reste à approfondir [35].

2. **Les CMLVs** sont des cellules que l'on retrouve principalement dans la couche médiale des artères, ou plus globalement dans les tissus conjonctifs. Géométriquement, une CMLV est fusiforme avec un corps cellulaire renflé et deux extrémités effilées. Son diamètre varie entre 2 et 10 µm pour une longueur comprise entre 15 à 500 µm [277, chap. 9]. Chaque cellule contient des myofilaments orientés selon l'axe principal de la cellule et elle est reliée aux fibres de la MEC [277, chap. 9].

   Les CMLVs endossent de multiples rôles structuraux et physiologiques. Elles produisent la MEC durant le développement artériel, donnent aux artères leurs tonus et participent également aux mécanismes de cicatrisation dans les artères matures. Cette cellule est très sensible aux efforts mécaniques et à son environnement biochimique. En réponse à des modifications environnementales, elles peuvent être amenées à migrer, à proliférer, ou encore à sécréter de la MEC. L'influence des CMLVs dans les pathologies vasculaires est de plus en plus étudiée et une vaste littérature y est consacrée. Cependant, de nombreux processus biologiques restent encore mal compris. La section 3.2 présente les multiples rôles des CMLVs dans le développement de l'hyperplasie intimale.

   Ils existent une distinction entre deux états phénotypiques des CMLVs. Stegemann et al. [247] suggèrent que ces deux phénotypes "distincts", *i.e.* contractile et sécrétoire, sont les extrêmes d'un continuum phénotypique. Stegemann et al. [247] soulignent ainsi que *"il n'y a pas de directives rigoureuses quant au moment où une cellule peut être étiquetée contractile ou sécrétoire"*. La transition d'un état contractile à un état sécrétoire peut être corrélée à une altération de l'équipement cellulaire. Rigoureusement, on ne peut pas labelliser une CML sécrétoire ou contractile. Ces termes définissent une position relative du phénotype de la cellule dans son continuum phénotypique. Cette variabilité du phénotype peut rendre difficile les interprétations, surtout entre études qui ne font pas de distinction phénotypique [247]. Ces changements de phénotype sont modulés par l'environnement bio-mécano-chimique cellulaire [60, 247]. Le changement de phénotype intervient dans de multiples pathologies vasculaires comme l'HI introduite en section 3.2.

   Une cellule de phénotype contractile a un appareil contractile bien développé et son cytoplasme contient des filaments minces (actine) et épais (myosine). L'organisation des CMLs contractiles est caractérisée par une striation transversale résultant de l'organisation des myofilaments. Ces cellules contractiles participent activement à la vasomotilité des artères. Cette activité est opérée grâce à la transduction par les CMLCs de signaux environnementaux lors des phases du cycle cardiaque, *e.g.* systole, diastole. Ces stimuli proviennent de diverses interactions : cellules–cellules, composition de la MEC, facteur humoraux, biodisponibilité, contraintes mécaniques. Les CMLCs sont globalement non-prolifératives [185]. Dans la média, la structure de lamelle élastique permet de faire conserver aux CMLs leur phénotype contracile en condition physiologique [35].

   Les phénotypes sécrétoires, ou dédifférentiés, sont de forme rhomboïdale et ont un grand nombre

de ribosomes libres, un réticulum endoplasmique granuleux et abondant et des mitochondries granuleux, mais peu de myofilaments. Ces cellules sécrètent de la MEC, principalement du collagène type II et IV mais aussi de l'élastine et des protéoglycanes [70, 60], et de multiples FCs (voir Table 3.2). Elles disposent d'un taux de prolifération et de migration élevé [171], et sont plus sensibles aux FCs que les CMLCs car elles disposent de plus de récepteurs membranaires [176].

La flexibilité phénotypique des CMLVs est nécessaire pour faire face aux conditions variables des tissus vasculaires. Certains signaux, comme les contraintes mécaniques ou l'environnement extracellulaire, modifient l'expression des gènes qui moduleront le phénotype des CMLVs [247].

Alors que les CEs sont largement modulées par les CPHs, les CMLVs seraient principalement modulées par les contraintes mécaniques circonférentielles [17]. Mais de même que pour les CEs, ces cellules sont également sensibles à la CPH. Dans des conditions physiologiques, les CMLVs ne sont pas exposées aux contraintes hémodynamiques, puisque protégées par l'endothélium. Cependant, dans les conditions pathologiques liées à la dénudation des CEs, les CMLs peuvent être directement soumises aux contraintes de cisaillement [201]. Ces efforts modulent le changement de phénotype, l'hyperplasie et la migration [98, 260]

3. **Les fibroblastes** sont des cellules fusiformes responsables du contrôle de la production et de la dégradation de la MEC et globalement du renouvellement du tissu de soutien [35]. Ces cellules construisent l'essentiel des tissus conjonctifs. Les fibroblastes produisent de FCs (voir Table 3.2) et contribuent à l'activation inflammatoire dans la paroi vasculaire en stimulant les cellules inflammatoires résidentes des tissus [35]. Ces cellules sont principalement situées dans l'adventice et contribuent de manière significative à l'homéostasie vasculaire (voir section 2.4). En cas de lésion vasculaire, elles jouent un rôle central dans la cicatrisation – via des mécanismes de prolifération, apoptose, migration – dans les zones lésées. Elles peuvent se différencier en myofibroblastes (MFB) en arrivant dans les zones blessées sous l'action de l'environnement [239, 82]. Les myofibroblastes sécrètent de la MEC, *e.g.* collagène, et ont des propriétés contractiles [82]. Ces cellules sont impliquées dans la fermeture d'une blessure puis doivent disparaître par apoptose. Après réparation tissulaire, les MFB peuvent subir une apoptose ou survivre et entraîner alors une fibrose tissulaire suivie d'un remodelage, selon le type de blessure

   À l'instar des CMLVs, ces cellules sont mécanotransductrices, *i.e.* de nombreuses fonctions des fibroblastes dépendent des contraintes mécaniques ou de la rigidité de la MEC à laquelle elles adhèrent [35]. De plus, elles partagent de nombreuses voies de signalisation avec les CMLVs [35].

   Lors de l'étude histologie, il est difficile de différencier les MFBs des CMLVs car ils partagent un grand nombre de marqueurs biologiques. Il existe encore des questions non résolues concernant les propriétés qui distinguent les CMLs des MFBs et les relations entre ces deux types cellulaires en condition physiologique et pathologique.

   Le lecteur est invité à consulter la section 3.2.2.2 pour une description des rôles de ces cellules dans le cadre de l'HI. Enfin pour plus d'information sur les fibroblastes/myofibroblastes, nous renvoyons le lecteur vers les revues complètes de Forte et al. [82] ou de Sartore et al. [222].

4. **La MEC** est un réseau structuré composé d'une multitude de fibres de collagène, d'élastine, de glycoprotéine et de protéoglycane qui remplissent l'espace extracellulaire [270]. Les fibres de collagène et d'élastine sont essentiellement responsables de la structure de la matrice alors que les glycoprotéines, *e.g.* fibronectine, laminine, sont impliqués dans l'organisation de la structure de la MEC et de l'adhérence cellule-matrice. Elle est l'ossature des vaisseaux sanguins et a de multiples

rôles dans les tissus, dont principalement la détermination des propriétés mécaniques passives des vaisseaux. De la phase de développement jusqu'au maintien de l'homéostasie vasculaire, elles participent à la modulation de la biochimie pariétale et des propriétés fonctionnelles des cellules qui y sont attachées, *e.g.* régulation du phénotype mais aussi prolifération/apoptose des cellules [270].

La MEC est synthétisée par les cellules décrites ci-dessus, mais principalement par les CMLs et les fibroblastes. Enfin, l'intégrité de cette ossature, et plus globalement de l'homéostasie vasculaire, dépend d'un équilibre entre synthèse et dégradation de ses fibres [108].

Les fibres de collagène sont produites continument au cours de la vie d'un sujet par toutes les cellules présentes dans les vaisseaux sanguins (macrophages, fibroblastes, CMLs, CEs) et ont une demi-vie de l'ordre de 15 à 90 jours [106]. Elles peuvent avoir un rôle fonctionnel, notamment dans la cicatrisation ou l'inflammation, ou structurel (résistance du tissu). Elles confèrent aux tissus une résistance mécanique à l'étirement. La synthèse du collagène est modulée par de multiples facteurs, *e.g.* composition tissulaire, FCs, efforts mécaniques.

Les fibres d'élastine sont produites tôt dans la vie d'un sujet, *e.g.* en période fœtale et néonatale par les CMLs, et ont une demie-vie de plusieurs décennies [35]. Ces fibres sont importantes dans l'homéostasie vasculaire. La dégradation, la fatigue et l'endommagement de l'élastine sont des phénomènes importants dans beaucoup de pathologie vasculaire, *e.g.* anévrisme, l'athérosclérose, l'hypertension, resténose, ou encore durant le vieillissement. De plus, l'élastine joue un rôle biologique en influençant les propriétés fonctionnelles des cellules comme la migration, la prolifération et le changement de phénotype des CMLVs [108].

Pour une description détaillée de la MEC, et des fibres qui la compose, nous orientons le lecteur vers les travaux [106, 270].

2.2 La circulation sanguine

Dans le réseau vasculaire, on distingue la circulation systémique de la circulation pulmonaire. Le réseau systémique est constitué des artères qui transportent le sang oxygéné depuis le cœur vers les tissus et des veines qui dirigent un sang désoxygéné des veinules, via les veines, vers l'atrium droit du cœur. Le réseau pulmonaire se compose des artères pulmonaires qui envoient le sang pauvre en oxygène vers les alvéoles pulmonaires pour une réoxygénation et des veines pulmonaires qui renvoient ce sang riche en oxygène vers le cœur. En intersectant les deux circulations, on peut ainsi définir quatre sous-réseaux : le réseau artériel pulmonaire, le réseau artériel systémique, le réseau veineux pulmonaire et le réseau veineux systémique. Enfin, en fonction des tailles caractéristiques des vaisseaux sanguins, on distingue la macrocirculation artérielle et veineuse de la microcirculation capillaire. La Figure 2.1 présente une illustration de l'appareil cardiovasculaire composé du cœur ainsi que des circulations systémique et pulmonaire avec les distributions du sang, en pourcentage du volume sanguin total, dans les principales parties de l'appareil.

L'écoulement du sang a lieu dans la lumière des vaisseaux sanguins. L'hémodynamique a des caractéristiques différentes en fonction de la zone de l'appareil cardiovasculaire considérée. On distingue globalement les écoulements pulsés des écoulements stationnaires. Pour suivre l'évolution du type de régime le long du réseau systémique, on propose d'étudier la variation de la pression visible en Figure 2.4. Le long du réseau systémique, cette figure illustre la variation de pression moyenne, systolique (phase de contraction du cœur et d'éjection du sang dans l'aorte) et diastolique (phase de dilatation du

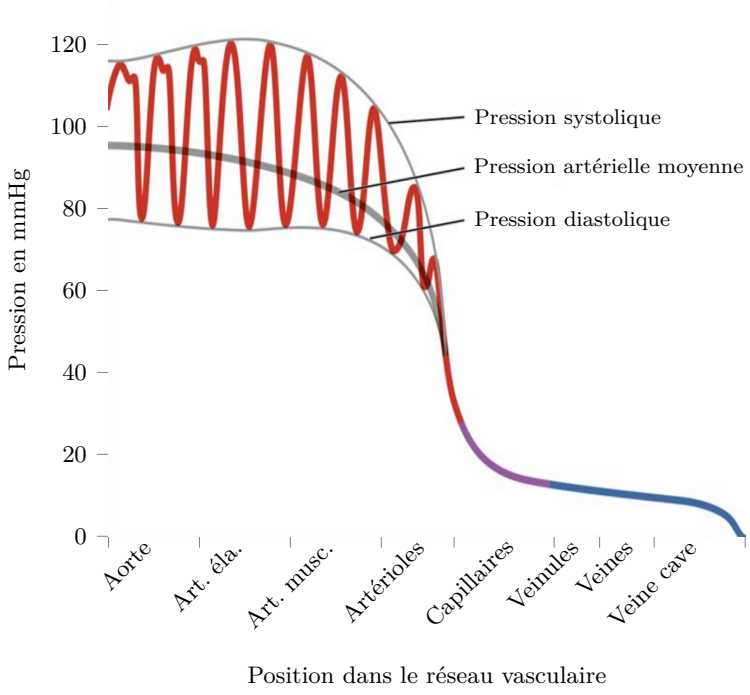


FIG. 2.4 : Variation de la pression sanguine de l'aorte à la veine cave d'après [19]. Ce graphique trace les pressions systolique, diastolique, artérielle moyenne et pulsée.

cœur sans éjection du sang dans l'aorte). Dans les artères élastiques, de gros diamètres et proches du cœur, l'écoulement est fortement pulsé. Ces pulsations sont associées aux contractions cardiaques, au fonctionnement des valves et à l'effet Windkessel des vaisseaux élastiques. Dans les artères musculaires, *e.g.* radiales, fémorales, l'écoulement reste toujours pulsé. Ces artères aident à réguler la pression en contractant ou en relâchant les CMLCs médiales. Après les artérioles, le sang perd sa pulsatilité. Dans les capillaires, la microcirculation est stationnaire. Durant son passage dans la circulation systémique, la pression sanguine ne fait que décroitre puisque la seule pompe de ce circuit est le cœur.

La Table 2.1 présente quelques vaisseaux, dans plusieurs zones de la circulation systémique, avec les nombres sans dimension associés qui définissent le régime d'écoulement hémodynamique (définitions des paramètres hémodynamiques en section 4.1.1).

2.3 Sang et hémorhéologie

D'un point de vue biologique, le sang est défini comme un tissu, *e.g.* selon Mescher [166, chap. 12], le sang *"is a specialized connective tissue in which cells are suspended in fluid extracellular material called plasma"*. D'un point de vue rhéologique, le sang est une solution dense de particules, nommées éléments figurés, au comportement complexe, que l'on peut qualifier de non-newtonien [212], dû aux propriétés rhéologiques résumées dans l'encart A. Nous détaillons à la suite une rapide introduction de la composition du sang et de sa rhéologie.

2.3.1 Composition

Le sang est une suspension de cellules déformables, *e.g.* globules rouges (GRs), leucocytes, plaquettes, diluée dans une solution aqueuse riche en protéines, le plasma. Une personne moyenne a entre 4.5 et 6 litres de sang, représentant environ 6 à 8% du poids corporel chez les individus en bonne santé [212]. Les cellules les plus présentes dans la suspension sont les GRs. En l'absence de contraintes

Vaisseaux	Diamètre (mm)	Nombre sans dimension	
		Reynolds	Womersley
Aorte Ascendante	23.0 – 43.5	3200-6100	16-30
Artère Carotide Commune	5.9	330	4.1
Artère Thoracique inférieure	20.0	650 – 970	13.8
Artère Iliaque Externe	4.0	300	5.5
Artère Fémorale	5.0	280	3.4
Capillaire	$(5–10) \times 10^{-3}$	1.5×10^{-3}	$(3-7) \times 10^{-3}$
Veine Cave	20	670 – 970	13.8

TAB. 2.1 : Paramètres géométriques et hémodynamiques pour les principales zones du réseau systémique chez l'humain au repos d'après [87]. Les définitions des nombres sans dimension de Reynolds et de Womersley sont proposées en section 4.1.1 et les constantes de masse volumique, de viscosité dynamique et de fréquence cardiaque sont respectivement, $\rho = 1060$ kg m^{-3}, $\mu = 3.5$ mPa s et $f = 1$ Hz.

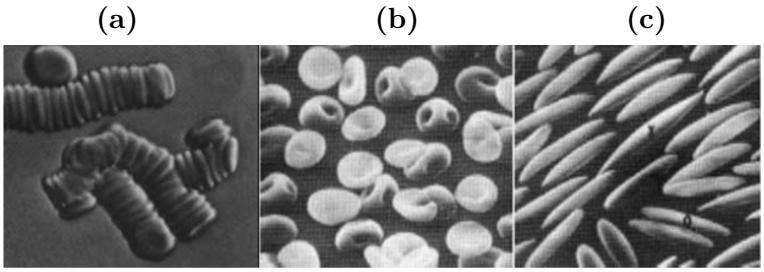


FIG. 2.5 : Globules rouges (GRs) provenant de sang humain sain [87]. **(a)** GRs formant des structures par agrégation appelées *rouleaux*. **(b)** Déformation des GRs sous une contrainte de cisaillement de 10 Pa. **(c)** Déformation ellipsoïdale des GRs sous une contrainte de cisaillement de 300 Pa.

mécaniques, ces cellules ont la forme d'un disque biconcave de diamètre d'environ 7.5 µm et de 2 µm d'épaisseur moyenne [166]. La forme biconcave permet de maximiser le rapport surface/volume et ainsi facilite les échanges gazeux. Pour quantifier la quantité d'érythrocytes dans le sang, on utilise le taux d'hématocrite, noté Ht, qui est le rapport du volume de globule rouge sur le volume total du sang. En moyenne, le taux d'hématocrite pour un homme et une femme est respectivement de Ht=47% et Ht=42%, mais cette valeur peut varier entre 36 et 53% [166, chap. 12]. La proportion des autres éléments figurés du sang, *i.e.* cellules inflammatoires et plaquettes, représente environ 1 % du volume du sang. Le reste du volume sanguin est donc occupé par le plasma pour entre 46 et 63%.

Il est évident que la composition du sang joue un rôle primordial dans sa rhéologie. Le plasma, composant le sang à environ 50%, est considéré comme un fluide newtonien et sa viscosité dynamique est dépendante de la température [212], à 37°C $\mu_{\text{plasma}} = 1.2$ mPa s. Il est à noter que dans une récente étude citée dans [242], un comportement viscoélastique du plasma est observé. Les GRs sont les éléments majoritaires, après le plasma, et sont des cellules très déformables dont la membrane montre une réponse rhéologique complexe avec comportement viscoélastique [242]. Ils affectent le plus significativement les propriétés rhéologiques du sang à cause de trois caractéristiques de ces cellules qui sont : l'agrégation, l'alignement et la déformabilité [212]. Ces propriétés sont détaillées ci-après.

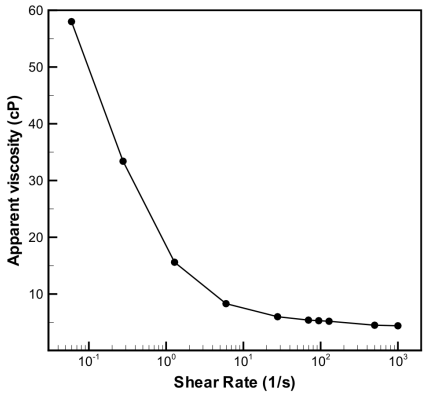


FIG. 2.6 : Viscosité apparente du sang évoluant en fonction du taux de cisaillement de l'écoulement. Résultat expérimental réalisé avec un rhéomètre de Couette sur $\dot{\gamma} \in [0.06, 128]\, s^{-1}$ et un rhéomètre capillaire sur $\dot{\gamma} \in [300, 1000]\, s^{-1}$. $Ht = 47\%$, $T = 23°\text{C}$ [87].

2.3.2 Agrégation, alignement et déformabilité des globules rouges

Le phénomène d'agrégation, visible en Figures 2.5 **(a)**, est considéré comme le facteur prédominant relatif à la propriété rhéofluidifiante du sang à faible taux de cisaillement. La rhéofluidité d'un fluide signifie que sa viscosité dynamique, notée μ, diminue lorsque le taux de cisaillement, noté $\dot{\gamma}$ augmente (voir Figure 2.6). Ce phénomène d'agrégation des GRs est réversible. Les demi-temps caractéristiques d'agrégation pour du sang normal et pathologique sont respectivement 3-5 s et 0.5-1.5 s d'après [87]. Ce temps caractéristique est également fonction du taux de cisaillement : si le taux de cisaillement diminue alors le temps caractéristique augmente. La protéine fibrinogène, présente dans le sang, a un effet important sur la création de ces micro-structures 3D appelées *rouleaux* [87]. En revanche, le temps caractéristique de désagrégation est beaucoup plus rapide, de l'ordre de quelques secondes seulement d'après Galdi et al. [87].

Il a été prouvé expérimentalement que plus le taux de cisaillement est fort, plus les globules rouges vont s'aligner dans la direction de l'écoulement et se déformer pour adopter une forme ellipsoïdale visible en Figure 2.5 **(c)**. L'érythrocyte est fortement déformable car : (a) c'est une cellule anucléée (sans noyau)[1] très pauvre en organite, (b) sa membrane dispose de propriété élastique et visqueuse, (c) sa géométrie (forme, volume, surface) est propice aux déformations [87].

L'expérience de S. Chien en 1970, dont les résultats sont montrés en Figure 2.7, permet de mettre en lumière les propriétés des GRs discutées dans cette section et leur influence sur la viscosité dynamique du sang. S. Chien compare la viscosité de trois suspensions respectivement NP (sang normal où les GRs peuvent s'agréger, se déformer et s'aligner), HA (GRs durcis où les GRs ne peuvent plus se déformer), et NA (GRs dans une solution à 11% d'albumine ne permettant pas l'agrégation en rouleau). Premièrement, S. Chien a démontré que l'agrégation est nécessaire pour avoir un fort effet rhéofluidifiant à faible taux de cisaillement. Deuxièmement, ces expériences montrent que plus l'écoulement est énergétique, *i.e.* le taux de cisaillement est élevé, plus la viscosité du sang va diminuer car les GRs vont se déformer. En effet, il est intéressant de noter que pour $\dot{\gamma} > 6\ \text{s}^{-1}$, les suspensions NA et NP ont la même viscosité et que l'agrégation n'est en rien responsable de la diminution aux forts taux de cisaillement.

[1] chez les mammifères

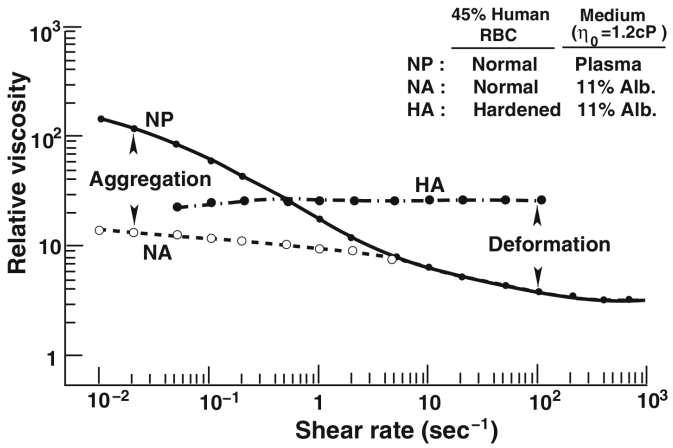


FIG. 2.7 : Variation de la viscosité relative en fonction du taux de cisaillement pour des globules rouges dans un plasma avec anti-coagulent (NP), globules rouges dans une solution albumine-Ringer (NA) et globules rouges durcis dans une solution albumine-Ringer (HA). Avec Ht =45%, T=37 °C et $\dot{\gamma} \in [1 \times 10^{-2}, 1 \times 10^{3}]$ s^{-1} d'après [212].

2.3.3 Thixotropie sanguine

On définit un fluide thixotropie comme un fluide dont la réponse à une sollicitation dépend du temps d'application de celle-ci. La raison principale du caractère thixotrope du sang est qu'il existe des temps caractéristiques d'agrégation et de la désagrégation des microstructures 3D de GRs [87, 242]. La dynamique des rouleaux étant dépendante de l'intensité et de la durée d'application d'une contrainte, des boucles d'hystérésis peuvent apparaître [242].

2.3.4 Seuillage en contrainte

Le sang serait également un fluide à seuil [87]. Il existerait une valeur critique de contrainte pour laquelle le sang ne s'écoulerait pas. Certains chercheurs définissent cette contrainte seuil comme dépendante de la température, du temps – ce qui relie cet aspect à la thixotropie du sang – et du taux d'hématocrite [242, 87]. Cette dépendance à l'hématocrite serait elle-même sous la forme d'un seuil [154]. Cette valeur de contrainte seuil varie de plusieurs ordres de grandeur dans la littérature de 0.20 mPa à 40 mPa, à cause de la difficulté de mesurer expérimentalement un état de contrainte à un très faible taux de cisaillement [87] ou encore de la forte dépendance du taux d'hématocrite sur la contrainte seuil [242]. Bien que les valeurs mesurées de contrainte seuil soient incohérentes, la valeur semble être globalement très faible, de l'ordre de 1×10^{-3} Pa [242].

2.3.5 Viscoélasticité

Le caractère visqueux du sang vient du fait que lorsqu'on lui applique un cisaillement (de l'énergie), celui-ci dissipe l'énergie apportée. Le caractère élastique du sang est sa capacité à accumuler de l'énergie qui lui est fournie. Selon Galdi et al. [87], la viscoélasticité du sang vient principalement de la capacité des microstructures 3D de GRs à stocker de l'énergie à faible taux de cisaillement sous forme d'énergie de déformation élastique. Comme discuté précédemment, l'énergie peut également être stockée individuellement par les GRs lors de leurs déformations à haut taux de cisaillement, mais dans une moindre mesure.

2.3.6 Autres propriétés rhéologiques sanguines

En plus de la dépendance du taux de cisaillement, le sang est fortement dépendant de plusieurs paramètres tels que :

- l'hématocrite, avec une relation exponentielle entre Ht et μ due aux interactions entre GRs [242] ;
- le pH du sang ;
- les pathologies ;
- la température, paramètre important dans diverses procédures médicales telle que la chirurgie [242] ;
- l'âge des globules rouges.

Boîte A : Hémorhéologie

Les principales causes qui font du sang un fluide complexe sont énoncées ci-dessous.

- Le principal élément figuré, les globules rouges ou erythrocytes, possède une déformabilité importante, donnant à la suspension un caractère global viscoélastique.
- La nature rhéofluidifiante (diminution de la viscosité avec l'augmentation du taux de cisaillement) due aux modes d'agrégation des GRs : en rouleaux à faible taux de cisaillement (voir Figure 2.5 **(a)**) ; alignés sous forme ellipsoïdale à fort taux de cisaillement (voir Figure 2.5 **(c)**).
- Une nature de fluide à seuil : il ne se déforme qu'au-delà d'une certaine contrainte.
- Ses caractéristiques exhibent aussi une forte dépendance à la température et à l'hématocrite sanguine.

Ces quatre caractéristiques impliquent que le sang soit un fluide rhéofluidifiant, à seuil, viscoélastique, thermo-dépendant, Ht-dépendant et thixotrope.

2.4 Homéostasie vasculaire

Historiquement, le concept général d'homéostasie était défini comme un état d'équilibre raisonnablement stable d'une variable physiologique [277, chap. 1], *e.g.* la température corporelle, la pression sanguine. Cependant, cette définition simple n'explique pas les fluctuations – pouvant être parfois spectaculaires – d'une variable homéostatique, considérée comme à "l'équilibre", autour de sa valeur moyenne (calculée sur une durée caractéristique). On trouve souvent comme exemple de ces fluctuations celles de la variation de la température corporelle ou encore la variation de la concentration en glucose dans le sang [277, chap. 1]. L'homéostasie est donc un processus dynamique et non statique. Widmaier et al. [277, chap. 1] parle de l'homéostasie comme un état de *"dynamic constancy"*. Une variable dans cet état peut varier, même fortement, sur une échelle de temps court mais doit être constante et prévisible lorsqu'elle est moyennée sur son temps caractéristique [277, chap. 1]. En plus de la diversité d'échelle temporelle, cette définition de l'homéostasie fait intervenir les multiples échelles spatiales de la biologie moléculaire, subcellulaire, cellulaire et tissulaire [108].

Pour un organisme à l'état physiologique, ses variables évoluent de manière homéostatique. La perte d'homéostasie peut être assimilée au développement pathologique. Dans ce cas, l'organisme dispose de

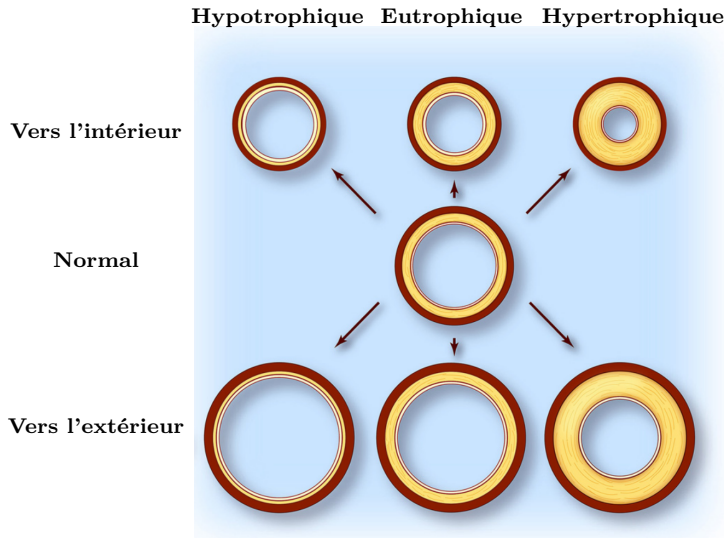


FIG. 2.8 : Les différents types de remodelage vasculaire d'après [264]. En fonction des pathologies vasculaires, le remodelage vasculaire peut être : hypotrophique (réduction du rapport paroi/lumen), hypertrophique (augmentation du rapport paroi/lumen) ou eutrophique (constance du rapport paroi/lumen).

mécanisme de contrôle (boucles de rétroaction négative) qui permettent une adaptation dans le but de retrouver l'homéostasie [277, chap. 1].

Humphrey [107] débute sa revue par la phrase suivante : *"Diverse data collected over the past 4 decades suggest the existence of a mechanical homeostasis across multiple length and time scales in the vasculature."* et Humphrey [108] propose une revue complète d'une homéostasie vasculaire balayant les multiples échelles spatiales biologiques. Il a été observé qu'en réponse à diverses modifications du chargement mécanique des vaisseaux sanguins, ceux-ci ont tendance à restaurer – via des mécanismes chimio-mécano-biologiques – des valeurs homéostatiques de contrainte mécanique [107, 108, 145]. Par exemple, Lehoux et Tedgui [145] reportent que les vaisseaux s'adaptent à une nouvelle hémodynamique en ajustant leur structure pariétale et section luminale afin de retrouver une contrainte de cisaillement physiologique au niveau de la surface endothéliale (voir Figure 2.9). Enfin, Chiu et Chien [41] reportent qu'en *in vitro* les variations de contraintes pariétales hémodynamiques (CPHs) ont un rôle plus important sur le remodelage vasculaire que les valeurs absolues de CPH. Il est pertinent de parler de contrainte mécanique homéostatique/physiologique puisqu'il a été reporté que :

- la CPH est, quelle que soit la partie du réseau artériel, *"remarquablement constante"* [145] (de l'ordre de 1-1.5 Pa [145], 1.5 Pa [35] ou encore 1.5-2 Pa [41]) ;
- la contrainte circonférentielle moyenne est maintenue, dans les grandes artères, autour de 100 kPa [107, 108].

Cette adaptation d'un vaisseau sanguin à son environnement pour retrouver des valeurs de contrainte mécanique homéostatique est appelée remodelage vasculaire et nous en proposons une définition ci-dessous.

2.4.1 Le remodelage vasculaire, une manifestation homéostatique

Rachev [203] propose une définition du remodelage artériel (dans sa Table 1) à l'échelle macroscopique comme " *Change in geometrical dimensions that might be accompanied by a change in mass.*

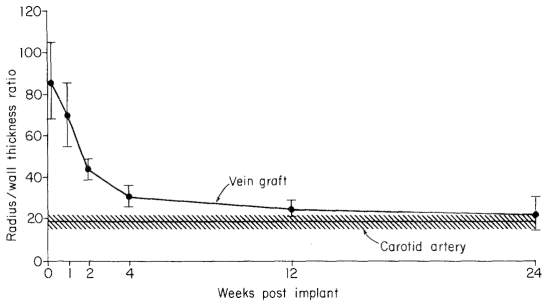


FIG. 2.9 : Rapport du rayon luminal sur l'épaisseur de la paroi en fonction du nombre de semaines après l'implantation d'un greffon veineux d'après [288].

Change in structure and composition of arterial wall. Change in mechanical properties of the wall material. " et à l'échelle microscopique comme *" Growth, division, cell loss, migration, change in size, shape and orientation of cells, synthesis and degradation of extracellular matrix. "*. Rachev [203] note qu'en fonction des auteurs, le terme "remodelage" peut avoir des significations différentes. D'après van Varik et al. [264], le remodelage vasculaire fait référence à une multitude de changements structurels et fonctionnels de la paroi vasculaire qui surviennent en réponse à une maladie, une blessure ou au vieillissement. De nombreuses pathologies provoquent un remodelage artériel – *e.g.* hypertension, athérosclérose, hyperplasie intimale. Le remodelage vasculaire est médié par des mécanismes physiopathologiques complexes et interdépendants [264, 35] qui ont pour but l'adaptation structurelle de la paroi d'un vaisseau à de nouveaux stimuli mécaniques environnementaux [108]. Ces mécanismes physiopathologiques – basés principalement autour des mécanismes de transduction/mécanotransduction (voir section 2.6) et de la biochimie pariétale (voir section 2.5) – modulent les proportions de la MEC et des cellules pariétales grâce aux migrations, proliférations et changements de phénotype des cellules. Nous développerons en détail ces mécanismes dans le cadre de l'endofibrose ainsi que de l'hyperplasie intimale au chapitre 3. Les paramètres hémodynamiques et leurs variations jouent un rôle primordial dans le remodelage artériel et l'homéostasie [41, 108]. Une revue de l'influence de la contrainte pariétale hémodynamique sur le remodelage de l'HI est proposée en section 3.2.3.1.

van Varik et al. [264] classent macroscopiquement les différents types de remodelage vasculaire (voir Figure 2.8). Il peut avoir lieu vers l'intérieur ou vers l'extérieur de l'artère. En fonction de l'évolution du rapport épaisseur de paroi/diamètre du lumen, le remodelage vasculaire peut être hypertrophique (augmentation du ratio paroi/lumen), hypotrophique (diminution du ratio paroi/lumen), ou encore eutrophique (constance du ratio paroi/lumen). Ainsi d'après van Varik et al. [264], le remodelage associé à l'artériosclérose (altération diffuse localisée dans la média de la paroi) est hypertrophique vers l'extérieur, alors que le remodelage vasculaire des vaisseaux périphériques musculaires est plus souvent vers l'intérieur eutrophique ou hypertrophique.

Un exemple évocateur de remodelage vasculaire est le phénomène artérialisation d'un greffon veineux dans le réseau systémique. Par des mécanismes cellulaires de prolifération/migration, le greffon s'adapte au régime d'écoulement pulsé du réseau systémique. D'après Zwolak et al. [288], le remodelage vasculaire d'une veine jugulaire de lapin se stabilise après 24 mois, lorsque son ratio paroi/lumen, converge vers la valeur physiologique de l'artère carotidienne (voir Figure 2.9).

Le remodelage artériel peut aussi être considéré comme un mécanisme qui se produit naturellement avec le vieillissement. Vink et al. [267] ont réalisé une étude traitant de l'influence de l'âge sur les artères. Parmi un échantillon de 703 artères, provenant de 24 sujets âgés, il ressort de ces travaux que

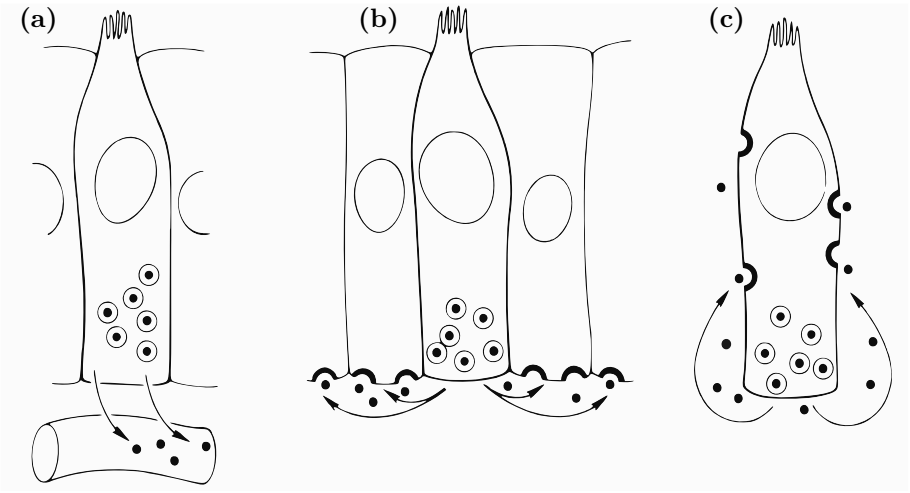


FIG. 2.10 : Mécanismes d'action **(a)** endocrinienne, **(b)** autocrine et **(c)** paracrine d'après [243]. Les régions semi-circulaires épaissies de la membrane cellulaire représentent des récepteurs de facteur de croissance.

l'épaississement de l'intima est un processus systémique normal. Ce phénomène est jugé physiologique sur une échelle de temps de l'ordre d'une vie humaine. L'épaississement est une adaptation au vieillissement normal et à la perte d'élasticité des artères [106]. Le développement de plaques athéromateuses légères ou avancées dans des artères pathologiques semble aussi être un processus physiologique dû au vieillissement. Durant la vie d'un patient et donc en fonction du temps caractéristique étudié, le réseau artériel n'est donc jamais à "l'équilibre". Sur le vieillissement des artères, le lecteur est renvoyé aux travaux de [269, 35].

2.5 Biochimie pariétale

Depuis plus de quarante ans, des études ont approfondi les connaissances sur l'influence des molécules sur les cellules et ont démontré que *"... they provide an essential means for a cell to communicate with its immediate environment and to ensure that there is proper local homeostatic balance between the numerous cells that comprise a tissue ..."* [243]. De plus, Sporn et Roberts [243] poursuivent en ajoutant que ces substances ont une importance universelle en biologie et en médecine.

Selon la discipline des auteurs, les molécules modulant les propriétés fonctionnelles des cellules sont regroupées en groupe portant des noms différents : "facteurs de croissance" en biologie cellulaire ou encore "cytokines" en immunologie [243]. Dans ce manuscrit, nous considérons le terme "facteur de croissance" (FC) dans un sens générique, comprenant tous les types de messagers biochimiques modulant les comportements cellulaires.

De plus, en fonction de la recherche qui a permis de mettre en lumière une molécule, celle-ci portera un nom très évocateur du contexte originel de sa découverte, *e.g.* PDGF pour Platelet-Derived-Growth-Factor, FGF pour Fibroblast-Growth-Factor ou encore TGF pour Transforming-Growth-Factor. Or, Sporn et Roberts [243] remarquent qu'étant donné que la majorité de ces molécules sont multifonctionnelles et multisources – *e.g.* le PDGF est produit par une multitude de cellules et il peut induire la prolifération ou la migration – il est difficile de les nommer de manière totalement satisfaisante. Ces noms doivent être plutôt considérés comme l'alphabet ou les symboles d'un langage de régulation biologique [243].

La biochimie pariétale et son rôle sur les propriétés fonctionnelles des espèces (PFEs) sont complexes puisque de multiples cellules produisent des FCs et de multiples autres, parfois les mêmes, y sont sensibles. De plus, pour un type cellulaire donné, le type d'action exercé par un FC peut être contextuel et dépendant d'action d'autres FCs agissant simultanément [243]. Ce degré de complexité dans les influences des FCs conduit à l'apparition de controverse sur le rôle d'un FC sur une PFE donnée, puisque la notion selon laquelle une cellule doit être couplée de manière significative et contextuelle à son environnement est fondamentale pour tous les systèmes biologiques [243]. Nous ajoutons qu'en fonction du type de montage expérimental (*in vitro/in vivo*, origine cellulaire, ...), et donc en fonction du contexte plus ou moins simplifié de l'expérience, les conclusions des études peuvent être contradictoires. Cela ajoute une complexité supplémentaire dans la tentative de description des communications cellulaires médiées par la biochimie.

Les FCs qui sont sécrétés peuvent agir sur les propriétés cellulaires d'une cellule productrice (stimulation autocrine), d'une cellule voisine (stimulation paracine), d'une cellule distante (stimulation endocrine) [277, chap. 1]. Il est aussi possible qu'un FC puisse remplir simultanément les fonctions paracrine et autocrine, *i.e.* un FC libéré par une cellule peut agir localement sur les cellules adjacentes ainsi que sur la même cellule qui l'a libéré. La Figure 2.10 présente une illustration de ces mécanismes d'action. De plus, les FCs qui sont exprimés comme des protéines transmembranaires cellulaires ont la capacité de se lier aux récepteurs des cellules adjacentes et peuvent ainsi stimuler à la fois l'adhésion cellule-cellule et moduler le destin des cellules [207]. Ce type de mécanisme d'action est appelé juxtacrine.

Les FCs se lient à des récepteurs spécifiques de la membrane plasmique à la surface des cellules. Cette activation du récepteur, en fonction du type de cellule et du FC, va initier des voies de signalisation intracellulaire, et à terme moduler certaines propriétés fonctionnelles de la cellule cible. Les mécanismes de communication inter-cellulaire biochimique sont, lorsqu'on investigue les échelles sub-cellulaires et les voies de signalisation intracellulaire, très complexe et hors du cadre de ce travail de thèse. Dans ces travaux, dans la partie revue de la littérature des chapitres 2-3 mais aussi dans la partie modélisation du chapitre 5, nous fixons l'échelle cellulaire comme étant l'échelle spatiale minimale. Néanmoins, nous orientons le lecteur intéressé par les voies de signalisation intracellulaire vers les travaux de synthèse [229, 207, 217, 40, 237] et leurs modélisations vers les articles [244, 9, 287, 112].

Ainsi, les FCs sont essentiels à la communication cellulaire et primordiaux dans le maintien de l'homéostasie locale mais aussi au développement pathologique. Ce sont ces substances sécrétées ou exprimées par les cellules qui coordonnent les actions cellulaires d'un milieu en fonction de conditions physiologiques ou pathologiques précises. Sporn et Roberts [243] proposent une vision des FCs comme des éléments d'un langage de signalisation biologique complexe, fournissant la base des communications inter-cellulaires pour les organismes multicellulaires.

L'influence de la biochimie pariétale a été premièrement étudiée dans le cadre de l'athérosclérose [214, 207]. Dans un second temps, cette étude a été étendue à divers pathologies vasculaires, dont l'hyperplasie intimale [206]. Nous développerons l'importance de la biochimie pariétale dans le cadre des physiopathologies de pathologies non-athéromateuses au chapitre 3. Pour plus de détails sur la biochimie pariétale, le lecteur est également renvoyé vers les travaux de [29, 243, 58, 207, 17, 167, 206, 217, 127, 201].

2.6 Mécanotransduction cellulaire

D'après Davies et Hagen [60], la transduction d'un signal, *e.g.* biochimique, mécanique, est le processus par lequel des récepteurs cellulaires de surface convertissent des stimuli externes en réponses intracellulaires appropriées. Ces réponses, autrement appelées voies de signalisation, aboutissent à l'induction de facteur de transcription qui contrôlent l'expression des gènes [145]. Cette modulation de l'expression des gènes conduit à des changements fonctionnels dans la cellule [145, 103, 97] *e.g.* contraction, prolifération, sécrétion de MEC. Par extension, l'ajout du préfixe *"mécano-"*, complète la définition de Davies et Hagen [60] en s'intéressant aux stimuli d'origine mécanique puisque les cellules peuvent détecter des contraintes de cisaillement [41], circonférentielles [107] ou axiales [116, 117].

Les voies de signalisation complexes, intervenant dans les mécanismes de transduction à l'échelle subcellulaire, ne seront ni abordées ni modélisées dans ce manuscrit. Nous orientons le lecteur vers les travaux de revue [73, 145, 234, 280, 41, 35, 97]

La réponse cellulaire aux stimuli mécaniques, ou mécanotransduction, est primordiale dans la compréhension de la physiologie humaine mais aussi dans le développement de pathologie vasculaire. L'étude des mécanismes de mécanotransduction représente actuellement un pan entier actif de la recherche en biologie cellulaire [280, 73]. Compte tenu de l'évolution permanente de la recherche sur ce sujet, nous proposons une introduction concise plutôt qu'une synthèse. La mécanotransduction est un processus complexe qui regroupe plusieurs échelles spatiales et temporelles [97] et de multiples constituants cellulaires. Nous introduisons ci-dessous le modèle de mécanotransduction de type commutateur proposé par Hoffman et al. [103] défini en trois étapes.

- *Mécano-transmission :* Des structures subcellulaires porteuses, *e.g.* membrane plasmique, cytosquelette, récepteurs d'adhésion, permettent de transmettre les forces mécaniques à l'intérieur de la cellule [103]. Les tissus biologiques forment ainsi des milieux physiquement interconnectés entre les multiples échelles spatiales qui les composent. Wilson [280] souligne qu'une seule et même structure porteuse activée, *e.g* l'intégrine, peut aboutir à des réponses cellulaires bien différentes, *e.g.* prolifération *vs* différenciation. La mécano-transmission est un mécanisme très rapide, de l'ordre de la centaine de millisecondes [103].
- *Mécano-détection :* Les forces transmises par les structures porteuses affectent des macromolécules mécanosensibles en altérant leur conformation et donc leur fonction au sein de la cellule [103]. Par exemple, les contraintes mécaniques modulent l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques par déformation du cytosquelette [145].
- *Mécano-réponse :* Finalement, les signaux mécaniques détectés modulent les voies de signalisation et les réseaux transcriptionnels qui ne dépendent pas spécifiquement des signaux mécaniques déclenchant le processus. Les voies de signalisation et d'expression génique sont activées respectivement en quelques minutes et en quelques heures/jours [103].

La machinerie cellulaire impliquée dans la mécanotransduction, selon le modèle commutateur [103], varie en fonction du type de cellule. De plus, les interactions cellule-MEC et cellule-cellule peuvent également varier en fonction des fibres de MEC en jeu et des différents types cellulaires [35].

Dans ce modèle de mécanotransduction de type commutateur, une force appliquée est instantanément transmise aux éléments structurels de la cellule, *e.g.* cytosquellete, membrane plasmique. L'amplitude de la force est détectée par le degré de mécanosensibilité des macromolécules. Cependant, Hoffman et al. [103] notent que ce modèle est limité. Il semble que la fréquence d'application de la

force sur la cellule soit un paramètre important dans la réponse cellulaire, *e.g.* Hoffman et al. [103] reportent que la fréquence d'étirement cyclique appliqué sur les CEs détermine l'alignement des cellules, Stegemann et al. [247] mentionnent que la déformation cyclique d'une culture monocouche de CMLs induit une modulation biochimique ou encore une modification de la composition de la MEC. L'aspect dynamique des efforts n'est pas décrit dans le modèle de type commutateur alors que les stimuli mécaniques dynamiques sont très majoritaires dans les milieux physiologiques. Ces aspects dépendants du temps de la mécanotransduction peuvent être attribués aux caractéristiques hautement dynamiques des composants cellulaires qui supportent (le cytosquelette présente des comportements viscoélastique) et répondent à la force [103].

La mécanotransduction est un système complexe de communication entre le milieu extérieur et les cellules qui module les propriétés fonctionnelles des cellules et coordonne les actions cellulaires à l'échelle d'un tissu. Au-delà de la classique régulation biologique médiée par la biochimie développée en section 2.5, la mécanotransduction contribue au

- développement de l'organisme,
- fonctionnement optimal (homéostasie),
- réparations (cicatrisation et/ou inflammatoire),
- développement pathologique [103] (voir chapitre 3).

Chapitre 3

Artériopathies non-athéromateuses

Table des matières

3.1 Endofibrose artérielle 27
3.1.1 Définition histologique 29
3.1.2 Physiopathologie 34
3.1.3 Étiologie 35
3.2 Hyperplasie intimale 41
3.2.1 Définition histologique 43
3.2.2 Physiopathologie 43
3.2.3 Étiologie 58

Dans ce chapitre, nous présentons deux pathologies vasculaires d'intérêt pour notre modélisation : l'endofibrose artérielle (EA) et l'hyperplasie intimale (HI). Elles seront décrites sur le plan histologique, physiopathologique et étiologique. Étant donné que l'EA n'a été découverte et décrite que récemment, sa physiopathologie n'est que partiellement connue et les données expérimentales sont quasi-inexistantes. Comme il est supposé que l'EA est un versant de l'hyperplasie intimale [12, 249], nous développerons l'HI dans la deuxième partie de ce chapitre, bien mieux connue à tous les niveaux et associée à une importante quantité de données expérimentales provenant de multiples sources *in vivo*, *in vitro* et de modèles animaux.

Enfin, pour chaque pathologie, nous proposons une conclusion des principaux points abordés à la fin de chaque section sous la forme d'une boîte récapitulative (pour l'EA en Boîte B et pour l'HI en Boîte C).

3.1 Endofibrose artérielle

L'endofibrose artérielle – du grec *endo-* : "intérieur", *-fibrose* : "augmentation anormale de la quantité de tissus conjonctifs fibreux" – est une pathologie oblitérante acquise ciblant spécifiquement le sportif de haut niveau [78]. On peut définir cette pathologie comme une fibrose se développant à l'intérieur de la paroi artérielle au niveau de la couche intimale (voir Figure 3.3). Sur plusieurs années, celle-ci entraînera la création d'une plaque fibreuse, souvent longue [194], qui réduit la section luminale artérielle [77]. Les lésions ainsi générées sont modérées et symptomatiques uniquement lors d'efforts quasi-maximaux ou maximaux [194, 77]. En effet, cette sténose provoque une diminution de l'apport sanguin dans les membres inférieurs pendant l'effort. Cette diminution est à l'origine de la symptomatologie de l'EA [194, 77]. Dans l'étude de Baillard [12], il est intéressant de noter que 10.2% des cas

représentant des sténoses faibles ne peuvent être une unique cause symptomatologique. Ces sténoses doivent être associées à d'autres facteurs comme la plicature et/ou une longueur excessive de l'artère iliaque externe (AIE) [224]. D'autres chercheurs envisagent un autre facteur comme explication de la diminution de l'apport sanguin. En effet, Shalhub et al. [230] ont observé l'apparition de vasospasmes de l'AIE en post-exercice induisant une réduction du diamètre artériel, plus importante que celle due à la lésion fibreuse.

Les patients atteints d'EA souffrent de douleurs paralysantes survenant pendant et après un effort maximal. Ils décrivent des douleurs intenses dans les membres inférieurs [38]. Les patients de l'étude de Feugier et Chevalier [77] décrivent également des sensations de gonflement de la jambe associées à des pertes de puissance. Toujours dans cette étude, 94% de ces patients présentent une claudication du membre inférieur lors d'un effort supra-maximal. Tous ces symptômes sont révélateurs d'un trouble ischémique transitoire. Les douleurs cessent après l'effort mais une claudication intermittente à la marche apparaît [38]. Cette pathologie cause une baisse des performances. De plus, sans prise en charge, elle peut s'avérer morbide à long terme.

Cette pathologie est de plus en plus étudiée en médecine du sport (voir Figure 3.1). Une revue systématique dénombre quarante-six articles traitant de cette pathologie entre 1950 et 2011 [194], alors qu'une revue réalisée sur la base de données `PubMed`, dans le cadre de cette synthèse sur l'EA en juin 2021, dénombre 106 articles utilisant le mot "endofibrosis" entre 1985 et 2021 (voir évolution temporelle en Figure 3.1). L'EA a été décrite pour la première fois par Mosimann et al. [175] chez des cyclistes de haut niveau. La grande majorité des études publiées sur l'EA a été réalisée par deux équipes de recherche française (Pr. P. Feugier et J.M. Chevalier) et néerlandaise (Pr. Schep et M. Bender).

L'équipe lyonnaise du Pr. Feugier dispose des plus importantes études en termes de nombre de cas [12, 78, 77]. En effet, elle dénombre plus de 800 patients opérés [78]. Plus précisément, l'équipe du Pr. Feugier a diagnostiqué, entre 1991 et 2003, 350 lésions endofibrées dont 334 ont abouti par un traitement chirurgical [77]. Comme souligné par l'étude de Baillard [12], d'autres équipes ont publié sur la pathologie mais avec des cohortes moindres ou bien sous la forme de *case-report*.

L'EA touche des jeunes personnes sans facteur de risque, *e.g.* hypertension, hyperlipidémie, diabète, pratiquant un sport d'endurance en amateur ou en professionnel. Le panel des sports touchés est vaste. Il va du cyclisme [77] au triathlon [77], en passant par le bodybuilding [128], la course à pied [88, 160, 223], le football [162], l'aviron, le patinage de vitesse, le ski de fond, le trail ou encore le rugby [77]. Schep et al. [225] ont estimé indirectement la prévalence de la limitation du débit iliaque entre 20 et 30 % chez les athlètes de haut niveau [194]. D'après l'étude de Feugier et Chevalier [77], elle touche principalement des cyclistes, ayant commencé la pratique du sport jeune (12-14 ans) et réalisant environ 14 500 km/an. Chez les joggeurs, le kilométrage parcouru avant consultation est entre 20 000 km et 40 000 km. D'après Feugier et Chevalier [77], le paramètre pertinent pour quantifier l'évolution de l'endofibrose est le kilométrage plutôt que la durée de pratique du sport ou encore l'âge du patient. En effet, un kilométrage élevé sur un temps court est un facteur aggravant de l'endofibrose. De ce fait, toutes les années de pratique du sport en question ne sont pas équivalentes. La pathologie est indépendante de l'âge du sujet et touche dans la même proportion les hommes et les femmes pour peu qu'il existe une parité homme/femme au sein du sport pratiqué [38].

La pathologie se développe au niveau des artères des membres inférieurs sollicités lors de l'effort. Elle se situe principalement au niveau de l'artère iliaque externe (AIE) [78], dans 90% des cas traités par Feugier et Chevalier [77], plus rarement dans d'autres artères des membres inférieurs, *e.g.* artère fémorale, iliaque commune [77]. Les lésions mesurent en moyenne de 2 à 6 cm [194] et les degrés de

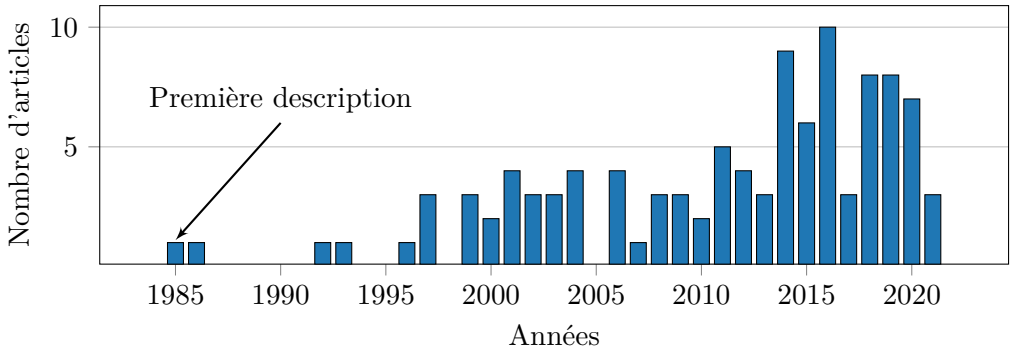


FIG. 3.1 : Répartition des articles utilisant le mot “endofibrosis” entre 1985 et 2021 d'après la base de données `PubMed`.

sténose varient entre 13 à 97% avec une moyenne à 65% et une médiane à 70% [12]. Les lésions développées ont des répartitions habituellement excentrées, inhomogènes sur la circonférence artérielle [38] (voir Figure 3.2). Cette pathologie est unilatérale, dans 88.3% des cas de l'étude de Feugier et Chevalier [77], mais peut être aussi bilatérale. Selon Chevalier et Rouvière [38], le membre inférieur gauche est atteint dans 75% des cas alors que dans 18% des cas l'atteinte est d'emblée bilatérale. Pour expliquer cette unilatéralité, les praticiens incriminent la prédominance d'un des deux membres inférieurs.

On distingue trois formes habituelles de plaques endofibrées :

- excentrées (voir Figure 3.3 **(a)** ou Figure 3.6 **(a)** en zone 2) : la lésion est localisée uniquement dans la zone ayant le plus grand rayon de courbure. Ce type de lésion concerne généralement la moitié ou les deux tiers de la circonférence de l'artère [216] ;
- circonférentielles (voir Figure 3.3 **(b)**) : la plaque fibreuse est étendue sur toute la circonférence de l'artère en adoptant fréquemment une distribution asymétrique ;
- multicouches (voir Figure 3.3 **(c)**) : des plaques apparaissent à divers moments de la vie du patient. Plusieurs couches (de 2 à 6 [38]) de lésions excentrées et/ou circonférentielles, séparées par des néolimitantes élastiques, sont créées et se superposent au cours de l'évolution pathologique. Le gradient de maturation des lésions semble être orienté vers le lumen, *i.e.* les couches les plus âgées sont déplacées vers le lumen par la création de couches plus jeunes se formant au-dessus de la LEI [38].

Bien que la progression des plaques fibreuses s'arrête après la cessation de l'activité sportive, les lésions restent présentes chez les patients. Pour ceux qui souhaitent continuer leur pratique sportive, l'acte chirurgical est la seule solution pour traiter la pathologie. Pour plus de détails sur les actes chirurgicaux réalisés sur l'EA, nous renvoyons le lecteur vers [77, 12].

3.1.1 Définition histologique

L'EA est définie histologiquement d'après Feugier et Chevalier [77] comme une fibrose paucicellulaire sans dépôt lipidique extracellulaire, *i.e.* sans athérome, située dans le sous-endothélium conduisant à un épaississement de la paroi dans cette zone.

Plusieurs études histologiques ont été réalisées au cours des quarante dernières années. Étant donné qu'elles sont discordantes sur plusieurs points, un résumé des considérations histologiques de chaque étude est proposé ci-après.

FIG. 3.2 : Longue lésion fibreuse inhomogène suivant la direction longitudinale de l'artère iliaque externe visualisée suivant sept coupes histologiques [38].

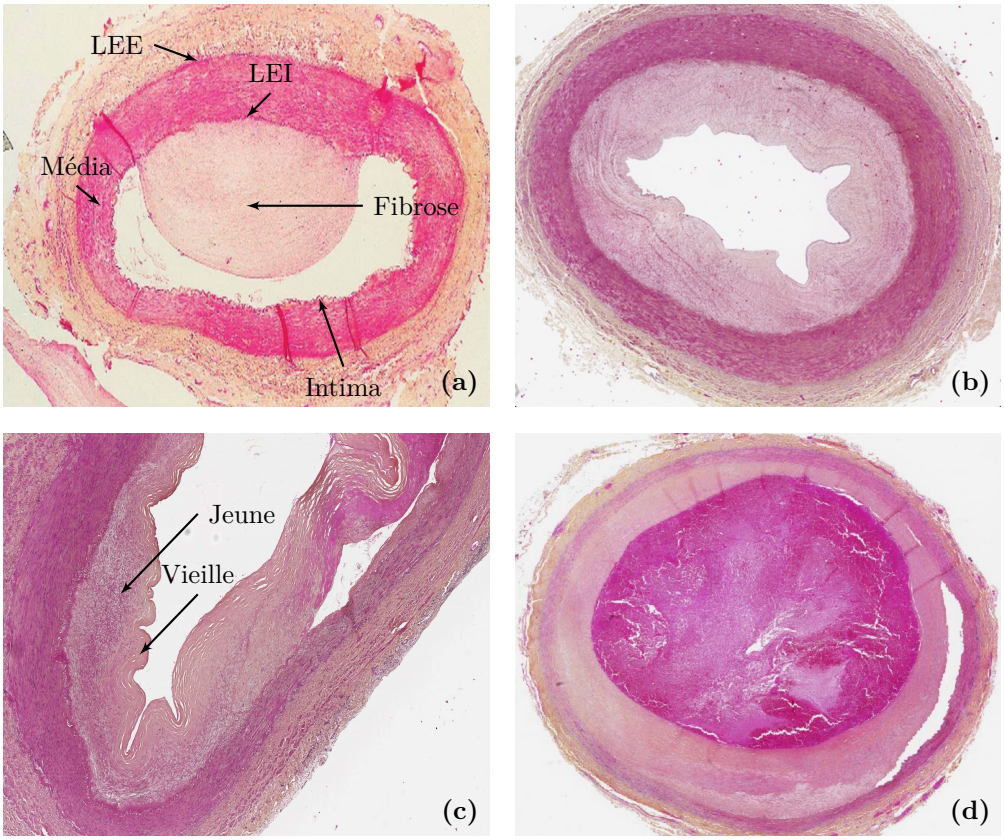


FIG. 3.3 : Coupes histologiques de différentes formes de lésions d'endofibrose. **(a)** Forme excentrée (×15) [38]. **(b)** Forme circonférentielle (×10) [12]. **(c)** Forme avec gradient de maturation (×50) [12]. **(d)** Forme thrombotique organisée (×10) [12].

- L'étude originelle sur l'endofibrose artérielle de Mosimann et al. [175] décrit, grâce à l'observation de deux lésions au microscope, la plaque comme une prolifération intimale fibroblastique sans calcification ni dépôt lipidique. D'après eux, cette plaque serait le fruit d'une prolifération de fibroblastes.
- Des considérations histologiques ont également été faites par Chevalier et al. [39] sur un échantillon de sept lésions. La lésion est toujours qualifiée d'hyperplasie intimale et la couche endothéliale environnante est qualifiée de normale. La plaque fibreuse est paucicellulaire, composée de myofibroblastes, dans une MEC riche en collagène et pauvre en fibres élastiques. La LEI semble normale, avec par endroit des duplications. La média et l'adventice sont également normales. Les cellules majoritairement responsables de la pathologie seraient les myofibroblastes. Chevalier et al. [39] suggèrent que l'endofibrose est une "médialisation" de l'intima.
- En 1990, Rousselet et al. [216] publient une étude histologique plus poussée avec l'analyse de vingt-trois lésions endofibrées. Les degrés de sténose observés correspondaient globalement à une réduction de 30% du diamètre de l'artère. Les lésions sont décrites comme des tissus mous peu cellulaires composés de collagène et de fibres élastiques. La LEI est normale, avec néanmoins quelques zones où les fibres élastiques se dissocient. Ils notent la formation de nouvelles membranes élastiques. La couche endothéliale reste normale et elle est toujours présente sur toute la circonférence de l'artère. La média et l'adventice présentent quelques zones fibreuses. Cette étude n'a pas détecté la présence de réponse inflammatoire, de calcification, ou de dépôt lipidique. Une étude au microscope électronique a révélé la présence de fibres de protéoglycane et d'élastine au sein de la MEC. De nombreuses cellules des lésions étudiées s'apparenteraient à des CMLs synthétiques et quelques autres à des fibroblastes. Cette étude ne reporte pas la présence de myofibroblaste dans les lésions. Ces cellules proviendraient d'une migration de la média vers l'intima en réponse à des stimuli hémodynamiques [216].
- Kral et al. [138] ont réalisé une étude sur un groupe de quatre femmes ayant comme âge moyen 31 ans. Sur les lésions observées, des cas d'hypertrophies de la média et de l'adventice, dues à un excès de CMLs et de collagène, ont été observés. En revanche, aucune réponse inflammatoire n'a été remarquée, et du collagène a été observé dans l'intima en grande proportion. La présence de calcifications a été observée sur une lésion. Ils retrouvent, dans 80% des lésions, la même histologie que celle décrite par leurs pairs. En revanche, respectivement dans 60% et 80% des cas traités, il y a une hypertrophie de la média et de l'adventice. Ces anomalies par rapport aux observations passées sont frappantes, avec notamment la présence de CMLs dans l'adventice. Cependant, cette étude traite des sujets plus âgés et il est possible que ce paramètre influe sur la calcification ou encore sur les zones lésées. Finalement, Kral et al. [138] ont observé une thrombose de l'AIE chez 40% des sujets. L'endofibrose peut donc, si elle n'est pas traitée à temps, servir de socle pour la formation d'une thrombose luminale (voir Figure 3.3 **(d)**).
- Vink et al. [268] comparent d'un point de vue histopathologique les AIEs de dix-huit cyclistes ayant développé une endofibrose par rapport à des AIEs de vingt-deux personnes âgées. Les lésions endofibreuses sont composées de tissus conjonctifs lâches avec une cellularité variable (modérée à élevée). La plupart des cellules sont apparentées à des CMLs. Les fibres de collagène sont lâches pour l'endofibrose alors qu'elles sont plus densément remplies chez la population de contrôle. Aucune calcification n'a été observée dans les lésions endofibrées. Cependant, une réponse inflammatoire a été reportée dans les lésions. Des lymphocytes et des macrophages sont présents dans respectivement 21% et 16% des lésions endofibrées. Les myofibroblastes et les CMLs

étant détectés par marquage immunohistochimique, aucune différenciation n'a pu être faite lors de l'étude histologique. Des fibres de collagène lâches sont détectées entres les myofibroblastes et les CMLs. Dans 79 % des cas, une nouvelle LEI a été détectée dans la lésion surtout proche de la frontière intimale. Les patients atteints d'endofibrose développent des sténoses beaucoup plus importantes que ceux du groupe de contrôle (voir Figure 3.4). Étant donné que cette étude se base sur l'analyse de résection post-endartériectomie, elle ne donne pas d'information sur l'état de la média et de l'adventice.

- Chevalier et Rouvière [38] ont également proposé une étude histologique de l'EA basée sur l'expérience de plus de 600 interventions chez plus de 500 sportifs. Ils observent dans la lésion, la présence majoritaire de myofibroblastes avec également des fibroblastes. La MEC est composée de fibres de collagène, d'élastine et de substances fondamentales, *e.g.* protéoglycane. La média est intacte alors que l'adventice est souvent fibreuse et contient des CMLs surtout dans la zone de la plaque intimale. La LEI est dédoublée par endroit et parfois rompue dans les zones lésées. Aucune réponse inflammatoire n'est décrite dans cette étude. Des gradients de maturation ont été observés dans les lésions. Les plaques les plus anciennes seraient plus fibreuses et plus paucicelluaires que les plus récentes (voir Figure 3.3 (c)). De plus, la plaque endofibrée peut être chez les sujets âgés un socle pour le développement de dépôts lipidiques extracellulaires. Selon Chevalier et Rouvière [38], la thrombose représente la phase terminale de la pathologie.

  Une mise à jour de l'article de Chevalier et Rouvière [38] a été proposée par Feugier et Rouvière [78]. Cette nouvelle revue est basée sur l'expérience de plus de 800 patients opérés mais conserve la même description histologique que l'étude précédente de 2012 [38].

- Un des objectifs de la thèse d'exercice de médecine de Baillard [12] était de caractériser les lésions d'EA sur un grand nombre de patients afin de répondre aux questions soulevées par les discordances reportées dans la littérature (voir Table 3.1). L'étude comparative porte sur une série de 130 cas avec un âge moyen de 35 ans. La sténose moyenne du groupe endofibré est de 65% alors que la médiane se situe à 70%. Comme dans une étude précédente de Vink et al. [268], Baillard [12] compare le groupe endofibré avec un groupe témoin. Les artères iliaques du groupe témoin proviennent d'une cohorte de personnes ayant fait l'objet d'une autopsie médico-légale, d'âge moyen 27.9 ans, sur lesquelles des lésions fibreuses et hyperplasiques ont été cherchées.

  Les études [268, 12] obtiennent respectivement pour les groupes endofibré et témoin des médianes de 65% et 11%, contre 70% et 11%. Ces résultats sont équivalents, bien que l'étude de Vink et al. [268] considère un groupe témoin avec un âge moyen de 82 ans, touché par l'athérosclérose alors que Baillard [12] observe de l'HI. La même conclusion que celle de Vink et al. [268] est à tirer de l'étude de Baillard [12] : les lésions endofibrées ont des degrés de sténose bien supérieurs aux lésions du groupe témoin (voir Figure 3.4). Cette remarque est, tout bien considéré, logique puisque les lésions du groupe témoin n'ont pas entraîné de prise en charge médicale spécifique.

  Baillard [12] observe des lésions fibreuses constituées de nombreuses cellules de type myofibroblaste entourées d'une MEC composée majoritairement de collagène. La cellularité était hétérogène, mais toujours modérée ou élevée, avec principalement des cellules d'allure myofibroblastique. Des participations inflammatoires, discrètes pour les lymphocytes, faibles à modérées pour les macrophages, ont été observées. L'observation de lésions hétérogènes avec un gradient de maturation (voir Figure 3.3 **(c)**) a été décrite dans une grande proportion par Baillard [12] puisque 57.9% des plaques étaient hétérogènes. Les lésions jeunes disposent *"d'une matrice lâche*

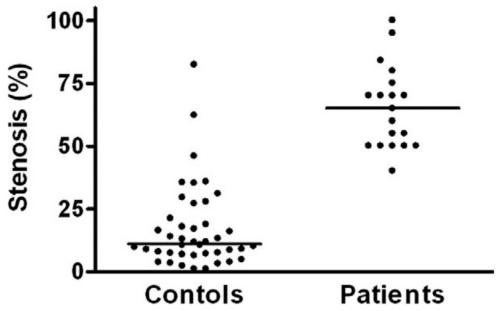


FIG. 3.4 : Pourcentage de sténose de l'artère iliaque externe pour un groupe endofibré et un groupe de contrôle. Les lignes horizontales représentent les valeurs médianes. Illustration reprise de Vink et al. [267].

Auteurs	CI	CM	CA	Type de cellule	DL	RI	PC	MEC	Nbr. cas
Mosimann et al. [175]	Oui	Non	Non	FB	Non	Non	Oui	Cl+El	2
Chevalier et al. [39]	Oui	Non	Non	MFB	Non	Non	Oui	Cl+El	7
Rousselet et al. [216]	Oui	Zones	Zones	CML + FB	Non	Non	Oui	Cl+El	23
Kral et al. [138]	Oui	Oui	Oui	CML + FB	Non	Non	Non	Cl+El	4
Feugier et Chevalier [77]	Oui	Non	Non	MFB	Non	Non	Oui	Cl+El	334
Vink et al. [268]	NC	NC	NC	CML + MFB	Non	Oui	Non	Cl+El	18
Chevalier et Rouvière [38]	Oui	Non	Oui	CML + MFB	Non	Non	NC	Cl+El	$> 600^{\dagger}$
Feugier et Rouvière [78]	Oui	Non	Oui	CML + MFB	Non	Non	NC	Cl+El	$> 800^{\dagger}$
Baillard [12]	Oui	Non	Non	MFB	Oui*	Oui	Oui/Non	Cl + El	130

† Description histologique non basée sur l'intégralité des cas

*19 cas présentaient des lésions athéromateuses et ont été exclus de l'analyse

TAB. 3.1 : Récapitulatif histologique d'une lésion endofibrée selon la littérature. Abréviations : CI : Croissance Intimale, CM : Croissance Médiale, CA : Croissance Adventicale, CML : Cellule Musculaire Lisse, FB : Fibroblaste, MFB : Myofibroblaste, DL : Dépôt Lipidique, RI : Réponse Inflammatoire, PC : Paucicellulaire, MEC : Matrice-extracellulaire, Cl : Collagène, El : Élastine, NC : Non Communiqué.

> *comportant des cellules "étoilées"* [12], alors que les vieilles lésions, localisées au plus proche du lumen, ont une MEC dense avec des cellules fusiformes. Sur des coupes complètes d'artère, la LEI apparaissait comme dédoublée dans la quasi-totalité des cas. Enfin, Baillard [12] observe des calcifications dans 1.8% des cas de lésions et des thrombus dans 5.5% des cas d'endofibrose. Il est à noter que parmi les 130 cas du groupe endofibrose, 19 d'entre eux présentaient des lésions athéromateuses et ont été exclus de l'analyse afin de ne pas biaiser les résultats. Finalement, l'endofibrose ne s'accompagne pas de modification de la média ou de l'adventice puisque qu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes témoin et endofibrosé.

D'après le récapitulatif des études histologiques proposé en Table 3.1, les études lyonnaises disposent de plus grande série de patients que les autres. Les conclusions histologiques de ces études [216, 38, 12] sont ainsi supposées plus robustes que celles des autres équipes de recherche [138, 268]. Selon ce principe, l'étude histologique de référence est celle de Baillard [12].

Une des conclusions histopathologiques de Baillard [12] est que l'EA correspondrait à l'hyperplasie intimale, une autre pathologie vasculaire plus commune. On peut lire dans Baillard [12] : *"l'endofibrose et l'hyperplasie intimale correspondent à une seule et même entité ..."*. Cette hypothèse de lien entre les deux pathologies a également été énoncée par Stone [249].

3.1.2 Physiopathologie

La physiopathologie de l'endofibrose est actuellement indéterminée [78]. Contrairement à l'HI, l'endofibrose artérielle est une pathologie pour laquelle il est difficile de réaliser des expérimentations sur des animaux ou des études sur l'humain. À notre connaissance, aucune expérimentation spécifique à l'étude de l'EA n'est disponible dans la littérature aujourd'hui. Les seules données disponibles sont histologiques et les auteurs fournissent uniquement des bilans cellulaires quantitatifs des lésions sans donnée sur l'évolution temporelle de la lésion puisqu'ils obtiennent les lésions endofibrées uniquement après la prise en charge chirurgicale. Néanmoins, Baillard [12] a étudié l'impact du kilométrage sur l'aspect histopathologique de l'EA. Par cette étude, l'évolution temporelle de la lésion a pu être explorée indirectement. Pour les patients qui ont parcouru le plus de kilomètres, les plaques d'endofibrose seraient plus hétérogènes. Il faut souligner que ce résultat est non significatif avec une p-valeur de $p = 0.293$. Pour les patients ayant parcouru moins de kilomètres, la MEC avait un aspect plus jeune ($p = 0.046$). Ces observations permettent de donner des indices sur l'évolution temporelle des lésions l'EA. Lorsque la lésion est jeune, elle doit être principalement cellulaire, puis, comme dans le cadre de l'HI, celle-ci doit devenir progressivement paucicellulaire et fibreuse. De plus, ce remodelage intimal en deux phases doit se répéter sur plusieurs années, à mesure que le sportif parcourt encore plus de kilomètres pour former les gradients de maturation (visible en Figure 3.3 **(c)**).

L'hypothèse proposée par Baillard [12], de décrire l'EA comme un versant de l'HI, permet de transposer la physiopathologie de l'HI sur l'EA. Celle-ci est disponible en section 3.2.2. Comme pour l'HI, en réponse à des agressions pariétales lors d'efforts physiques, l'intima serait soumise aux mécanismes de migration/prolifération cellulaire et de synthèse de MEC, observés sur des modèles animaux [236, 235]. La physiopathologie de l'EA n'impliquerait pas de mécanismes propres à celle-ci mais bien les mécanismes classiquement décrits dans le cadre de l'HI qui sont *"dé-balancés par des stimuli variés, avec en premier lieu des perturbations des forces de cisaillement exercées sur la paroi"* [12].

La grande différence entre ces deux pathologies réside dans le type d'endommagement pariétal. La blessure qui cause le développement de l'endofibrose serait plus proche d'une fatigue de la paroi artérielle, liée à une pratique sportive intense et répétée dans le temps. L'aspect cyclique, avec une période d'exercice physique suivie d'une période de repos, pourrait sur une longue période entrainer des dysfonctions endothéliales (voir section 2.1) et ainsi favoriser le développement lésionnaire. Cette hypothèse peut être étayée par les mots de Clowes [43] : "*Any form of vascular injury, wether accidental or deliberate, induce a wound healing response that includes proliferation and migration of smooth muscle cells in parallel with endothelial regeneration*".

Enfin, selon plusieurs auteurs [77, 12], des complications peuvent survenir chez des patients atteints d'endofibrose non traitée. En effet, des développements athéromateux sur des plaques d'EA ont été décrits [77, 268, 12]. Il est possible qu'une plaque endofibrée non soignée puisse se transformer en plaque athéromateuse. Cette découverte peut être corrélée avec la présence de réponse inflammatoire détectée par certaines études histologiques (voir Table 3.1). La réponse inflammatoire peut être le signe de l'existence d'une passerelle entre endofibrose et athérosclérose [216]. Vink et al. [268] partagent cette hypothèse selon laquelle le tissu conjonctif d'une lésion endofibrée pourrait se modifier et tendre vers des tissus athéromateux. Des dissections de la paroi artérielle peuvent également survenir car les mécanismes de l'endofibrose fabriquent des lésions molles qui ont tendance à se cliver facilement [38].

3.1.3 Étiologie

L'endofibrose est modulée par plusieurs facteurs qui agissent sur son degré de développement. Une transposition avec l'étiologie de l'HI, décrite en section 3.2.3, peut être faite pour certains facteurs puisque l'EA serait le versant pathologique de l'HI [12]. La boucle de rétroaction de l'HI (voir en Figure 3.13), combinant croissance tissulaire et facteur hémodynamique, fonctionnerait sensiblement de la même façon pour l'EA, à cela près que d'autres facteurs entrent en jeu et seront décrits ci-dessous. L'endofibrose est donc également une pathologie multiéchelle et multifactorielle.

Dans cette section, nous nous intéresserons à l'étiologie propre de l'EA ainsi qu'à la présentation de certaines études traitant de l'influence des causes décrites comme participant au développement de l'EA, *i.e.* les cycles d'effort/repos, l'élongation artérielle et la plicature de l'EA.

Dès la découverte de cette pathologie, les auteurs [175, 39] ont logiquement suggéré que les contraintes mécaniques et hémodynamiques, amplifiées durant l'effort sportif, pourraient être à l'origine de la physiopathologie. La croissance tissulaire intimale est interprétée comme un renforcement de la structure artérielle qui devient fibreuse dans un deuxième temps [39]. Nous faisons ci-dessous un bilan des facteurs causant la pathologie.

- **Les facteurs anatomiques** ont été, dès la découverte de la pathologie, incriminés par les auteurs. Comme l'EA touche principalement des cyclistes au niveau de l'AIE [77], les premières hypothèses sur les facteurs de déclenchement ont été liées au mouvement de cette artère lors du pédalage. L'AIE est la partie la plus mobile de l'axe iliaque [38]. Anatomiquement, elle permet la jonction entre l'artère iliaque commune et l'artère fémorale (voir Figure 3.5). De son origine proximale à son extrémité distale, l'AIE est ancrée respectivement par l'artère hypogastrique et l'arcade crurale. Lors d'un mouvement de flexion de hanche, les deux points d'ancrages se rapprochent et l'artère décrit des méandres qui peuvent former une plicature visible en Figure 3.6 **(b)**. Il est avéré que les artères des membres inférieurs sont exposées à de fortes déformations axiales, torsion et flexion à cause du mouvement de flexion de hanche et de genou [155, 94]. La position assise et aérodynamique du cycliste lors du pédalage semble accentuer ces déformations artérielles en induisant une hyper-flexion [216]. Cette posture amplifie une plicature naturelle de l'AIE par étirement et flexion [150, 194] (voir Figure 3.5 **(c)**). D'après les études [39, 77], les lésions fibreuses sont localisées dans les zones où le rayon de courbure est le plus grand (voir Figure 3.6 **(a)**). Dans la littérature anglo-saxonne, la plicature est appelée *"kinking"*. Schep et al. [225] définissent le *kinking* comme une zone de courbure où un changement abrupt de la tangente est observé. L'angle de *kinking* est défini par l'angle entre les deux tangentes [225]. Schep et al. [225] font le parallèle évocateur avec l'architecture : une fenêtre de style gothique forme un *kinking* alors qu'une fenêtre de style roman forme une simple courbure. Généralement, l'angle de *kinking* est inférieur à 130°. Dans cette étude, Schep et al. [225] ont observé l'apparition d'un deuxième *kinking* après un exercice physique, suggérant une interaction fluide-structure entre hémodynamique et plicature de l'AIE. Certains auteurs proposent que la plicature stimule le développement de l'endofibrose via les contraintes mécaniques intrapariétales mais il semblerait également que ce simple *kinking* puisse provoquer une restriction fonctionnelle de flux sans sténose apparente [194]. Cependant, cet unique facteur de plicature ne peut expliquer à lui seul le développement de l'EA, puisque l'endofibrose a été diagnostiquée dans d'autres sports et dans d'autres artères. Il semble donc logique que d'autres facteurs moins spécifiques à la pratique du cyclisme participent à la genèse de l'EA.

  Chevalier et al. [39] avaient déjà corrélé le développement de l'endofibrose avec le rôle des artères

nutritives du muscle psoas. Ces artères nutritives viennent raccourcir la partie mobile de l'AIE en fixant la partie supérieure de celle-ci (voir Figure 3.6 **(a)**). Cette particularité anatomique accentue le *kinking* de l'artère. Les données de l'étude de Feugier et Chevalier [77] viennent appuyer ce postulat puisque 64% des patients atteints par la pathologie ont une, deux ou trois artères nutritives connectées au muscle psoas. La présence de ces artères vascularisant le psoas est due à l'hypertrophie de ce muscle. Chez les sportifs de haut niveau, l'entraînement récurrent développe considérablement ce muscle qui permet la flexion de la hanche. De plus, selon Scavèe et al. [223], l'hypertrophie du muscle psoas pourrait agir directement sur la pathologie en compressant l'AIE. En effet, un développement asymétrique de la cuisse, avec un tour de cuisse jusqu'à 3 cm plus grand du côté lésé, a été observé [194] et pourrait expliquer la prédominance des lésions unilatérales [12, 77]. Cette hypothèse est étayée par l'analyse de l'influence des petites branches, attachant l'artère aux tissus environnants, sur la plicature et la déformation artérielle proposée par MacTaggart et al. [155] au niveau de l'artère fémoro-poplitée. MacTaggart et al. [155] ont démontré que :

- les flexions, torsions et compressions dans les artères des membres inférieurs sont très localisées ;
- histologiquement, des épaississements intimaux étaient focalisés dans les zones où les déformations artérielles étaient les plus importantes.

Ils ont également observé une modification de l'adventice dans ces zones de forte déformation.

Enfin, chez un grand nombre de patients de Feugier et Chevalier [77], l'AIE est anormalement longue. Selon Peach et al. [194] le rapport entre la longueur de l'AIE et la distance entre les deux points de fixation de l'artère est supérieur à 1.25 pour certains patients. Cette distension artérielle vient amplifier la plicature de l'artère. D'après Chevalier et al. [39], un mouvement cyclique répété de pédalage induisant la plicature de l'artère chez un sujet jeune peut entraîner des distensions chroniques de l'artère. De plus, d'après Peach et al. [194], il n'y a pas de différence significative de longueur de l'AIE entre les jambes symptomatiques et asymptomatiques d'un patient. Ceci suggère que la longueur excessive soit un facteur aggravant et indirect de la pathologie.

Il est possible que tous ces facteurs anatomiques, communs aux patients développant l'EA, soient des anomalies fonctionnelles causées par une pratique sportive débutée souvent très jeune durant la période de croissance de l'organisme. Un récapitulatif des facteurs anatomiques de l'EA est présenté en Figure 3.5.

- **Le facteur hémodynamique** a également été directement décrit comme pouvant causer l'EA [175, 39]. En effet, durant une activité sportive d'endurance de haut niveau, les efforts musculaires sont intenses et prolongés. Il est prouvé que l'athlète de haut niveau développe ses capacités cardiaques en augmentant son volume systolique afin d'améliorer ses performances. Selon Feugier et Rouvière [78], les débits cardiaques lors d'effort moyen et maximal sont respectivement de l'ordre de 16 et 32 litres/minute. Le réseau systémique est alors en hypertension [175, 162]. Par conséquent, les parois artérielles sont grandement sollicitées à la fois par les fortes variations de contraintes pariétales mais aussi de pressions artérielles. Cette adaptation du corps humain n'est visiblement pas sans danger pour les parois vasculaires. Un débit cardiaque inhabituellement élevé ou une activité physique intense pourrait éventuellement causer des dysfonctionnements locaux de la couche endothéliale [1]. L'étude de Davies et al. [61] étaye cette hypothèse car ils ont observé, par pontage veineux inversé de l'artère carotide commune, une HI alors que

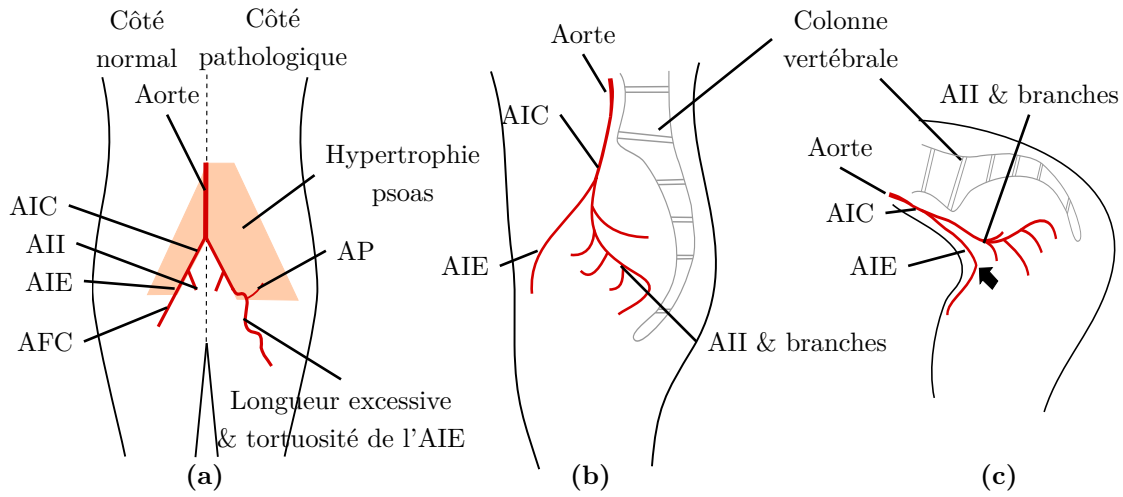


FIG. 3.5 : Schémas anatomiques des artères des membres inférieurs – avec l'aorte, l'artère iliaque commune (AIC), l'artère iliaque externe (AIE), l'artère iliaque interne (AII), l'artère fémorale commune (AFC), l'artère du psoas (AP) – de face et de profil en position droite et en hyper-flexion d'après une illustration de [150]. **(a)** Position debout, vue de face avec le côté gauche pathologique, ayant développé une hypertrophie du psoas avec un excès de longueur de l'AIE induisant sa tortuosité, et côté droit sain. **(b)** Position debout, vue de coté. **(c)** Position d'hyper-flexion, vue de coté avec une plicature de l'AIE (flèche noire).

l'endothélium a été préservé à tout instant. Cependant, des dysfonctions endothéliales ont été observées entre un et trois jours post-opératoire. Ces dysfonctions des CEs, observées lorsque ces dernières passent d'une hémodynamique veineuse à artérielle, pourraient également avoir lieu dans le cadre des cycles longs d'efforts/repos du sportif de haut niveau. Cependant, la physiopathologie de l'endofibrose en lien avec la fonction endothéliale reste inconnue bien qu'il existe de multiples études décrivant le rôle de l'hémodynamique sur les CEs (voir section 3.2).

De plus, si le mécanisme de plicature cyclique de l'artère lors de l'effort est ajouté aux conditions hémodynamiques, la variabilité des contraintes de cisaillement et des efforts mécaniques pariétaux doit être encore plus importante. Par exemple, lors de plicatures sévères, des déformations radiales de l'artère (pincement) peuvent apparaître [94] et il peut y avoir une apparition d'un jet venant impacter et agresser la paroi [77]. Gökgöl et al. [94] ont prouvé que le *kinking* artériel, au niveau des artères fémoro-poplitées, augmente de façon significative les zones de faibles contraintes pariétales hémodynamiques moyennes. D'après Gökgöl et al. [94], les paramètres hémodynamiques sont suffisants à eux seuls pour prédire la resténose, avec une précision de 75%.

Il est intéressant de rappeler qu'en 1968, Fry [85] a observé sur le chien qu'une exposition des CEs à des contraintes pariétales hémodynamiques supérieures à 37.9 Pa, sur des périodes d'environ une heure, entraîne une désintégration des CEs. Pour estimer une valeur de débit cardiaque minimum nécessaire à la désintégration des CEs dans l'AIE, nous proposons le raisonnement suivant. En considérant une hémodynamique de Poiseuille, le débit nécessaire pour atteindre la valeur de contrainte seuil de Fry [85], dans une AIE de rayon 4 mm et avec une viscosité cinématique du sang de $\mu = 3.27 \times 10^{-6} \mathrm{m}^2\,\mathrm{s}^{-1}$ (voir Table 5.1), doit être de $Q_v \sim 33$ litres/minute. Au regard des valeurs reportées de débit à l'effort dans la veine fémorale [31], où le rapport débit cardiaque sur débit veine fémorale est d'environ 1.4 à l'effort maximal, nous estimons qu'un dé-

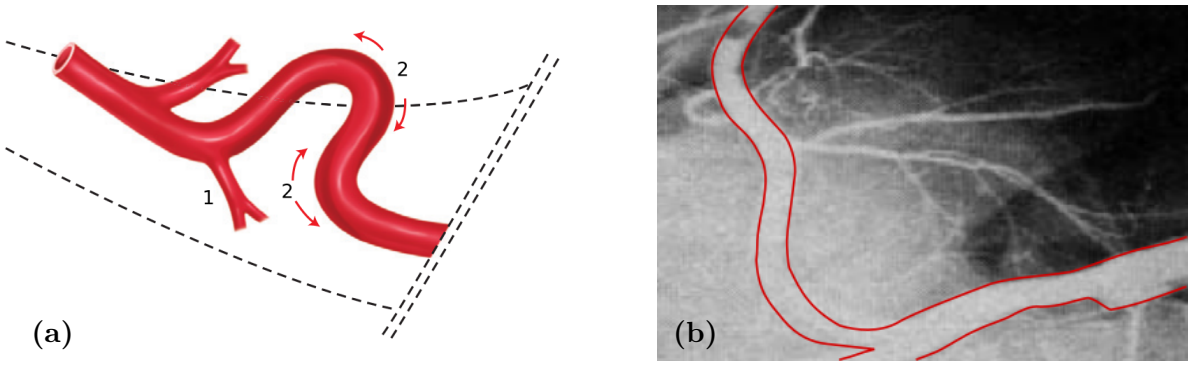


FIG. 3.6 : **(a)** Plicature de l'artère ilique externe lors d'une flexion de hanche avec la présence d'une artère psoas (1), les rayons de courbure maximaux (2) et le muscle du psoas (pointillé). L'illustration provient de [38]. **(b)** Angiographie d'un cadavre réalisant une flexion maximale de hanche d'après [175].

bit cardiaque de $Q_{v\min} = 47$ litres/minute doit être produit à minima pour désintégrer les CEs de l'AIE. Sachant que le débit cardiaque d'un cycliste de haut niveau en effort maximal peut monter jusqu'à $Q_{v\max} = 32$ litres/minute [78], ce rapide et simple calcul produit un résultat peu probable. Compte tenu de cette estimation, nous écartons l'idée selon laquelle la seule contrainte pariétale hémodynamique puisse être assez élevée dans l'AIE à l'effort, même maximal, pour détruire la couche endothéliale en considérant la valeur seuil reportée par Fry [85] en 1968. Il est à noter que ce raisonnement suppose une artère droite et un écoulement stationnaire. Or, à l'effort, ces hypothèses ne sont pas valables. Une future étude plus approfondie des niveaux de contraintes pariétales dans une configuration plus réaliste, *i.e.* écoulement pulsé dans une conduite courbée, pourrait investiguer la validité de l'hypothèse de désintégration des CEs dans le cadre du développement pathologique de l'EA.

Malgré l'absence de donnée sur le développement propre de l'EA, les études [236, 235, 116, 117] se placent dans des conditions mécaniques et hémodynamiques se rapprochant de celles que peuvent subir les artères d'un sportif. Nous présentons les résultats de ces études ci-dessous.

- Des artères de lapin sont soumises à des phases alternées de fort et faible taux de cisaillement grâce à une fistule artério-veineuse dans [236, 235]. Sho et al. [236] observent un épaississement intimal lorsque la carotide est exposée à une contrainte pariétale hémodynamique inférieure à sa valeur physiologique. Alors que l'endothélium est intact, ils observent une prolifération des CMLs et une migration des CMLs depuis la média vers l'intima, induites uniquement par le facteur hémodynamique. En jouant sur les durées d'ouvertures et de fermetures de la fistule, Sho et al. [235] provoquent séquentiellement trois cycles d'augmentations (sur 4 semaines) et de réductions (sur 6 semaines) du taux de cisaillement. Les contraintes pariétales élevées provoquent une dilatation et élongation de l'artère accompagnées d'une augmentation de la tortuosité de l'artère sans épaississement de l'intima. L'élargissement du segment artériel distal est plus important que celui du proximal alors que l'artère est soumise aux mêmes conditions hémodynamiques. Cet élargissement entraîne par la suite, un remodelage artériel avec prolifération des CEs et des CMLs médiales, mais sans épaississement de l'intima. Lorsque l'artère élargie est ré-exposée à un écoulement normal, la contrainte pariétale devient faible. Le retour à des conditions hémodynamiques normales, *i.e.* en fistule fermée, provoque une contraction et un rétrécissement de la longueur artérielle. Cependant, sur plusieurs cycles d'altérations, l'artère perd de plus en plus sa

capacité à retrouver sa géométrie initiale. Sous la condition de faible contrainte pariétale, l'intima s'épaissit. Ce nouveau remodelage artériel est maximal au niveau du segment distal. Dans cette expérience, l'adaptation morphologique de l'artère à l'écoulement n'est pas complètement réversible. Chaque cycle de faible contrainte pariétale est associé à un épaississement de l'intima et une hyperplasie médiale. Ils concluent, comme leurs pairs (voir synthèse de la section 3.2.3.1), que les faibles conditions hémodynamiques sont un moteur de l'épaississement intimal. Celui-ci est inhibé durant les phases de fortes contraintes pariétales. Un phénomène de croissance multicouche (trois dans la zone distale, deux en médiale et une en proximale) est observé lorsque l'artère a été soumise aux trois cycles d'altération de l'écoulement. Les observations histologiques en plusieurs couches de Sho et al. [235] coïncident avec celles sur l'EA [12, 38]. Les lésions intimales sont composées de CMLs orientées dans le sens de l'écoulement et entourées d'une MEC avec du collagène et de l'élastine. Les formes des CEs (plate et ronde) sont corrélées avec l'apparition de plaque intimale. Dans les autres zones, elles sont plates et orientées longitudinalement dans le sens de l'écoulement.

- Jackson et al. [116, 117] ont expérimenté l'influence de la modification du chargement axial d'un segment d'artère carotide de lapin sur la croissance et le remodelage des tissus pariétaux. À l'état physiologique, les artères sont soumises à un important chargement axial qui peut être altéré par la croissance tissulaire [116].

  Jackson et al. [116] ont observé une augmentation ainsi qu'une réduction du chargement axial artériel. L'augmentation de la déformation axiale a été restaurée à la valeur physiologique en 7 jours. Le processus de renormalisation de la déformation axiale s'est produit grâce à une croissance tissulaire rapide des CEs, des CMLs et à la synthèse de collagène. Cette croissance des tissus s'est manifestée par une augmentation de l'épaisseur et de la circonférence de la paroi des vaisseaux. Après la diminution du chargement axial, celui-ci n'a pas été restauré à sa valeur de référence. Les auteurs observent même que le chargement axial reste inchangé à 12 semaines post-expérience. Les processus de remodelage ne sont pas efficaces dans le cas d'une réduction du chargement axial pour retourner au chargement axial homéostatique.

  Le remodelage, en réponse à une déformation axiale modifiée, n'était pas dû à des changements de l'hémodynamique et il était indépendant de l'action de l'endothélium [116]. Jackson et al. [116] supposent que les CMLs médiales puissent être à la fois le capteur et l'effecteur de ce remodelage, suggérant que les CMLs soient sensibles au chargement axial.

  Le développement de la tortuosité a été documenté par la même équipe [117]. Après un déchargement partiel de la tension longitudinale artérielle, Jackson et al. [117] font un lien entre croissance tissulaire et développement de la tortuosité de la carotide. Toutes ces artères déchargées ont présenté une croissance tissulaire et un remodelage qui ont finalement induit la tortuosité vasculaire sans renormaliser le chargement axial. Ces résultats indiquent qu'une déformation axiale est nécessaire pour maintenir la stabilité morphologique des artères et qu'une réduction de la déformation axiale entraîne le développement de la tortuosité artérielle.

  L'étude [117] suggère que la tortuosité artérielle peut se développer alors que l'artère reste soumise à une déformation axiale importante mais inférieure à celle de référence. De plus, la tortuosité provoque des écoulements complexes qui peuvent prédisposer l'artère à des pathologies vasculaires comme l'athérosclérose. Jackson et al. [117] notent qu'il est possible que certaines des réponses tissulaires observées soient secondaires à des perturbations de l'écoulement induites

par la tortuosité.

En conclusion des études [116, 117], il apparaît clair que la variation du chargement axial induisant une tortuosité artérielle puisse jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'EA. En effet, l'aspect tortueux de l'AIE ainsi qu'un excès de longueur, pouvant provenir d'une croissance tissulaire [117], ont été décrits [78] (voir Figure 3.6 **(a)**). Enfin, la tension axiale est toute aussi importante dans les mécanismes de remodelage que la contrainte circonférentielle et le frottement pariétal d'après Jackson et al. [116, 117].

Les travaux sur l'influence des variations d'intensité hémodynamique sur le remodelage artériel [236, 235] et sur l'influence de la tension artérielle [116, 117] étaient l'hypothèse selon laquelle l'endofibrose est induite par un cycle répétitif en deux temps d'agression/cicatrisation de la paroi artérielle [78]. Lorsque le sportif réalise un effort d'endurance, à cause des conditions hémodynamiques élevées, la paroi artérielle subit brutalement cette augmentation du débit cardiaque. De plus, la tension longitudinale de l'AIE augmente et l'artère s'allonge et s'élargit. Au repos, l'artère retrouve un état physiologique. Cependant, sur plusieurs cycles de charge/décharge, l'adaptation de l'artère à l'écoulement ne doit plus s'opérer de façon réversible [235]. Durant les phases de repos entre deux efforts sportifs, les mécanismes de remodelage artériel et croissance tissulaire doivent avoir lieu. Ceci initierait la croissance de plaque intimale au repos induite par un déchargement axial de l'artère. L'artère, n'arrivant plus à retrouver sa configuration physiologique, devient tortueuse et les contraintes pariétales deviennent promotrices à la croissance tissulaire (possiblement comme dans [235, 117]). C'est dans ces phases de repos que des processus de prolifération/migration avec synthèse de MEC, observés dans l'HI, doivent se produire.

Boîte B : Endofibrose artérielle

La pratique répétée d'un sport d'endurance, comme le vélo, peut conduire à une pathologie vasculaire appelée endofibrose artérielle (EA). L'EA touche une population jeune et sans facteur de risque cardiovasculaire.

L'EA est de plus en plus abordée au fil des années dans la littérature en chirurgie vasculaire et en médecine du sport (voir Figure 3.1). L'endofibrose artérielle est une pathologie hypertrophique induisant une croissance tissulaire associée à un remodelage artériel.

Cette pathologie provoque une réduction du calibre de la lumière artérielle causée par un épaississement de la paroi artérielle principalement au niveau de la couche intimale. Au cours du temps, la composition des lésions d'EA évolue. Ces lésions sont d'abord peu fibreuses et très cellulaires, puis après maturation, elles finissent largement fibreuses et paucicellulaires.

La physiopathologie de l'EA est indéterminée aujourd'hui, en 2021. Plusieurs hypothèses sont avancées mais elles sont toutes extrapolées de la compréhension d'autres pathologies vasculaires. D'après plusieurs études histologiques [12, 78], l'endofibrose serait le versant d'une autre pathologie vasculaire : l'hyperplasie intimale, dont la physiopathologie est bien mieux connue. Les mécanismes de développement de l'endofibrose font intervenir plusieurs facteurs et échelles de temps, tels que l'hémodynamique, la biochimie ou encore la cinétique cellulaire.

Au niveau étiologique, les sportifs (majoritairement les cyclistes) sont touchés préférentiellement au niveau de l'artère iliaque externe (AIE) en raison d'un mécanisme de pincement de l'artère à l'effort, d'une élongation artérielle, d'une importante tortuosité de l'artère et d'une hémodynamique à l'effort complexe sollicitant fortement l'AIE.

3.2 Hyperplasie intimale

L'hyperplasie intimale — du grec *hyper-* : "excès", *-plasie* : "action de façonner", et *intimale* : la couche artérielle — est un épaississement de l'intima résultant d'une croissance de cellules exprimant de l'actine alpha de façon permanente ou transitoire (CMLs) [250].

Macroscopiquement, l'HI provoque une réduction de la section luminale d'un vaisseau sanguin pouvant conduire à son obstruction. Au niveau tissulaire, cette pathologie résulte d'une cascade de processus biologiques causant un réarrangement structurel des couches de la paroi vasculaire (voir Figures 3.7 et 3.8). Tous les types cellulaires responsables de l'HI sont présents à l'état physiologique dans une artère saine. Les processus biologiques de la pathologie sont également observés lors de l'angiogenèse, du vieillissement artériel [267, 250, 12] ou encore lors de la cicatrisation de plaies. Vink et al. [267] concluent même que l'épaississement intimal est un processus systémique observé dans la plupart des artères. Cependant, sous certaines conditions chirurgicales, hémodynamiques, inflammatoires et biochimiques, la cicatrisation peut s'hypertrophier et se prolonger dans le temps [193, 81]. D'après Baillard [12] et contrairement à l'analogie faite par rapport aux tissus cicatriciels, l'HI est aussi considérée comme un processus de remodelage vasculaire permanent, pouvant débuter dès le plus jeune âge, permettant notamment une adaptation à l'écoulement sanguin. Cette adaptation intimale est si ressemblante au versant pathologique que Subbotin [250] la nomme "hyperplasie intimale bénigne". Il souligne que tout organisme humain est susceptible de développer une version bénigne de l'HI. Ces observations sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle cette pathologie résulte d'un déséquilibre dans l'homéostasie artérielle faisant basculer les formes bénignes en malignes. Selon les cas étudiés, les trois couches vasculaires peuvent être remodelées mais c'est préférentiellement l'intima qui est la plus touchée par les modifications structurelles [171]. La pathologie a été extensivement étudiée à la suite de blessures pariétales. Davies et Hagen [60] rappellent qu'il existe des différences inhérentes selon les types d'interventions et du degré de la blessure initiale permettant de classer l'HI selon trois stades de développement :

- type I : altérations fonctionnelles sans changement morphologique significatif de la structure de la paroi vasculaire ;
- type II : dénudation endothéliale sans lésion de l'intima et de la média ;
- type III : dénudation de l'endothélium avec lésions de l'intima et de la média.

Il est important de noter que cette influence de la blessure initiale sur le développement lésionnaire de l'HI a été abondamment étudiée (notamment par les équipes de A. W. Clowes [44, 47, 48, 46, 80, 4]). Nous nous appuierons largement sur ces travaux pour développer et valider notre modèle mathématique respectivement aux Chapitres 5 et 6. Cependant, la pathologie peut également se développer sans blessure pariétale induite, avec désendothélisation, comme dans le cas de pontage veineux [61].

L'HI partage de nombreuses similarités avec l'athérosclérose, une autre pathologie artérielle étudiée depuis plus de cinquante ans mais dont la pathogenèse n'est toujours pas complètement claire aujourd'hui [170]. Sur une échelle de temps court, de multiples mécanismes cellulaires et biochimiques sont communs aux deux pathologies, *e.g.* une hyperplasie intimale excessive précède généralement l'athérosclérose [250]. Ces similitudes ont permis de mieux comprendre ces deux pathologies et d'explorer de multiples hypothèses physiopathologiques en s'inspirant des travaux des deux communautés. Initialement, les théories naissantes sur la physiopathologie de l'HI ont été extrapolées sur celles de l'athérosclérose [171]. La compréhension de l'athérosclérose a fait l'objet de recherches intensives depuis

les années 1970, ce qui a permis de mettre en lumière l'importance de la biochimie et de l'hémodynamique sur le développement pathologique. Au niveau biochimique, ces recherches, qui ont notamment amené à la découverte de la famille des facteurs de croissance PDGF [24], ont permis d'effectuer un bond conséquent dans la compréhension générale des effecteurs moléculaires des propriétés fonctionnelles cellulaires, *e.g.* prolifération, migration, apoptose. Nous soulignons, dans ce cadre, les travaux des équipes de R. Ross et A. W. Clowes largement cités dans ce manuscrit. De même, le paradigme des zones d'écoulement athéro-protectrices et athéro-promotrices, découvert dans le cadre de l'athérosclérose [83, 286], a été étendu à celui de l'HI (voir section 3.2.3.1). Ces études ont également permis des avancées majeures en mécanotransduction cellulaire (voir section 2.6) ou plus généralement en biochimie avec les découvertes de multiples FCs découlant de ces travaux.

Une autre terminologie est utilisée dans la littérature pour désigner cette pathologie : "hyperplasie néo-intimale". D'après Model et Dardik [171], ce terme est utilisé pour différencier les causes de la pathologie. L'hyperplasie néo-intimale décrirait ainsi des lésions induites uniquement à la suite d'une blessure vasculaire. Dans les présents travaux, la terminologie "hyperplasie intimale" englobera tous les types d'épaississements d'une couche intimale artérielle sans dépôt d'athérome.

L'HI apparaît bien souvent comme une complication à la suite d'un geste chirurgical. Elle induit de fréquents échecs des procédures chirurgicales par resténoses. D'après Forte et al. [82], la resténose peut être considérée comme une réaction de cicatrisation excessive du vaisseau qui conduit à un nouveau rétrécissement de la lumière vasculaire. Ducasse et al. [70] estiment que la pathologie apparaît entre 3 et 18 mois chez un patient opéré. D'après Neville et Sidawy [179], l'HI est la cause principale de la resténose après une angioplastie coronarienne. Selon Clowes [43], cette pathologie provoque une resténose dans environ 30% à 50% des angioplasties fémorales superficielles, 10% à 20% des pontages veineux fémoro-distaux et 10% à 30% des pontages veineux coronariens. De l'ordre de 20% des patients soignés par endartériectomie carotidienne développent une resténose dans les 12 mois suivant l'opération [60]. Dans les trois ans qui suivent un pontage fémoro-poplité, 27% des patients développent une resténose et 19% une occlusion [155]. Les angioplasties et les poses de stents dans les artères des membres inférieurs sont fortement touchées par les resténoses, *e.g.* 50 à 80% des patients développent des resténoses significatives et 16 à 65% développent une occlusion dans les deux ans suivant l'opération, conduisant à des ré-interventions dans 37 à 54% des cas [155]. En ce qui concerne la pose de stents, une HI accompagnée d'une resténose de 50% est observée chez 36% des patients opérés après cinq ans [171]. Plus globalement, sur mille opérations de reconstruction artérielle, un tiers des échecs sont causés par l'HI [185]. Il est à noter que des différences physiopathologiques ont été décrites au niveau de la réponse inflammatoire dans le cadre des resténoses post-angioplasties percutanées par ballon avec ou sans pose de stent métallique [275].

L'HI est une pathologie multifactorielle et multiéchelle qui n'est que partiellement comprise aujourd'hui malgré les efforts importants de la communauté scientifique depuis plus de cinquante ans [16, 59]. La compréhension des mécanismes de développement de cette pathologie provient principalement de l'étude de lésions vasculaires de modèles animaux car la capacité d'étude des mécanismes cellulaires et biochimiques de l'HI chez l'Homme reste limitée [126].

Cette section a pour ambition la synthèse des connaissances disponibles dans la littérature selon le plan suivant : en 3.2.1 une description histologique des lésions d'HI est conduite, en 3.2.2 sa physiopathologie est décrite de façon détaillée par une approche chronologique et par acteur, enfin la section 3.2.3 décrit l'étiologie de l'HI.

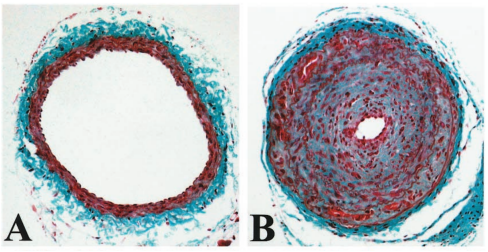


FIG. 3.7 : Coupes histologiques d'artères carotides communes de souris colorées au trichrome de Masson d'après Rectenwald et al. [208]. **A** Section non-ligaturée. **B** Section après quatre semaines post-ligaturation. Les modifications structurelles visibles sur la coupe **B** sont dues à des conditions hémodynamiques et biochimiques défavorables.

3.2.1 Définition histologique

Les lésions causées par cette pathologie sont de type occlusive et non-athéromateuse. Une lésion mature est paucicellulaire et fibreuse, majoritairement composée de 80% de MEC et de 20% de CMLs [43, 146]. La lésion est située dans le sous-endothélium au niveau du traumatisme vasculaire. Les trois espèces vasculaires majoritairement responsables de la pathologie sont les CEs, les CMLs et les fibres de collagène. Celles-ci ont un rôle prépondérant tout au long du développement de l'HI et elles sont décrites en section 3.2.2. Nous présentons respectivement en Figures 3.7 et 3.8 des coupes histologiques de lésion d'HI sur des artères de souris et de rat.

3.2.2 Physiopathologie

Dans les modèles expérimentaux, le déclenchement de l'HI est dû à un traumatisme de la paroi vasculaire. Son degré de développement dépend de la gravité des lésions [70, 186, 60]. Une blessure pariétale peut endommager l'endothélium ainsi que les CMLs des tissus sous-jacents plus ou moins profondément. L'équilibre homéostatique est ainsi rompu, les tissus conjonctifs ne sont plus protégés par l'endothélium et entrent en contact direct avec l'écoulement sanguin luminal [171] et avec l'écoulement plasmique interstitiel. Comme développé en section 3.2.3, ces écoulements modulent le développement de la pathologie de plusieurs façons.

De nombreuses expérimentations *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux ont permis la découverte de toute une chronologie de mécanismes cellulaires et biochimiques conduisant à la formation d'une lésion intimale (synthèse proposée par [70, 146, 43]). Comme résumé par Lemson et al. [146], la plupart des recherches sur l'HI ont été menées avec des modèles animaux où la blessure artérielle est réalisée par cathéter à ballon [47, 48] ou au filament métallique [151]. Ces types d'expériences endommagent principalement l'endothélium mais aussi les couches sous-jacentes, de façon non négligeable avec la technique du cathéter à ballon. De multiples espèces animales ont été étudiées avec, à chaque fois, des développements pathologiques similaires. En effet, les mêmes mécanismes ont été observés chez le rat [44, 43], la souris [151, 141], le lapin [209, 172] et le porc [228, 136, 109]. Néanmoins, des différences de mécanismes entre espèces ont été observées comme la synthétisation de plusieurs types de collagène [185, 186] ou encore des différences aux niveaux des temps caractéristiques de certains mécanismes biologiques [228]. Il semblerait que le modèle animal se rapprochant le plus de l'humain soit celui du porc [109], mais que, compte tenu de son coût et des temps de développement importants, ce soit le modèle murin qui est principalement utilisé. Au-delà de l'espèce animale choisie, les condi-

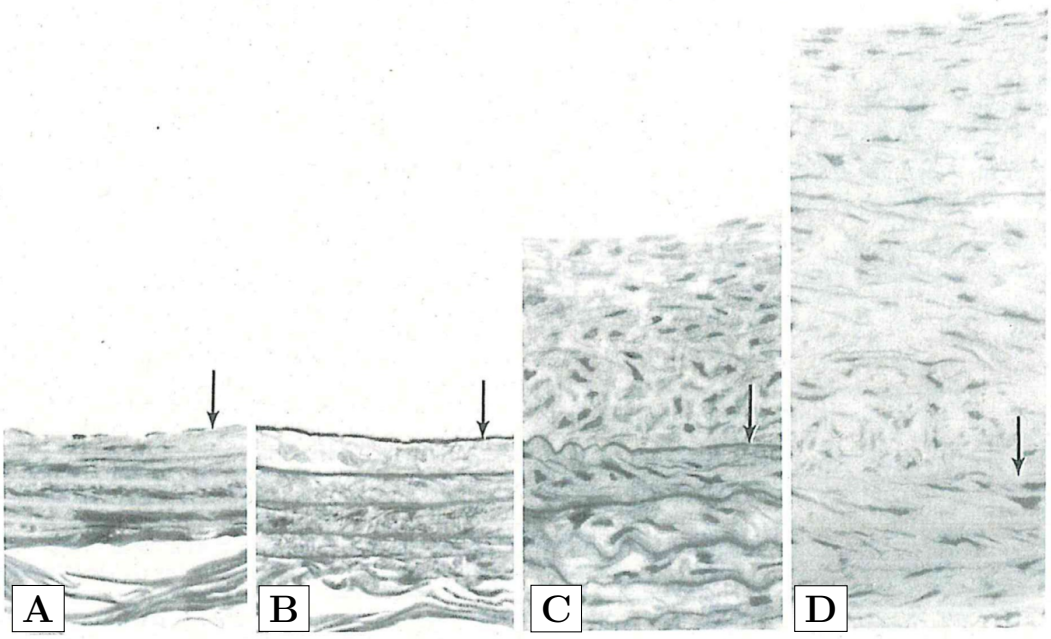


FIG. 3.8 : Physiopathologie de l'hyperplasie intimale carotidienne du rat après une blessure par ballon d'après Clowes et al. [47]. **A** Paroi normale. **B** Paroi dénudée après deux jours. **C** Paroi dénudée après deux semaines. **D** Paroi dénudée après douze semaines. La flèche montre la LEI, le lumen se situe en haut.

tions expérimentales peuvent être différentes entre les études, notamment au niveau de la blessure initiale. Ces différences compliquent davantage la comparaison entre les modèles et provoqueront des discordances dans l'analyse des résultats puisque c'est justement la gravité des blessures artérielles qui module le degré de réponse tissulaire.

Ces études ont démontré que sous l'action de facteurs environnementaux, cellulaires et biochimiques, la pathologie de l'HI résulte d'une migration et prolifération des CMLs et d'une synthèse de MEC dans l'intima [185, 60]. Les mécanismes pathologiques sont imbriqués, inter-dépendants et distribués sur plusieurs échelles de temps et d'espace. Une présentation chronologique du développement de l'HI est conduite ci-dessous et nous proposons une frise chronologique résumant les principaux mécanismes de l'HI en Figure 3.9. Dans un deuxième temps, une description détaillée des rôles des acteurs pathologiques est proposée en section 3.2.2.2.

3.2.2.1 Description chronologique

Plusieurs auteurs décrivent le développement de la pathologie en une succession de multiples phases chronologiques [53, 59, 171, 70, 81, 193] avec notamment : Forrester et al. [81] qui présentent la physiopathologie de l'HI selon trois phases d'inflammation, de prolifération et enfin de remodelage de la MEC, ou encore Davies [59] qui présente une Table (p. 337, Table 5.1) synthétisant en trois étapes le développement de la pathologie. À la suite, une description du processus d'hyper-cicatrisation de l'HI en trois phases est proposée :

- **La phase 1** commence par un traumatisme pariétal à un instant noté t_0. À la suite de celui-ci et proportionnellement à la gravité de la blessure, l'endothélium est dénudé et la média peut être endommagée. Dans certains modèles animaux, au sein de la média, une telle intervention

détruit environ 20 à 30 % des CMLs [43]. Kenagy [126] souligne qu'après 30 minutes post-blessure par ballon, 70 % des CMLs de la média meurent par apoptose. Cette apoptose est aussi observée à la suite d'une pose de stent ou en pontage veineux. Cette vague précoce et importante d'apoptose accentuerait l'hyperplasie intimale [126]. D'après la classification (types I, II et III) définie en introduction de cette section 3.2, le degré des lésions semble être un facteur clé du développement de la pathologie [178, 60, 228]. En effet, il a été observé que dans les zones rapidement réendothéliées, la cicatrisation hypertrophique ne se développe pas [43]. Pour conclure sur l'importance de la blessure initiale, Indolfi et al. [109] ont observé qu'une rupture de la limitante élastique interne était nécessaire pour déclencher le développement de l'HI et qu'une corrélation positive entre le pourcentage de LEI rompu et la taille de la lésion existe. Contrairement au modèle standard de Clowes, la formation d'une lésion néointimale significative n'a été détectée qu'en présence d'une rupture de la LEI dans le modèle de Indolfi et al. [109].

Le mécanisme d'adhésion plaquettaire intervient immédiatement après la dénudation endothéliale. Cette adhésion entraîne la sécrétion de FCs tel que le PDGF ou le TGF-β par les thrombocytes [70]. En revanche, même si le sous-endothélium est recouvert totalement après la blessure, il devient non-réactif aux plaquettes après 8–10 heures post-trauma [60]. Dès l'apparition du traumatisme, les CEs commencent le processus de régénération et libèrent également des substances qui participent à l'amorçage de la cicatrisation. Le temps caractéristique de régénération de la monocouche endothéliale varie fortement selon les modèles animaux, de 3 semaines [151] à 10 semaines [51]. Selon plusieurs auteurs, cette régénération de la couche peut s'arrêter de façon inexpliquée [179, 43, 133]. D'après Clowes [43], la réparation endothéliale ne peut être réalisée entièrement si la zone est traumatisée sur une longueur de plus de 3 cm. Selon Kohler et Jawien [133], le processus de régénération de l'endothélium est limité à une longueur maximale de 10 mm sur une période de six semaines chez le rat. Ce dysfonctionnement régénératif n'est pas clairement compris, et il est également observé chez l'Homme sur des greffes veineuses [43]. D'après Ducasse et al. [70], il semble que l'épaisseur de l'HI soit directement corrélée avec la durée de l'exposition des tissus conjonctifs aux écoulements sanguins et donc à la vitesse de réendothélisation de la zone blessée. Cette observation fait de la régénération endothéliale un élément clé de la physiopathologie de l'HI.

Suite au traumatisme, une importante augmentation de la bio-disponibilité de certains FCs est observée [178, 81]. Raines [204] rapporte une augmentation de la bio-disponibilité en FGF dans la zone blessée proportionnelle au degré de la blessure. La synthèse de FGF a été observée six heures après la blessure et elle persiste dans l'intima même après deux semaines post-trauma [60]. D'autres auteurs ont décrit des évolutions temporelles des concentrations des FCs comme le TGF [53, 157, 105, 121] ou encore le NO [146]. Les différentes dynamiques biochimiques des FCs modulent les propriétés fonctionnelles des cellules dans l'intima et la média [70]. La Table 3.3 résume les mécanismes de couplage entre biochimie et croissance tissulaire.

Durant cette phase, entre 2 et 4 jours, les CMLs prolifèrent et se dédifférencient pour passer d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire (CMLCs $\rightarrow$ CMLSs) [81]. Dans la média d'un pontage veineux, la dédifférenciation des CMLs est significative entre 1 et 3 jours post-blessure [23]. Ce processus de dédifférenciation est considéré comme un mécanisme clé dans le remodelage artériel [264]. Dans le modèle de blessure par filament [80], sans endommagement de la couche médiale, les réponses prolifératives sont quantitativement moindres qu'après la blessure causée par le ballon, mais la dénudation endothéliale seule peut déclencher une HI [4]. De plus, la

régénération endothéliale semble diminuer la prolifération des CMLs intimales. La prolifération, qui est normalement inférieure à 1%, augmente jusqu'à plus de 20% en moins de 48 heures post-trauma [60, 4]. Au deuxième jour après la blessure, la prolifération des CMLs de la média est maximale [46]. Creighton et al. [53] observent une prolifération médiale maximale des cellules au troisième jour. Environ 30% des CMLs médiales sont "activées" pour proliférer (début de la synthèse de l'ADN) [46]. Cette information quantifie le changement phénotypique de CMLs, qui passe du phénotype contractile à sécrétoire [60]. Les CMLSs augmentent leurs expressions de FCs par rapport aux CMLCs [178]. Clowes et Schwartz [46] notent un maximum de prolifération dans la média à 2 jours et dans l'intima à 4 jours. Zwolak et al. [288] observent une prolifération maximale des CMLs une semaine après le pontage. Ce processus se produit premièrement dans la média car initialement l'intima ne contient quasiment aucune CML (en particulier dans le modèle murin). La première phase proliférative des CMLs semble être provoquée par le FGF, le PDGF et le TGF-β qui sont libérés par les cellules endommagées et les CEs [53, 4]. La densité de cellules médiales reste inchangée après trois jours selon Creighton et al. [53]. Juste après la blessure, les CMLs de la média rentrent dans une phase d'apoptose, avec un maximum d'apoptose au premier jour post-blessure [23]. Ce processus est assez important puisque Nankivell et al. [178] rapportent que les blessures par ballon entraînent jusqu'à 70% de mortalité des CMLs en 30 minutes [178].

Toujours après quelques heures, les monocytes circulants pénètrent la paroi vasculaire au niveau de la zone blessée. Ils peuvent se différencier en macrophages et libèrent eux aussi des FCs [70, 178]. Ces sécrétions de FCs participent activement à la dynamique biochimique et donc à la croissance tissulaire (prolifération, dédifférenciation) [178, 186].

- **La phase 2** se déclenche après plusieurs jours. Le passage de la phase 1 à 2 peut être défini par le début du processus de migration de CMLs vers l'intima. Clowes et Schwartz [46] ont observé les mouvements migratoires des CMLs de la média vers l'intima approximativement à quatre jours post-trauma alors que Raines [205], Ahanchi et al. [2] et Ross et al. [214] situent respectivement le début de ce processus entre 2 et 3 jours, 1 et 3 jours et 3 et 5 jours. Les CMLs contractiles et sécrétoires ont la capacité de migrer [133, 46]. Nous choisissons le quatrième jour comme étant la limite de la phase 1. La migration des CMLs à travers la LEI est médiée par les facteurs suivants : PDGF, Ag II, bFGF, TGF-β, et MMPs [4, 171]. Les CMLs sécrétoires produisent des MMPs qui facilitent la migration en détachant les cellules de la MEC [171]. De nombreuses CMLs migrantes continuent à proliférer pour former une intima de plus en plus épaisse (voir Figure 3.8). Environ 30% des CMLs médiales peuvent migrer de la média vers l'intima [60] et la moitié des CMLs migrantes ne synthétisent pas d'ADN (labellisées comme contractiles) [46]. Durant cette phase, nous assistons à la dégradation de la MEC indispensable à la migration et la prolifération des CMLs [237]. Un phénomène de dépopulation de la média, causé par une migration massive des CMLs, a été constaté dans certains modèles animaux alors que d'autres études ne l'observent pas [133]. Kohler et Jawien [133] observent qu'entre 20 % et 40 % des CMLs de la média répondent à la blessure en proliférant et que cette réponse proliférative est importante entre 2 et 7 jours post-blessure, principalement modulée par le FGF libéré par les CMLs blessées.

  D'après Davies et Hagen [60], autour du huitième jour dans l'intima, environ 50% des CMLs entrent à nouveau dans une phase de prolifération. Borin et al. [23] observent le maximum de prolifération autour du septième jour post-blessure. Cette deuxième phase de mitose atteint un

plateau au bout du jour quatorze et revient au niveau des valeurs physiologiques après quatre semaines dans les zones réendothéliées. Après quatorze jours post-blessure, le nombre de CMLs dans l'intima atteint son maximum [59]. Cependant, la phase de prolifération peut durer jusqu'à douze semaines dans les zones dénudées. La deuxième phase de la réplication des CMLs dans l'intima peut être causée par des mécanismes autocrines et paracrines [59].

La prolifération des CMLs dans les modèles de Clowes [43] et Kohler et Jawien [133] stoppe après deux semaines dans les zones réendothéliées. En revanche, dans les zones toujours dénudées, le processus de prolifération continue. De plus, la quantité de CMLs contenue dans la paroi ne change pas après ces deux semaines, sauf au voisinage des régions dénudées. Il existe des divergences entre les modèles sur la période à laquelle la quantité de CMLs se stabilise et devient constante. Pour Kohler et Jawien [133], la phase 2 se termine après deux semaines. Selon Creighton et al. [53], la densité cellulaire dans l'intima décroît entre sept et quatorze jours après le traumatisme alors que la synthèse de MEC par les cellules augmente. Nous définissons la transition entre les phases 2 et 3 comme la fin de cette phase cellulaire proliférative.

- **La phase 3** correspond à une maturation de la lésion, elle devient de plus en plus fibreuse et de moins en moins cellulaire [193, 288, 121, 60, 59]. Au temps long, les auteurs constatent une diminution de la proportion de CMLs dans la lésion. Jiang et al. [121] décrivent une réduction de 50 % de la cellularité surfacique en parallèle d'une augmentation spectaculaire de la teneur en protéoglycanes. En parallèle de la réponse proliférative des CMLCs qui revient graduellement à son niveau basal, les CMLSs se différencient vers un phénotype contractile entre deux et trois semaines [81], l'apoptose des CMLs augmente [186], l'activité des MMPs est réduite [121] et la synthèse de MEC est accentuée. Selon les auteurs, Davies [59], Kenagy [126] et Zwolak et al. [288], la lésion d'HI est maximale après respectivement 1, 2 ou 3 mois post-blessure.

  Borin et al. [23] observent qu'après 28 jours, la couche sous-endothéliale a crû principalement à cause de la production de collagène alors que la plupart des CMLs sont de type contractile. Même après une régénération totale de l'endothélium, les lésions hyperplasiques se développent toujours à cause de la sécrétion de fibres de MEC par les fibroblastes et les CMLSs. Après plusieurs semaines, le niveau de prolifération des CMLs retourne à son niveau basal [178, 59]. De plus, Kohler et Jawien [133] observent que l'épaississement de l'intima double entre deux et douze semaines en raison de l'accumulation continue de MEC. De plus, après douze semaines (3 mois), le nombre de CMLs et son volume associé restent constants [59]. Ce remodelage résulte de la concurrence entre les processus de synthèse de MEC par les CMLSs et de dégradation de MEC, modulés par la biochimie pariétale.

  La confluence de l'endothélium est observée après 2 semaines chez plusieurs auteurs [44, 288, 71, 134], mais cette durée diffère en fonction des modèles animaux (voir Figure 3.11). Zwolak et al. [288] observent une activité proliférative des CEs jusqu'à 4 semaines alors que la monocouche est confluente à partir de la deuxième semaine. De plus, ils notent que la prolifération des CMLs continue après la régénération complète de la couche endothéliale. Ils expliquent cette prolifération par l'influence de l'hémodynamique et des efforts mécaniques induits par la circulation artérielle sur la croissance tissulaire. Enfin, ils proposent que l'HI observée sur le pontage veineux soit un processus adaptatif plutôt que pathologique. Nankivell et al. [178] reportent qu'après quatre à six semaines, l'endothélium de la zone blessée redevient confluent mais après cette régénération, les cellules sont dysfonctionnelles, l'intégrité vasculaire est moindre puisque la perméabilité a augmenté.

Davies [59] place l'HI maximale à 1 mois post-blessure, principalement à cause de la prolifération cellulaire et de la sécrétion de fibres de MEC. D'après Kenagy [126], cet événement survient après 2 mois post-trauma.

Tout au long de la phase 3, un processus d'auto-alimentation a été proposé [179, 226]. En effet, la MEC est une zone de stockage des facteurs biochimiques. Ils peuvent être libérés à cause d'une dégradation de celle-ci [179, 181]. Une fois ces facteurs libérés, ils stimulent les CMLSs pour synthétiser de la MEC. Parmi les hypothèses avancées, celle-ci est retenue pour expliquer la croissance tissulaire durant cette ultime phase 3.

Clowes [43] propose qu'après trois mois post-blessure par cathéter à ballon, un état stationnaire soit atteint avec les proportions suivantes dans la zone cicatrisée : 20% de cellules et 80% de MEC. Neville et Sidawy [179] observent que la proportion de MEC se situe entre 60% et 80%. Cet état stationnaire marque la fin de la phase 3. Painter [186] note que l'état stationnaire est atteint, en fonction du degré de blessure, entre 8 et 12 mois post-blessure. D'autres auteurs font la même remarque sur la dépendance du degré de blessure [227, 70]. Patel et al. [193] proposent un intervalle de temps pour cette dernière phase entre 9 et 18 mois avec $\sim$ 15 % du volume occupé par les CMLs alors qu'il était de $\sim$ 60 % entre 3 et 9 mois. En plus de la composition globale de la lésion qui est principalement fibreuse, les proportions des différentes fibres de MEC sont modifiées. Forrester et al. [81] reportent que les fibres de protéoglycane sont proéminentes dans la MEC alors qu'elles ne constituent que 5% du poids sec normal du vaisseau. Ce type d'observation a également été fait dans le cadre de l'athérosclérose [278]. L'accumulation de protéoglycane augmente fortement de 3 à 6 mois [59, 121].

En conclusion, la première phase peut être vue comme la période d'activation des protagonistes de l'HI. Après 4 jours post-trauma, la deuxième phase débute avec une croissance cellulaire intimale. Enfin dans la dernière phase, la lésion mûrit pour atteindre les proportions histologiques finales introduites en section 3.2.1. L'étude chronologique met en évidence d'importants changements morphologiques dans la couche intimale associés à des évolutions temporelles des propriétés fonctionnelles cellulaires non-monotones [23] (prolifération, apoptose) et discontinues [46] (migration). Des illustrations du développement de l'HI en phases 1 et 2 sont proposées en Figure 3.10 et une frise chronologique résumant les principales étapes est visible en Figure 3.9.

Les modèles expérimentaux animaux, largement utilisés pour décrire la physiopathologie de l'HI, apportent de multiples données qualitatives et quantitatives mais restent limitants en termes de résultats consistants sur d'autres espèces [16]. Schwartz et al. [228] soulignent que de nombreux essais thérapeutiques fonctionnant sur un modèle animal, se sont avérés inefficaces sur l'Homme. De plus, les blessures par cathéter à ballon, très utilisées dans la littérature, peuvent produire des dommages tissulaires sévères [60, 80, 246]. Il est donc difficile d'isoler les mécanismes cellulaires et donc d'apporter des conclusions robustes et consistantes. Ces blessures destructrices doivent probablement déclencher d'autres mécanismes indésirés qui interfèrent avec les mécanismes étudiés. Enfin, comme illustré en Figure 3.9, de nombreux processus biologiques se produisent simultanément au cours de la physiopathologie. Il est donc difficile de définir expérimentalement les rôles directs et indirects d'un processus dans le développement de l'HI. Cette question des couplages inter-processus est au centre de nombreuses études *in vitro* qui permettent d'isoler un mécanisme biologique précis en réduisant le nombre de degrés de liberté du système étudié [247].

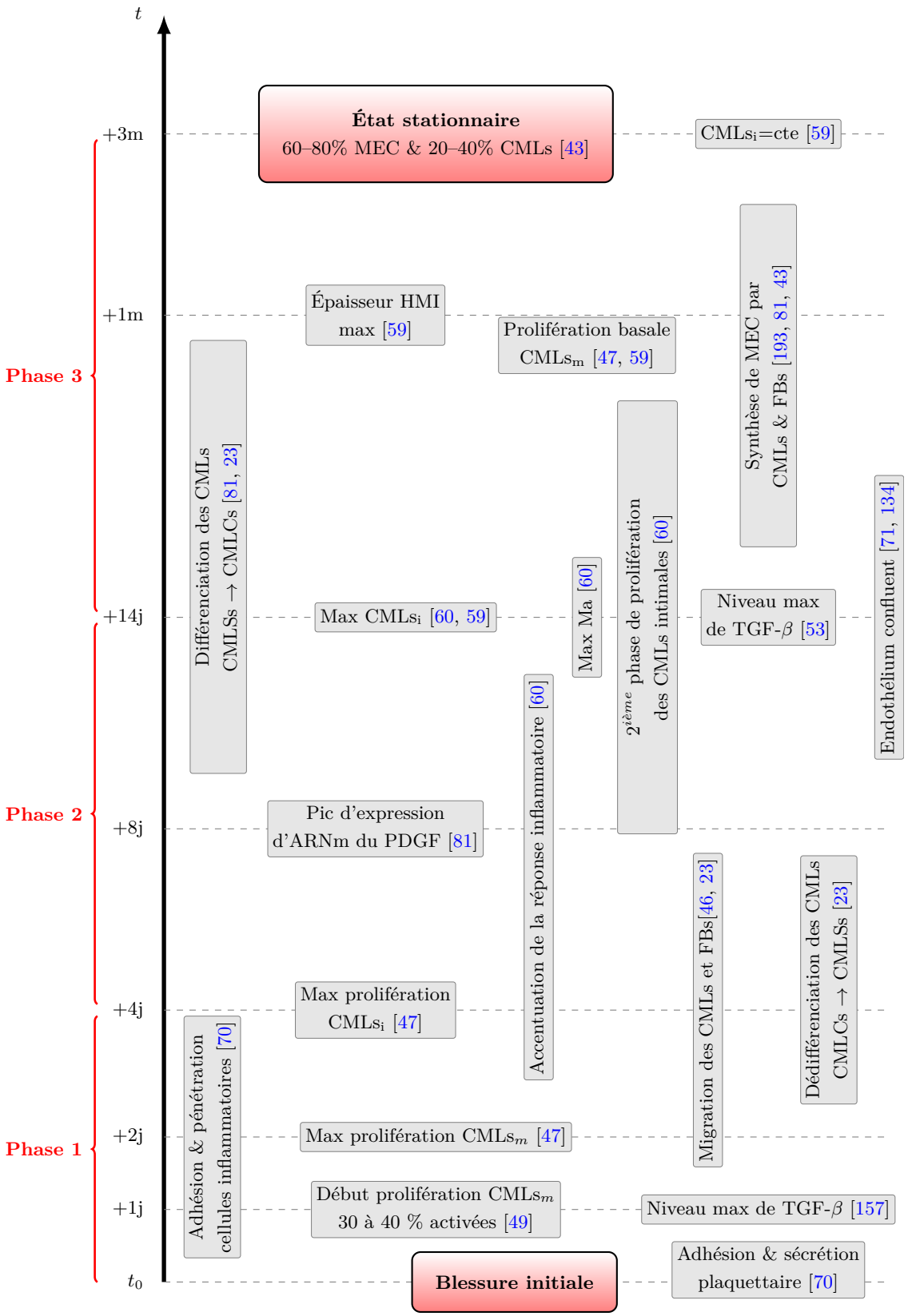


FIG. 3.9 : Synthèse chronologique de la physiopathologie de l'hyperplasie intimale induite par blessure pariétale en trois phases allant de l'instant initial d'endommagement t_0 jusqu'à trois mois post-blessure. Les références utilisées sont citées dans toutes les étapes matérialisées par des cases. Les cases grises placent chronologiquement chaque étape et les cases rouges délimitent le début et la fin du développement pathologique.

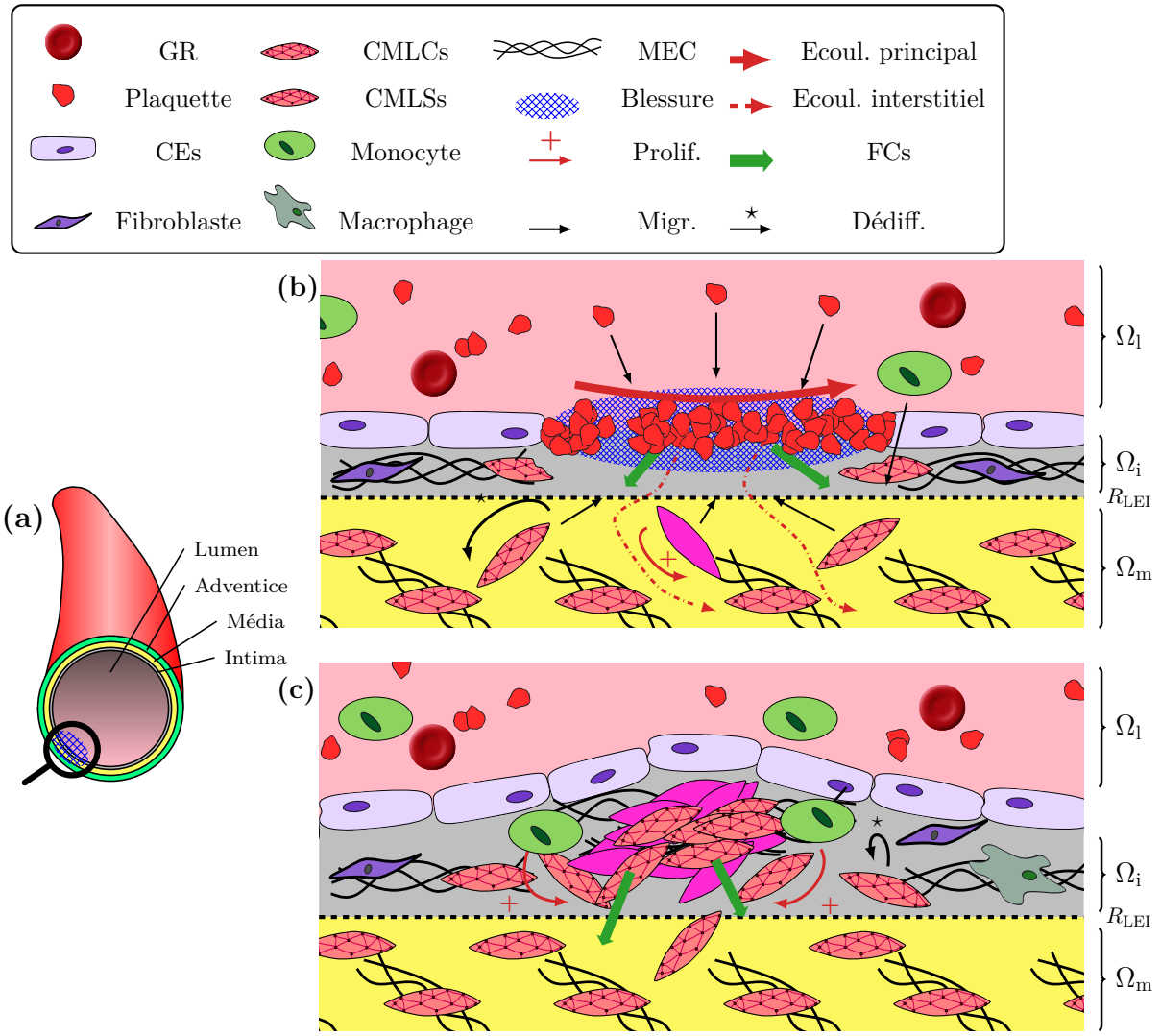


FIG. 3.10 : Schéma de la localisation et du développement de l'hyperplasie intimale (HI) suite à une blessure endothéliale. **(a)** Localisation de la blessure pariétale et structure de l'artère en couches concentriques intimale Ω_i, médiale Ω_m et adventicale Ω_a. **(b)** Première phase de la physiopathologie de l'HI avec activation des protagonistes cellulaires. Après la formation du thrombus, la sécrétion de facteurs de croissance active la réponse inflammatoire et la prolifération/migration des cellules musculaires lisses (CMLs). Les tissus pariétaux sont soumis à l'écoulement principal sanguin (flèche rouge pleine) ainsi qu'à l'écoulement interstitiel (flèches rouge pointillé). **(c)** Deuxième phase de la physiopathologie de l'HI avec la formation d'une lésion majoritairement cellulaire située dans l'intima. L'endothélium a été régénéré totalement et la biochimie, via les mécanismes biochimiques autocrines des CMLs et la réponse inflammatoire, (flèche verte) pilotent le développement lésionnaire (changement de phénotype, prolifération, migration). Les illustrations **(b)** et **(c)** sont inspirées des articles [29, 234, 63, 68, 170, 72]

3.2.2.2 Rôles et interactions des acteurs de l'HI

Suite à la description chronologique de l'HI, nous décrivons plus spécifiquement les espèces vasculaires et les facteurs biochimiques jouant de multiples rôles d'inhibition et d'activation durant la physiopathologie. Ce paragraphe se focalise sur les rôles des principaux protagonistes de l'HI.

- **Les thrombocytes** s'activent en premier durant l'HI. Les mécanismes plaquettaires ont reçu une attention particulière aux prémices de la recherche sur la pathogénie de l'HI [60]. Les plaquettes adhèrent et recouvrent le sous-endothélium en quelques minutes après la blessure [79, 60, 261] et elles restent sur la zone endommagée jusqu'à 7 jours [79]. Le niveau de thrombocytes sur la surface décroît entre 3 et 7 jours [59]. Il a été observé que le taux d'adhésion plaquettaire est modulé par l'écoulement sanguin (loi en puissance fonction du taux de cisaillement pariétal et du dépôt plaquettaire) [11]. De plus, le degré d'agrégation plaquettaire est dépendant du temps, de la gravité de la blessure [186] et de facteurs tissulaires décrits par Davies et Hagen [60].

  Les plaquettes activées expriment des molécules d'adhésion qui participent au recrutement des cellules inflammatoires [196]. En effet, Tseng et al. [261] ont remarqué une adhésion leucocytaire localisée dans les zones où les plaquettes sont activées. Leurs résultats suggèrent une forte corrélation entre la population de plaquettes et celle de leucocytes dans les zones blessées.

  D'après Ducasse et al. [70], le processus d'adhésion des thrombocytes au sous-endothélium les rendent sécrétoires en moins de 40 minutes après l'activation plaquettaire. Cette sécrétion autoalimente les mécanismes d'adhésion/sécrétion mais aussi participe au déclenchement de la migration des CMLs en libérant des FCs comme le PDGF [79, 70]. Fingerle et al. [79] concluent dans leur étude que les thrombocytes, en libérant des FCs, ne participent pas à l'initiation de la prolifération des CMLs en post-blessure au cathéter à ballon mais régulent la migration des CMLs dans l'intima. Nous décrivons en Table 3.3 les multiples rôles des FCs décrits dans l'HI sur les CMLs.

  La formation d'un clou plaquettaire est considérée comme un pivot de la croissance tissulaire suite à l'agression pariétale. Ce mécanisme d'adhésion sécrétoire initie la cascade des processus cicatriciels (voir section 3.2.2.1). Tseng et al. [261] ont montré que l'HI était largement réduite dès lors qu'un sang pauvre en plaquettes circule dans le réseau vasculaire ou encore que la pathologie disparaît en inhibant l'agrégation plaquettaire. Ce résultat, déjà observé sur d'autres études [70], prouve l'importance des thrombocytes et de la migration dans le développement de l'HI.

- **Les CMLs** réparent les dégâts initiaux de l'intima et de la média grâce à des mécanismes spécifiques de prolifération, de changement de phénotype, d'hypertrophie, d'apoptose, de migration et de sécrétion de MEC. Ces cellules disposent d'une grande plasticité dans leurs capacités à répondre aux différents stimuli, notamment biochimiques [17]. Les mécanismes exacts par lesquels les CMLs initient, contrôlent, réduisent et stoppent leurs proliférations ne sont pas entièrement compris à l'heure actuelle [59, 126]. Cependant, de nombreuses études expérimentales ont permis de les quantifier. Toutes les propriétés fonctionnelles des CMLs ont été décrites comme dépendantes de la bio-disponibilité des FCs. La Table 3.3 résume les différentes influences des FCs sur les CMLs. Ci-dessous, nous présentons les mécanismes responsables de l'expression de chaque propriété fonctionnelle des CMLs et la cinétique associée lorsqu'elle est disponible.

  1. *La prolifération.* Clowes et al. [47] ont remarqué que le processus de prolifération est directe-

ment lié à la régénération des CEs. Dans les régions où la régénération de l'endothélium est rapide, la prolifération des CMLs intimales est stoppée plus tôt que dans les régions dépourvues d'endothélium. Ceci peut s'expliquer par le contact direct avec l'écoulement interstitiel et principal ou par le rôle inhibiteur de l'endothélium nouvellement reconstruit [45, 70]. De plus, les CMLs prolifèrent différemment en fonction du type de blessure, de leur localisation dans la paroi vasculaire et de l'âge de la pathologie [45]. D'après plusieurs auteurs [186, 43], la prolifération des CMLs serait plus liée à la blessure initiale qu'à la perte de cellules endothéliales, bien que la dénudation reste un élément clé de la physiopathologie. En effet, les cellules endommagées libèrent des protéines contenues dans leurs cytoplasmes qui vont alimenter les mécanismes de régénération [43].

D'après Clowes et al. [47], modulée par la bio-disponibilité, la prolifération des CMLs intimales et médiales est maximale respectivement à 4 et 2 jours (valeurs reportées en Figure 6.5). Dans la média, c'est approximativement 30 à 40 % des CMLs qui participent à cette prolifération [49]. Schwartz et al. [228] reportent les pics de prolifération néointimale chez le rat à 2.04 jours, chez le porc à 6.3 jours et chez l'humain après 14.7 jours. Cette première phase de prolifération des CMLs semblerait être modulée par les FCs libérés par les cellules mortes et endommagées de la paroi post-blessure comme le FGF [59]. Borin et al. [23] observent, dans un processus d'artérialisation chez le rat, un pic de prolifération à 7 jours avec une cinétique non-monotone. Selon Neville et Sidawy [179], le processus de prolifération atteint un pic à la quatrième semaine post-blessure puis décroît progressivement pour enfin se stabiliser après six mois. Le retour au niveau de prolifération basale est observé après 4 semaines [47, 59] ou encore 8 semaines [178] post-blessure.

Après la migration des CMLs vers l'intima, une deuxième phase de prolifération est observée avec 50 % des CMLs migrantes qui prolifèrent [59, 46]. Cette phase commence à 7 jours pour se terminer à 28 jours avec un pic maximal à 14 jours [59].

2. *La migration.* Sous l'influence des FCs, les CMLs migrent de la média vers l'intima. La migration intervient dans les premiers instants de l'agression avant de décroître dans le temps. Ce processus commence entre 1 et 5 jours [205, 46] et se termine après 1 semaine [205] ou 1 mois [146]. Selon Davies et Hagen [60], il semble évident que les sécrétions autocrines contribuent à la migration des CMLs vers l'intima. D'après Clowes et Schwartz [46], 50% des CMLS migrantes au niveau des lésions y restent sans proliférer. En d'autres termes, la moitié des CMLs migrantes n'a pas changé de phénotype. Ce phénomène de migration impacte donc les CMLCs et les CMLSs, selon Stegemann et al. [247].

   Ce phénomène migratoire des CMLs vers les lésions est également influencé par (a) l'hémodynamique, (b) l'interaction étroite entre les CEs et les CMLs et (c) la MEC via son épaisseur à traverser mais aussi sa composition et sa structure [273, 2, 171].

3. *L'apoptose.* Cette propriété fonctionnelle a un rôle tout aussi important que la prolifération dans le remodelage vasculaire en condition physiologique mais aussi pathologique [285]. D'après Yu et al. [285], l'apoptose promeut la formation de lésions néointimales en augmentant la prolifération cellulaire, la migration et la sécrétion de MEC. Les CMLs apoptotiques libéreraient des FCs favorisant ses propriétés fonctionnelles.

   Borin et al. [23] documentent une évolution temporelle de l'apoptose. Celle-ci est principalement exprimée par les cellules entre 0 et 7 jours post-blessure, avec un maximum à 1 jour.

4. *Le changement de phénotype.* L'origine des CMLSs trouvées dans les lésions d'HI est toujours débattue [171], mais l'hypothèse dominante concerne le mécanisme de changement phénotypique de ces cellules, une dédifférenciation des CMLCs en CMLSs. Cependant, d'autres hypothèses existent telles que celle qui propose la moelle osseuse comme source de cellule néointimale. Dans ce sens, Patel et al. [193] reportent qu'environ 60 % de la lésion est composée de cellules issues de la moelle osseuse.

   Il a été observé que la modification et l'altération de la MEC peuvent engendrer la dédifférenciation des CMLCs en CMLSs [60, 247]. Le mécanisme inverse, de différenciation des CMLSs en CMLCs est aussi modulé par la MEC environnante et le TGF-β [253]. Il est à noter que les CMLCs ont été décrites comme insensibles aux FCs en condition *in vitro* [81].

   Plusieurs études citées par Clowes et Schwartz [46] reportent que la dédifférenciation des CMLCs a lieu aux premiers instants post-blessure. De même, Clowes et Schwartz [46] observent une décroissance rapide du UCI au temps court (voir Figure 6.4) alors que le nombre total de cellules reste constant au cours de cette période, ce qui atteste d'une dédifférenciation des CMLCs.

   Borin et al. [23] documentent également l'évolution temporelle des populations de CMLCs durant l'artérialisation chez le rat. Ils observent une forte diminution entre 1 et 7 jours, avec un pic à 3 jours, de la proportion de CMLCs qui atteste de la dédifférenciation des CMLCs.

5. *Sécrétion de MEC.* Les CMLSs sécrètent des fibres de MEC (collagènes, élastines et protéoglycanes) notamment sous l'action du TGFβ [81, 60] (voir Table 3.3 pour une synthèse complète de l'influence biochimique). Ducasse et al. [70] reportent que seulement 20 à 40 % des CMLs de la paroi blessée sécrètent de la MEC. Cette sécrétion de fibres a principalement lieu au temps long comme indiqué en section 3.2.2.1 dans la troisième phase.

Les dynamiques dans les trois phases des CEs et des CMLs sont fortement couplées [201]. Il a été observé que la simple présence des CEs sur une culture *in vitro* de CMLs induit la différenciation des CMLs qui passent d'un phénotype sécrétoire (état normal d'une monoculture de CMLs) à un phénotype contractile en co-culture CEs-CMLs [26].

Grâce à des cultures 2D *in vitro* Qiu et al. [201] ont également découvert qu'à faible taux de cisaillement les CMLs ont tendance à proliférer et à migrer tout en réduisant leur renouvellement cellulaire. Ces mécanismes seraient causés par l'évolution des concentrations des FCs, *e.g.* PDGF, NO. Cette relation est aussi valable dans l'autre sens. Sous des conditions hémodynamiques "normales", un état d'équilibre homéostatique doit exister entre la prolifération, la migration et l'apoptose des CMLs. Les expérimentations montrent qu'en modifiant les conditions environnementales du système, celui-ci perd son équilibre.

Les CMLs sécrètent également de nombreux FCs (voir Table 3.2) et participent activement à la modulation de leurs propres propriétés fonctionnelles via des mécanismes de sécrétion autocrine [17], *e.g.* sécrétion de FGF qui est un puissant agent mitogène [70]. Les interactions entre FCs sont un aspect important de la biochimie pariétale qui reste inexploré d'après Kenagy et al. [127]. Le lecteur peut se reporter au paragraphe sur le rôle des FCs et à la revue de Berk [17] pour une description plus détaillée des mécanismes autocrines des CMLs.

Les CMLs ont la capacité de se transdifférencier en de multiples cellules, notamment en ostéoblaste et/ou chondrocyte ou encore en macrophage dans le cadre de l'athérosclérose [283], ou

bien en myofibroblaste (médié par le TGFβ) dans le cadre de l'HI [201]. L'écoulement interstitiel, schématisé en Figure 3.10 semblerait favoriser la transdifférenciation des CMLs en myofibroblastes [201]. Les CMLs luminales, en contact direct avec l'écoulement sanguin en post-blessure, possèdent certaines des propriétés de l'endothélium [49]. Elles forment une surface exempte de plaquettes adhérentes, mais contrairement à l'endothélium, les jonctions cellulaires sont très perméables et n'empêchent pas le passage de molécules et autres cellules comme les leucocytes [45]. Dans certaines conditions, cette plasticité peut conduire à la protection du vaisseau contre le développement de l'HI. En effet, Clowes et al. [49] ont observé qu'à la suite d'une blessure au cathéter à ballon, les artères endommagées ne développent pas toujours d'HI et restent dans un état stable sans endothélium.

- **Les CEs** ont un rôle majeur dans la pathologie de l'HI tant dans son déclenchement que dans sa régulation, notamment via leurs rôles dans la biochimie pariétale [4] mais aussi de part leurs propriétés anti-coagulantes et anti-inflammatoires. Après la destruction d'une partie de ces cellules, le processus de réendothélisation se met en place avec la libération, par les cellules endommagées, de FCs, notamment de FGF qui existe en grande partie sous forme de protéines intracellulaires [29]. Ces facteurs biochimiques participent aux mécanismes de reconstruction de l'endothélium tout en favorisant la migration et la prolifération des CMLs [201]. Les CMLs modulent également la régénération endothéliale en synthétisant des FCs, principalement le VEGF [70]. L'endothélium se régénère par progression latérale de façon longitudinale et transversale autour du périmètre du traumatisme [70]. Comme visible en Figure 3.11, la durée de réendothélisation est très variable en fonction des modèles animaux (conditions expérimentales et espèce animale choisie). Selon les modèles animaux, l'endothélium est régénéré majoritairement entre 1 et 6 semaines post-blessure. La Figure 3.11 souligne les multiples résultats controversés sur la régénération des CEs qui suggèrent que ce processus puisse être hautement complexe et multifactoriel [131]. La Figure 3.12 présente plusieurs évolutions temporelles de la régénération de l'endothélium en fonction de diverses conditions expérimentales. La dynamique de population des CEs suit toujours une croissance logistique avec des temps caractéristiques de régénération différents.

  Le processus de réendothéliation peut éventuellement s'arrêter, pour des causes encore incomprises, laissant les zones dénudées au contact de l'écoulement hémodynamique [45]. D'après Painter [186], les zones dénudées sur une longue période se développent plus vite en plaques hyperplasiques que les zones régénérées. Ainsi, le nombre de CEs détruites est un facteur important du développement de l'HI.

  Au-delà de l'importance des CEs via la régénération de l'endothélium, ces cellules ont des rôles essentiels dans le développement de l'HI puisqu'elles (a) produisent des multiples FCs (voir Table 3.2), (b) sont sensibles aux stimuli biochimiques, (c) modulent leurs propriétés fonctionnelles en fonction des stimuli hémodynamiques et (d) agissent comme une barrière semi-perméable aux cellules et substances circulantes dans le sang [4, 193]. Les productions de FC sont modulées par l'hémodynamique. En Table 3.3, nous présentons les relations proposées entre les taux de production des FCs et la contrainte pariétale. Il a été observé que la perméabilité apparente après la dénudation soit accrue [50]. D'après Tseng et al. [261], la perméabilité endothéliale est restaurée après quatorze jours sur les sites lésés, ce qui correspond à la temporalité de la régénération des CEs.

  Les modulations des expressions géniques des CEs, lorsqu'elles sont propices au développement

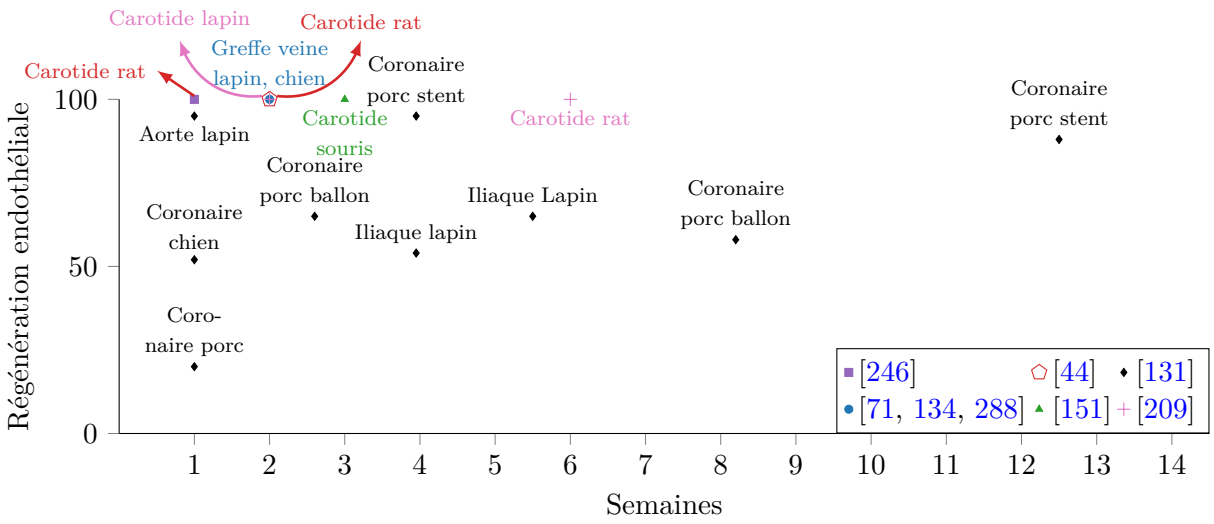


FIG. 3.11 : Comparaison des évolutions temporelles de la régénération endothéliale de plusieurs modèles animaux d'une blessure vasculaire d'après la revue de Kipshidze et al. [131] complétée par d'autres données citées dans la légende.

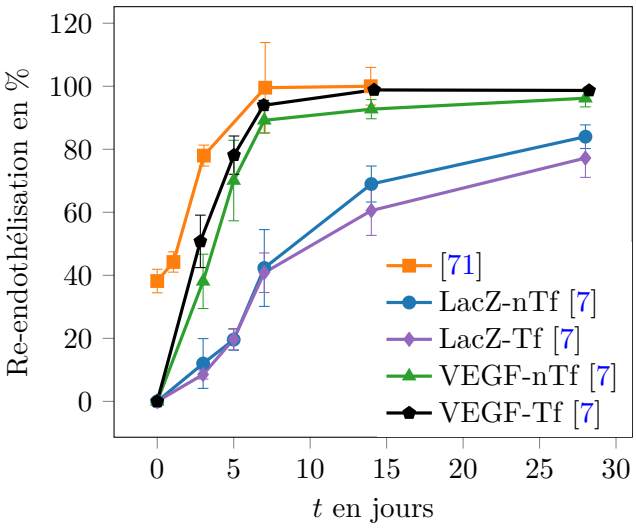


FIG. 3.12 : Évolutions temporelles de plusieurs re-endothélisations d'artère fémorale de lapin blessé par cathéter à ballon [7] et suite à une greffe de veine jugulaire de lapin [71]. Les diverses conditions expérimentales induisent toujours une dynamique logistique avec des temps caractéristiques de régénération variables.

pathologique, sont appelées “dysfonctionnelles” [206] et induisent les focalisations des lésions dans certaines zones du réseau vasculaire. Cette sensibilité à l'hémodynamique est discutée plus en détail en section 3.2.3.1.

- **La MEC** module activement les propriétés fonctionnelles des cellules [97, 263], la biochimie [226] et l'aspect macroscopique de la lésion puisque finalement celle-ci devient largement fibreuse.

  Il a été prouvé que le phénotype des CMLs est modulé par la MEC par plusieurs biais [206, 60]. En effet, le simple ancrage des fibres matricielles sur les cellules peut avoir un effet biochimique propre par le biais de la signalisation médiée par les intégrines [247, 226].

  La composition de la MEC ainsi que sa structure tridimensionnelle peuvent aussi moduler les propriétés fonctionnelles des espèces (PFEs) [278]. Les cellules et la MEC interagissent de manière continue et bidirectionnelle [226].

  De plus, la MEC joue le rôle d'un réservoir de FCs se protégeant de la dégradation [226]. Cela entraine un mécanisme d'auto-alimentation de la pathologie lorsque la MEC est dégradée ou endommagée [29, 179].

- **Les cellules inflammatoires** joueraient un rôle primordial dans le développement et la régulation de l'HI via notamment la production de FCs [193, 2, 70, 16]. Historiquement, les premiers modèles utilisés étant ceux de petits animaux, les réponses inflammatoires ont été d'abord sous-estimées [16]. En effet, pour les petits modèles animaux (*e.g.* rat, souris), les réponses inflammatoires sont limitées par rapport à celle de l'organisme humain [16]. Il semblerait, encore une fois, que le degré d'inflammation soit lié à la gravité de la blessure [186].

  On retrouve les mécanismes du système immunitaire inné (monocyte, macrophage) et adaptatif (lymphocyte T) dans la physiologie de l'HI à tous ses stades de développement [16]. Après la blessure pariétale, les molécules d'adhésion sont surexprimées à la surface de l'endothélium avec un pic à 2 jours post-blessure [70]. Les cellules inflammatoires, principalement des monocytes, entrent dans l'intima par transmigration et sécrètent une large gamme de FCs (voir Table 3.2). Ceux-ci participent à la migration, la prolifération et la dédifférenciation des CMLs [179, 43]. La réponse inflammatoire agit donc comme un catalyseur de l'HI. La transmigration des cellules circulantes inflammatoires est modulée par divers FCs [2]. On trouve également des macrophages, des granulocytes et des lymphocytes T dans les lésions [70, 60].

  Une fois dans l'intima, les monocytes peuvent se différencier en macrophages en se liant à la MEC [226]. Le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires participent à la sécrétion de fibres de la MEC et à la production ou l'activation de FCs [35]. La présence de monocytes est maximale entre le premier et le septième jour. Il a été conclu dans une étude citée par Davies et Hagen [60] que les macrophages jouent un rôle mineur dans l'initialisation de la pathologie. En effet, l'accumulation maximale de macrophages est observée au quatorzième jour alors que la prolifération maximale cellulaire apparaît après sept jours. Pour plus de détails sur la réponse inflammatoire de l'HI, nous conseillons la lecture de [35, 70].

  Comme souligné par Kipshidze et al. [131], il est supposé que la réponse inflammatoire soit le facteur responsable d'une HI plus sévère après la pose d'un stent par rapport à l'angioplastie à ballon. Enfin, Nankivell et al. [178] remarquent que la réponse inflammatoire qui provoque l'hyperplasie néointimale n'est pas encore bien comprise.

- **Les fibroblastes/myofibroblastes**, normalement localisées dans l'adventice, sont importants dans les processus de cicatrisation de l'HI [82, 222]. Ils sécrètent de la MEC, *e.g.* élastine,

collagène, des FCs, et participent à l'hypertrophie de la lésion d'HI au temps long. Les MFBs sont des cellules fibroblastiques possédant des protéines d'actine qui leur donnent la capacité de se contracter comme les CMLCs. Sartore et al. [222] proposent que, dans la néointima, les MFBs comme les CMLSs peuvent exprimer un phénotype cellulaire similaire. Les CEs, CMLs ou encore les macrophages peuvent se transdifférencier en MFBs sous l'action de FCs, *e.g.* TGF-β, PDGF [82, 121, 222]. La migration des FBs/MFBs, depuis l'adventice vers intima, est observée à 7 jours [23]. Pour ces cellules, il a été observé que la migration est indépendante de la prolifération [222]. Les processus de prolifération et de migration sont pilotés par la biodisponibilité des FCs, *e.g.* Ag II, MMPs, PDGF, TNF, FGF, ET-1 [222, 82].

Une controverse, documentée par [222, 82], existe sur le rôle précis des FBs/MFs dans l'HI. Cependant, Forte et al. [82] concluent que les études expérimentales et cliniques confirment le rôle clé des MFs dans le processus de resténose.

- **Les facteurs de croissance** modulent, par activation ou inhibition, la plupart des processus cellulaires de croissance tissulaire de l'HI durant l'intégralité de la physiopathologie [127]. La Table 3.2 présente un résumé des principales familles de FCs impliquées dans l'HI avec les cellules sources ainsi que les cellules cibles. Une introduction générale sur la biochimie pariétale et les FCs est proposée en section 2.5.

  La capacité de modulation des FCs, et plus globalement la biochimie pariétale, apparaît aujourd'hui comme centrale dans la physiopathologie de l'HI. Cette biochimie pariétale est complexe et les FCs sont multifonctionnels sur les PFEs, *e.g.* notamment avec plusieurs FCs ayant les mêmes cibles cellulaires induisant les mêmes PFEs (voir Table 3.3). C'est une des raisons qui explique pourquoi, encore aujourd'hui, les actions spécifiques des FCs et leur inter-régulation ne sont que partiellement comprises [70, 59]. À titre d'exemple, on citera le rôle du TGF-β qui n'est pas clairement défini d'après Ducasse et al. [70], voire controversé d'après Creighton et al. [53] qui rappellent que de multiples résultats notamment *in vitro/in vivo* sont contradictoires.

  La dynamique des FCs est fortement couplée, via des interactions entre les familles de FCs et leurs mécanismes d'actions paracrines ou autocrines sur les cellules. Les sécrétions autocrines de FCs par les CMLs ont un rôle important dans la réponse tissulaire et il est maintenant avéré que la plupart des FCs des CMLs déclenchent des voies de croissance autocrine [17].

  Ci-dessous, nous proposons une description détaillée des actions des FCs les plus étudiées historiquement, *e.g.* le NO et le PDGF, ainsi que l'angiotensine II.

  Le monoxyde d'azote (NO) est un des facteurs clés de la pathologie d'après [70, 2]. Cette molécule est si importante pour la physiologie humaine qu'elle a été élue "molécule de l'année 1992" par le journal *Science* [2]. Elle est synthétisée suite à de plusieurs types de stimuli (forces de cisaillement, protéines) et elle est impliquée notamment dans les processus de vasodilatation artérielle, d'inhibition d'adhésion/agrégation plaquettaire, d'inhibition de la prolifération/migration des CMLs [179]. Lorsque la paroi est soumise à une forte contrainte pariétale, il y a une synthèse accrue de NO dans le but de vasodilater l'artère [179]. En revanche, si l'écoulement est soumis à des faibles contraintes pariétales, *e.g.* recirculation, diastole, bifurcation, la synthèse de NO est réduite, ce qui favorise le développement de la pathologie [70].

  Le facteur PDGF a un impact majeur sur la migration des CMLs et un impact mineur sur la prolifération des CMLs [70, 43, 60]. Il est difficile de définir avec précision le rôle de la glycoprotéine PDGF car il en existe trois formes légèrement différentes qui sont produites par différentes

Famille de FC	Abréviation	Cellule(s) Productrice(s)	Cible(s)
Nitric–Oxide	NO	CEs [5], CMLSs [18]	CMLSs [201]
Platelet–Derived–GF isoforms	PDGF	Pl [29, 196], CEs [29, 221, 207], CMLSs [29, 221, 207], Mo-Ma [2, 207, 29]	CMLSs [187, 201, 207]
Fibroblast–GF	FGF	CEs [29, 171, 207], CMLSs [29, 171, 207], FB [167] Mo-Ma [29, 2, 207]	CMLSs [207]
Angiotensin–II	Ag	CEs [17, 201], CMLSs [17, 167], FB [167]	CMLSs [17, 167], FB [167]
Transforming–GF	TGF	Pl [29, 70], CEs [29, 201, 207], CMLSs [29, 201, 207], FB [82], Mo-Ma [29, 2, 207]	CMLSs [201, 207]
Tumor Necrosis Factor	TNF	CEs [207, 237], CMLSs [207, 237], Mo-Ma [2, 207]	CMLSs[207, 237]
Matrix–MetalloProteinase–2–9	MMP	CEs[180], CMLSs[201, 14]	CMLSs[201], MEC[180]

TAB. 3.2 : Familles de facteurs de croissance impliquées dans l'hyperplasie intimale avec cellule(s) productrice(s) et cellule(s) cible(s).

cellules [43, 60]. Ce facteur est sécrété par les CMLs, les CEs ou encore les plaquettes.

Le PDGF est exprimé à des niveaux très faibles voire indétectables dans les vaisseaux à l'état physiologique [205]. En ce qui concerne la dynamique du PDGF, Forrester et al. [81] reportent un doublement de l'expression de l'ARNm du PDGF commençant à 3 jours et finissant à 2 semaines post-blessure, avec un pic à 7 jours. Des dynamiques similaires avec la même temporalité pour d'autres FCs ont également été reportées dans Forrester et al. [81] ou encore dans Majesky et al. [157] et Creighton et al. [53] pour le TGF-β. Il faut noter que Jiang et al. [121], dans le cadre de l'HI d'une greffe veineuse, observent une augmentation persistant jusqu'à 6 mois de la transcription du TGF-β jusqu'au triple du niveau basal.

L'angiotensine II (Ag II) agit sur la régulation de la vasomotricité et joue un rôle essentiel dans le remodelage tissulaire de nombreuses pathologies cardiovasculaires [167, 263]. Ce FC participe à la régulation de la pression artérielle et est classiquement utilisé dans les modèles animaux pour induire une hypertension artérielle. L'Ag II est le produit final du système rénine-angiotensine hautement complexe [167] puisqu'une cascade d'interactions biochimiques est nécessaire à sa synthétisation. Ce FC interagit avec de nombreuses cellules, *e.g.* CMLs, fibroblastes, CEs, leucocytes, et participe au déclenchement de réponses pro-inflammatoire, pro-coagulante, pro-fibrose et pro-croissance. L'Ag II promeut la migration des CMLs ainsi que la sécrétion de fibres de MEC [263]. Sur les CEs, l'Ag II provoque une augmentation de la perméabilité et de la synthèse de molécules d'adhérence. L'Ag II est présente dans le sang et les tissus où elle est sécrétée par les CMLs, les CEs et les fibroblastes. Ce FC dispose d'un grand nombre d'interactions, *i.e.* couplage autocrine avec stimulation d'induction de divers FCs [17, 263]. Pour plus de détails sur l'origine et le rôle complexe de l'Ag II, la lecture des synthèses [167, 263] est recommandée.

Nous orientons le lecteur vers les revues [70, 207, 17] pour plus de détails sur les rôles des FCs sur les PFEs et leurs évolutions temporelles au sein de la paroi artérielle.

3.2.3 Étiologie

L'HI est modulée par l'hémodynamique agissant sur plusieurs types de cellules de la paroi vasculaire. Comme décrit en section 3.2.2, la pathologie peut être exacerbée ou inhibée en fonction des conditions environnementales. Ce couplage entre la croissance tissulaire et l'hémodynamique est schématisé par une boucle de rétroaction en Figure 3.13 initiée par un traumatisme cellulaire. Par analogie avec la triade de Virchow de la thrombose, nous proposons une triade construite autour (a) de l'hémodynamique avec un temps caractéristique de l'ordre d'un cycle cardiaque, *i.e.* $\tau_f \sim 1$ seconde, (b) de la croissance tissulaire, disposant de plusieurs temps caractéristiques associés au pluralisme d'acteurs de l'HI — *i.e.* moléculaire $\tau_{\text{mol}} \sim$ secondes, cellulaire $\tau_{\text{cell}} \sim$ heures, tissulaire $\tau_{\text{tis}} \sim$ jours — et (c) du

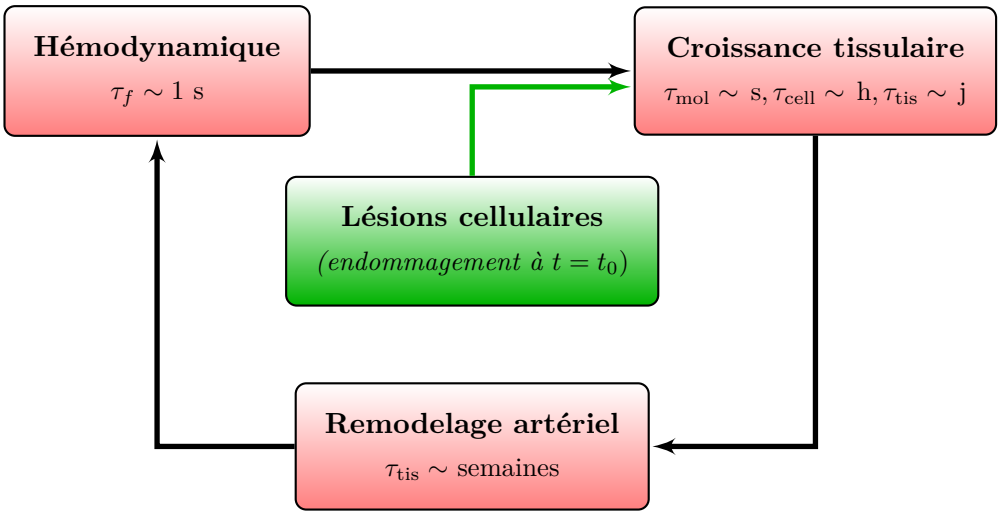


FIG. 3.13 : Triade de l'hyperplasie intimale entre l'hémodynamique, la croissance tissulaire et le remodelage artériel. Les relations de couplage de la triade sont représentées par des flèches.

remodelage artériel à l'échelle macroscopique avec un temps caractéristique $\tau_{\text{remod}} \sim$ semaines [107]. Cette description fait de l'HI une pathologie multifactorielle et multiéchelle.

Dans cette section, nous présentons les connaissances disponibles dans la littérature sur l'influence de l'hémodynamique sur l'HI. Celle-ci joue un rôle important dans le déclenchement et la régulation de l'HI. En effet, comme décrit par Dobrin *et al.* en 1989, cité par Davies [59], : *"... Results showed that intimal hyperplasia is best associated with low flow velocity, a factor correlated with low blood-artery shear stress... "*. Il est important de noter que la compréhension de l'influence des facteurs mécaniques activant ou inhibant le développement pathologique au niveau macroscopique a permis de fortement orienter les recherches au niveau cellulaire. Dans cet ordre, que l'on peut qualifier d'historique, nous présentons, premièrement l'influence du facteur hémodynamique au niveau macroscopique sous la forme d'une synthèse des études expérimentales, puis au niveau cellulaire avec une description de l'influence de l'hémodynamique sur les propriétés fonctionnelles des CEs.

3.2.3.1 Synthèse sur le concept d'une hémodynamique promotrice d'HI

La relation entre l'adaptation vasculaire et l'hémodynamique locale a été décrite depuis plus d'un siècle – notamment dans le cadre de pontage veineux par Carrel et Guthrie [34] – mais c'est dans les années 1980 que des preuves d'une relation entre le développement pathologique et l'hémodynamique ont été obtenues, d'abord sur l'athérosclérose. Nous citerons les travaux pionniers de Friedman et al. [83], Zarins et al. [286], qui ont corrélé quantitativement les localisations des plaques d'athérome et les zones de faible cisaillement, *e.g.* bifurcations, coudes, élargissements, zones de recirculation. Antérieurement à ces travaux, plusieurs théories coexistaient, notamment la théorie des fortes contraintes pariétales induisant les pathologies. Comme souligné par Peiffer et al. [195], cette théorie des fortes contraintes était : *"associée à l'hypothèse mécaniste intuitivement attrayante selon laquelle une contrainte de cisaillement élevée endommage l'endothélium"*, théorie également avancée dans la physiopathologie de l'endofibrose (voir section 3.1.2). Aujourd'hui, le concept selon lequel l'hémodynamique locale "perturbée" est un facteur clé du développement focal des lésions vasculaires — avec une corrélation inverse entre l'épaisseur lésionnaire et le taux de cisaillement pariétal — est largement accepté, bien que les preuves justifiant ce concept soient moins solides qu'on ne le suppose [195]. De plus, la théorie des fortes contraintes induisant la pathologie de Fry est aujourd'hui considérée comme

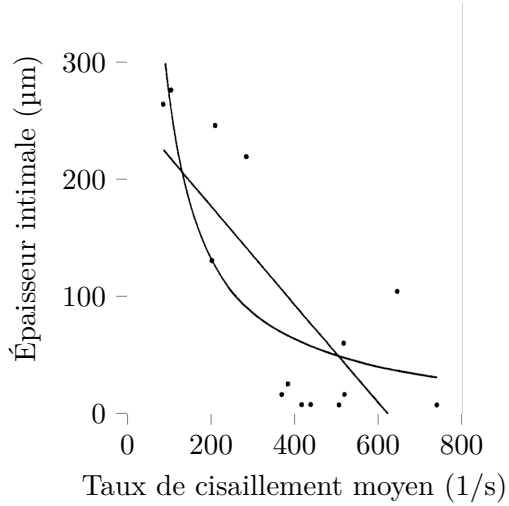


FIG. 3.14 : Épaisseur intimale en fonction du taux de cisaillement moyen dans l'artère coronaire humaine d'après Friedman et al. [84]. Deux régressions, linéaire et hyperbolique, sont également présentées par les auteurs.

hétérodoxe [195].

Dans cette section, nous présentons une revue de l'étude de l'influence de l'hémodynamique locale sur le développement de l'HI, qui découle une nouvelle fois des études réalisées autour de l'athérosclérose.

Rittgers et al. [211] sont les premiers, à notre connaissance, à étudier l'influence de l'hémodynamique sur le développement de l'HI dans le cadre d'une greffe veineuse chez le chien. Ils observent une faible corrélation proportionnellement inverse entre le taux de cisaillement hémodynamique apparent et le degré de prolifération intimal, avec la plus grande prolifération se produisant dans les régions avec les plus faibles taux de cisaillement.

Morinaga et al. [173] ont étudié l'influence de la variation de la contrainte pariétale hémodynamique (CPH) sur le développement de l'HI lors d'une greffe veineuse chez le chien. Ils obtiennent des résultats cohérents avec Rittgers et al. [211] et concluent que la CPH est le facteur hémodynamique pertinent à mettre en relation avec le degré de développement de l'HI.

Friedman et al. [83, 84] ont été les premiers à corréler expérimentalement la CPH et les zones intimales anormalement épaisses chez des sujets humains. L'article [84] avait pour première vocation l'investigation de l'influence de l'écoulement dans le cadre de l'athérosclérose. Cependant, il est pertinent de citer ses résultats dans le cadre de la compréhension de l'HI car les artères utilisées ne présentaient pas ou d'infimes traces de plaques d'athérome. Friedman et al. [84] ont observé une corrélation inverse entre l'épaississement de l'intima et le taux de cisaillement hémodynamique moyen au cours d'un cycle cardiaque. La Figure 3.14 présente les données de l'étude et les régressions linéaire et hyperbolique proposées. De plus, cette étude rapporte que l'épaississement de la média est moins sensible à l'hémodynamique.

Kohler et Jawien [133] ont analysé l'effet d'une altération de l'écoulement sanguin sur le modèle classique de blessure au cathéter à ballon de l'artère carotide du rat. Le développement de l'HI est suivi selon deux régimes d'écoulement à forts et faibles taux de cisaillement. Ils concluent que l'hémodynamique n'influence pas (a) l'activité plaquettaire, (b) l'évolution d'une lésion mature, (c) la sécrétion de MEC dans les tissus sous-jacents, et (d) la prolifération des CMLs même dans des zones proches de l'écoulement. D'après leurs résultats, l'hémodynamique influence principalement la dynamique des

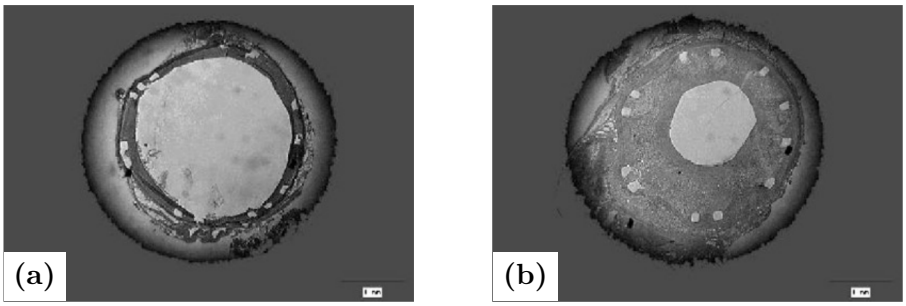


FIG. 3.15 : Hyperplasie intimale avec **(a)** et sans **(b)** stent à diviseur de flux d'après l'étude de Wentzel et al. [276].

CMLs, notamment lors de la migration. Ils suggèrent que cette modulation soit causée par un couplage entre la dynamique de production des FCs et le cisaillement hémodynamique.

Plusieurs études citées par Davies et Hagen [60] arrivent aux mêmes conclusions que Kohler et Jawien [133]. Il semblerait que l'hémodynamique n'influe pas l'évolution d'une lésion hyperplasique mature. Selon Davies et Hagen [60], il est envisageable que la prolifération des cellules d'une lésion jeune soit réversible alors que dans une lésion mature cette réversibilité n'a pas été mise en évidence. De plus, cette réversibilité serait en lien avec la quantité de MEC présente dans des lésions matures.

Un très grand nombre d'études ont confirmé par la suite l'existence de la relation inversement proportionnelle entre le développement de l'HI et la CPH dans diverses configurations et sur plusieurs espèces animales dont l'Homme. Nous proposons une liste non-exhaustive de ces études [67, 137, 113, 248, 163, 141, 135, 132, 22, 276, 99, 251].

À titre illustratif, nous présentons en Figure 3.15 l'influence d'un nouveau type de stent à diviseur de flux. L'objectif est d'augmenter le taux de cisaillement dans la région opérée grâce à un séparateur d'écoulement, tout en minimisant la perte de charge induite par le dispositif. Celui-ci augmente la contrainte de cisaillement de 100% dans la zone appareillée et réduit la formation de plaque hyperplasique de 50% (voir Figure 3.15).

Pour expliquer par des mécanismes cellulaires les raisons de cette corrélation, certaines études ont analysé la dynamique de la biochimie pariétale lors de diverses altérations hémodynamiques. Nous citerons notamment Sterpetti et al. [248] qui ont corrélé la production de PDGF et FGF avec le degré d'HI et les conditions hémodynamiques artérielles et veineuses, ou encore Mattsson et al. [163] qui ont mis en évidence une proportionnalité entre l'augmentation du taux de cisaillement, l'augmentation de l'enzyme NO synthase par les CEs et la régression d'HI.

Ces résultats bio-chimio-mécaniques placent l'hémodynamique, les propriétés fonctionnelles des CEs, la mécanotransduction et la biochimie pariétale – avec ses mécanismes paracrines et autocrines – au centre de la physiopathologie de l'HI. De plus, d'après cette corrélation, les géométries vasculaires, *e.g.* artère coudée, bifurcation, joueraient un rôle prépondérant dans le développement de l'HI jusqu'à induire des lésions asymétriques [276].

3.2.3.2 Modulation des mécanismes des CEs par l'hémodynamique

L'action de l'écoulement hémodynamique sur les CEs est aujourd'hui décrite et documentée, avec notamment des centaines de gènes identifiés comme régulés par la CPH [149]. La modulation de l'expression génique des CEs par l'hémodynamique est centrale dans les physiopathologies de nombreuses maladies vasculaires [62, 36]. Globalement, dans les régions de cisaillement laminaire élevé, les CEs ont un phénotype quiescent et anti-inflammatoire. En revanche, dans les zones de cisaillement "perturbé",

	Prolif.	Apop.	Migr.	Dédiff.	Diff.	Prod. Col.	Dégr. Col.	Relation CPH, Prod. FC CEs
NO	IP[4, 169, 201, 127]	P[201]	IP [127, 169]	–	–	IP[4, 281]	–	P[36, 5]
PDGF	P[176, 201, 17, 237, 221, 127]	–	P[201, 14, 221, 17]	P[171, 14, 17, 207, 127]	–	–	–	IP [200, 17, 36] vs P [104]
FGF	P[176, 237, 221, 127]	IP[17, 210]	P.[14, 171, 127]	P[221, 171]	–	P [207]	–	P [159] vs C [36]
Ag	P [14, 237, 127]	P [237] vs IP [127]	P [171]	P [14]	–	P [237, 171]	–	IP [41] vs C [36]
TGF	P[217, 221, 201, 207, 127]	IP[148] vs P [217, 240, 233]	P[171]	–	P [253]	P [217, 167, 237, 207, 127, 121]	P [105]	IP [201, 200] vs P [36]
TNF	P [208, 237]	P [255]	P [237, 207]	–	–	P [255] vs IP [143]	–	IP [36, 208]
MMP	–	–	–	P[14]	–	P[180, 14]	–	IP [156, 36]

Tab. 3.3 : Influence des facteurs de croissance (FCs) sur les propriétés fonctionnelles des CMLs et revue des types de relations entre la contrainte pariétale hémodynamique (CPH) et le taux de production des FCs en dernière colonne. Les résultats controversés sont également présentés avec l'abréviation "vs" lorsqu'ils ont été rencontrés. Les abréviations suivantes indiquent les types de relations entre un FC et une propriété fonctionnelle : "P" proportionnelle, et "IP" inversement proportionnelle. Les références utilisées sont rappelées à chaque hypothèse.

les CEs ont un phénotype activé et pro-inflammatoire [97]. On retrouve dans la littérature, l'expression *"dysfonctions endothéliales"* pour qualifier l'état d'activation des CEs propice à l'inflammation de l'intima et au développement pathologique [206, 35]. Plus précisément, on retiendra au sujet de l'hémodynamique :

- Elle influence la production des FCs sécrétés par les CEs. Cette influence a été quantitativement et qualitativement décrite pour le monoxyde d'azote [5], et uniquement qualitativement pour bien d'autres FCs [201, 108]. La variation de la CPH a été corrélée proportionnellement ou inversement proportionnellement avec la sécrétion de divers FCs libérés par les CEs. Nous présentons en Table 3.3 une synthèse de ces résultats pour les FCs considérés au chapitre 5 ;
- Elle module les propriétés fonctionnelles des CEs via la biochimie ou des mécanismes de mécanotransduction [62, 191, 149, 201]. Les écoulements à taux de cisaillement faible et/ou perturbé accentuent la prolifération des CEs et accélèrent la régénération de l'endothélium [191, 149, 97]. À l'inverse, les écoulements à fort taux de cisaillement réduisent le taux de prolifération des CEs [201]. Sur l'apoptose des CEs, les niveaux physiologiques de contrainte pariétale laminaire suppriment l'apoptose des CEs, ce qui participe au maintien de l'intégrité endothéliale en condition physiologique [191, 149]. La migration, centrale dans le processus de régénération de l'endothélium, est elle aussi modulée par l'hémodynamique. La migration des CEs est considérablement améliorée par la contrainte de cisaillement laminaire alors que les faibles taux de cisaillement ont moins d'effet sur la migration [149]. Enfin, des études *in vitro* ont montré que l'hémodynamique module la production et l'organisation des protéines de MEC [97] ;
- Elle modifie la propriété de perméabilité de l'endothélium. Il existe une relation inversement proportionnelle entre le taux de cisaillement et la perméabilité apparente de l'endothélium [89, 101, 50, 97]. Cette relation est à mettre en lien avec les modulations de prolifération/apoptose des CEs puisqu'au cours de la régénération de la monocouche les jonctions intercellulaires présentent des fuites [149]. Ce faisant, la perméabilité de l'endothélium augmente ;
- Elle module l'infiltration des cellules inflammatoires [36, 97]. L'écoulement "perturbé" induit l'expression de récepteur d'adhésion leucocytaire. Ces récepteurs d'adhésion participent au recrutement de leucocytes et monocytes qui modulent la réponse inflammatoire au sein de la paroi vasculaire [97].

L'évolution temporelle de l'activation endothéliale a été étudiée depuis peu et essentiellement en

condition *in vitro* [97]. En régime d'écoulement à cisaillement laminaire élevé, certains mécanismes intracellulaires des CEs sont activés et reviennent à leurs niveaux de référence en une à plusieurs heures. Ils présentent une dynamique transitoire [97]. En hémodynamique "perturbée", bon nombre de ces mécanismes cellulaires sont également stimulés et cette activation est maintenue au temps long [97].

Pour une synthèse complète du rôle des CEs dans l'HI et du couplage entre les propriétés fonctionnelles des CEs, la biochimie et l'hémodynamique, le lecteur est orienté vers les travaux de revues [62, 149, 206, 36, 97, 41, 201].

Boîte C : Hyperplasie intimale

L'hyperplasie intimale (HI) est une pathologie vasculaire responsable de la formation d'un épaississement de la couche intimale d'un vaisseau sanguin après une blessure causée par un geste chirurgicale, *e.g.* angioplastie, pose de stent. Cette pathologie oblitérante est la cause principale des échecs des procédures de revascularisation.

L'HI résulte d'une cascade de processus biologiques complexes induisant une croissance tissulaire associée à un remodelage artériel opérant sur plusieurs mois. Histologiquement, les lésions jeunes sont principalement cellulaire, puis au cours du temps, la lésion devient de plus en plus fibreuse et paucicellulaire. Les cellules majoritairement impliquées dans son développement sont les cellules musculaires lisses (CMLs) et les cellules endothéliales (CEs). Les phénotypes de ces cellules sont modulés par leur environnement chimio-mécanique. Ainsi, au cours du temps, divers phénotypes cellulaires sont exprimés et conduisent macroscopiquement à la formation d'une sténose.

La physiopathologique de l'HI est très documentée dans la littérature, grâce à une grande diversité de méthodologies utilisées (*in vitro*, *in vivo* et *in silico*). Les modèles animaux, depuis plus de quarante ans, ont permis de décrire une chronologie détaillée des multiples mécanismes multiéchelles et multifactoriels (voir Figure 3.9) permettant le développement de l'HI.

De multiples facteurs modulent le développement pathologique de l'HI comme l'hémodynamique, la biochimie pariétale ou encore la réponse immunitaire et cicatricielle. Cette pathologie résulte de couplages complexes entre ces facteurs à de multiples échelles dont beaucoup de phénomènes et couplages restent à comprendre.

Chapitre 4

Méthodes

Table des matières

4.1 Modélisation de l'hémodynamique 64
4.1.1 Hémodynamique newtonienne 65
4.1.2 Hémodynamique non-newtonienne 66
4.1.3 Modèles des fluides newtoniens généralisés 68
4.1.4 Constantes des modèles de fluides newtoniens généralisés 69
4.1.5 Contrainte pariétale hémodynamique 70
4.1.6 Solutions analytiques de l'hémodynamique 70
4.2 Simulation numérique de l'hémodynamique 74
4.2.1 Méthode des volumes finis (MVF) 74
4.2.2 Résolution des équations de Navier–Stokes incompressibles par la MVF 77
4.2.3 Algorithmes de résolution des équations de Navier–Stokes incompressible . . . 78
4.2.4 Développement spécifique dans `OpenFOAM` et tests de validation 80
4.3 Intégration temporelle par les méthodes de Runge–Kutta 83
4.3.1 Formulation générale 83
4.3.2 Adaptation du pas de temps et construction d'une paire RK$p(q)$ 83
4.3.3 Extension continue des formules de RK 85
4.3.4 Localisation d'évènements 86
4.3.5 Cas des équations différentielles retardées (EDRs) 87

Ce chapitre présente les méthodes théoriques et numériques utilisées pour modéliser le développement d'une pathologie vasculaire. En section 4.1, nous développons une modélisation de l'hémodynamique via l'écriture des équations standards de la mécanique des fluides. Ensuite, en section 4.2 nous présentons la méthode des volumes finis appliquée à la résolution des équations de l'hémodynamique. Enfin, en section 4.3 nous présentons la méthode d'intégration temporelle de Runge–Kutta utilisée pour la résolution du système d'équations (5.2.17) modélisant le développement pathologique de l'endofibrose/hyperplasie intimale.

4.1 Modélisation de l'hémodynamique

Dans ce travail, l'hypothèse de milieu continu sera toujours supposée valide car l'échelle caractéristique spatiale de l'écoulement dans les gros vaisseaux sanguins, *i.e.* le diamètre du lumen $D \sim$

mm, est bien supérieur à la dimension caractéristique d'un globule rouge, le principal élément figuré du sang, *i.e.* le diamètre d'un globule rouge D_{GR} est de l'ordre du micromètre. Ainsi, en vertu de cette séparation d'échelles ($D_{\mathrm{GR}} \ll D$) le sang est vu comme un milieu continu et non comme une suspension d'éléments figurés dans une solution aqueuse, le plasma.

Les équations qui régissent la dynamique du sang, supposé être un fluide incompressible ayant une masse volumique constante, *i.e.* $\rho(\boldsymbol{x}, t) = \rho$, s'écrivent comme

$$\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla} \cdot (\boldsymbol{u} \otimes \boldsymbol{u}) = -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla} p + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{f}_v \,, \tag{4.1.1a}$$

$$0 = \boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u} \,. \tag{4.1.1b}$$

avec $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{x}, t)$ le vecteur vitesse, ρ la masse volumique constante, p la pression et $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}$ le tenseur des contraintes visqueuses. L'équation (4.1.1a) décrit la conservation de la quantité de mouvement $\rho\boldsymbol{u}$ et l'équation (4.1.1b) traduit la conservation de la masse dans un écoulement incompressible, aussi appelée équation de continuité. Des rappels sur les bases de la formulation milieu continu, de cinématique et de dynamique des fluides sont présentés en Annexe A.

Nous introduirons la modélisation du tenseur des contraintes visqueuses $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}$, d'abord avec une modélisation newtonienne en section 4.1.1, puis dans le cadre plus général des fluides newtoniens généralisés (FNG) en section 4.1.2.

4.1.1 Hémodynamique newtonienne

Pour un fluide newtonien, le tenseur $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}$ s'exprime sous la forme d'une relation linéaire du tenseur des taux de déformation $\boldsymbol{D}$ selon

$$\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} = 2\mu\boldsymbol{D} = \mu\left(\boldsymbol{\nabla}\boldsymbol{u} + (\boldsymbol{\nabla}\boldsymbol{u})^T\right) \,, \tag{4.1.2}$$

avec μ une constante positive appelée viscosité dynamique. Dans la suite de ce manuscrit, nous utilisons la notation $\dot{\boldsymbol{\gamma}} = 2\boldsymbol{D}$. Avec cette modélisation, la dynamique d'un fluide newtonien incompressible est régie par les équations de Navier–Stokes incompressibles

$$\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla} \cdot (\boldsymbol{u} \otimes \boldsymbol{u}) = -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla} p + \nu\boldsymbol{\nabla} \cdot \dot{\boldsymbol{\gamma}} + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{f}_v \equiv -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla} p + \nu\boldsymbol{\Delta}\boldsymbol{u} + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{f}_v \,, \tag{4.1.3a}$$

$$0 = \boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u} \,. \tag{4.1.3b}$$

avec $\nu = \mu/\rho$ la viscosité cinématique. Dans la littérature, de nombreux auteurs s'accordent pour décrire le sang comme fluide newtonien dans le cœur et les grosses artères. En effet, dans ces zones et en considérant le champ moyen, le taux de cisaillement est élevé. Cette hypothèse selon laquelle le sang est un fluide newtonien sera discutée au Chapitre 6 en terme d'incidence sur le développement pathologique prédit par notre modèle multiéchelle d'HI. Le modèle newtonien est considéré valable dans les gammes de taux de cisaillement suivant : supérieur à $\dot{\gamma} > 100$ s^{-1} selon Luo et Kuang [154] ou encore selon Yilmaz et Gundogdu [284] pour $\dot{\gamma} \in [100, 300]$ s^{-1}.

Les équations (4.1.3) peuvent être écrites sous une forme adimensionnelle. En considérant les grandeurs caractéristiques d'un écoulement : $\bar{U}$ une vitesse moyenne, T un temps caractéristique – *e.g.* la période d'un cycle cardiaque – et D une longueur caractéristique, *e.g.* le diamètre artériel. Les variables adimensionnées s'écrivent comme

$$x^\dagger = \frac{x}{D},\ y^\dagger = \frac{y}{D},\ z^\dagger = \frac{z}{D},\ p^\dagger = \frac{p}{\rho\bar{U}^2},$$
$$u_x^\dagger = \frac{u_x}{\bar{U}},\ u_y^\dagger = \frac{u_y}{\bar{U}},\ u_z^\dagger = \frac{u_z}{\bar{U}},\ t^\dagger = t\Omega.$$

avec $\Omega = 2\pi/T$ la pulsation fondamentale de l'écoulement. Les équations de Navier–Stokes adimensionnées s'écrivent sous la forme

$$\frac{4\mathrm{Wo}^2}{\mathrm{Re}}\frac{\partial \boldsymbol{u}^\dagger}{\partial t^\dagger} + \boldsymbol{\nabla}\cdot(\boldsymbol{u}^\dagger \otimes \boldsymbol{u}^\dagger) = -\boldsymbol{\nabla} p^\dagger + \frac{1}{\mathrm{Re}}\boldsymbol{\Delta}\boldsymbol{u}^\dagger\,, \tag{4.1.4a}$$

$$0 = \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u}^\dagger\,. \tag{4.1.4b}$$

Les nombres de Reynolds (Re) et de Womersley (Wo) apparaissant dans (4.1.4) sont définis comme

$$\mathrm{Re} = \frac{D\bar{U}}{\nu}, \quad \mathrm{Wo} = \frac{D}{2}\sqrt{\frac{\Omega}{\nu}}\,. \tag{4.1.5}$$

Le nombre de Reynolds, le rapport des forces d'inertie sur les forces visqueuses, est caractéristique de la dynamique de l'écoulement moyen, lié à $\bar{U}$ une vitesse caractéristique souvent moyennée sur la période de l'écoulement. Le nombre de Womersley est lié au caractère instationnaire de l'écoulement puisqu'il est défini par rapport au premier mode instationnaire via la pulsation fondamentale Ω. Suivant les valeurs de ces deux nombres sans dimension, les écoulements auront des régimes bien différents [144], *e.g.* laminaire, turbulent, stationnaire, instationnaire. Le nombre de Reynolds peut aussi être défini comme le rapport du temps caractéristique de diffusion (D^2/ν) sur le temps caractéristique de convection $D/\bar{U}$. Pour des écoulements en conduite droite, le régime est laminaire dans un écoulement développé si $Re < 2300$ et à l'inverse, le régime est turbulent si $Re > 4000$. Entre ces deux valeurs de Reynolds, le régime est transitoire [164]. Le nombre de Womersley est le rapport du rayon de la conduite sur l'épaisseur de la couche limite $\delta = \sqrt{\nu/\Omega}$. Si $\mathrm{Wo} \gg 1$, l'écoulement sera fortement instationnaire avec une fine couche limite. En revanche, si $\mathrm{Wo} \ll 1$, l'écoulement sera stationnaire et l'épaisseur de la couche limite sera de l'ordre du rayon de la conduite.

4.1.2 Hémodynamique non-newtonienne

Par opposition au fluide newtonien vérifiant la relation linéaire (4.1.2), les fluides complexes n'obéissant pas à cette loi de comportement sont appelés fluides non-newtoniens et exhibent une relation non-linéaire reliant les tenseurs $\boldsymbol{D}$ et $\boldsymbol{\tau}_\mathrm{v}$. Comme détaillé en section 2.3, le sang a un comportement dépendant du taux de cisaillement, *e.g.* rhéofluidifiant (voir Figure 2.6 et 2.7). Ce comportement n'est pas modélisé par les équations de Navier-Stokes d'un fluide newtonien (4.1.3). Pour décrire une loi de comportement d'un fluide non-newtonien, il convient de proposer une relation de type (4.1.2) pour laquelle la viscosité dynamique du fluide soit dépendante du tenseur des taux de déformation $\boldsymbol{D}$.

L'équation constitutive la plus générale pour un fluide visqueux incompressible est

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\boldsymbol{I} + \boldsymbol{\tau}_\mathrm{v}(\boldsymbol{D})\,. \tag{4.1.6}$$

L'état de contrainte $\boldsymbol{\sigma}$ dépend explicitement de la pression p et du tenseur des contraintes visqueuses $\boldsymbol{\tau}_\mathrm{v}$, lui-même dans une dépendance non-linéaire avec le tenseur des taux de déformation $\boldsymbol{D}$ [212]. Il est nécessaire d'introduire les invariants de $\boldsymbol{D}$ pour définir la dépendance de la viscosité et obtenir une écriture plus générale de $\boldsymbol{\tau}_\mathrm{v}$. D'après Galdi et al. [87], pour un tenseur symétrique d'ordre 2, $\boldsymbol{D}$, les invariants de Cayley–Hamilton sont définis par

$$I_1^{\boldsymbol{D}} = \mathrm{Tr}(\boldsymbol{D}), \quad I_2^{\boldsymbol{D}} = \frac{1}{2}\left[(\mathrm{Tr}(\boldsymbol{D}))^2 - \mathrm{Tr}(\boldsymbol{D}^2)\right], \quad I_3^{\boldsymbol{D}} = \mathrm{Det}(\boldsymbol{D})\,, \tag{4.1.7}$$

avec $\mathrm{Tr}(\boldsymbol{D})$ la trace de $\boldsymbol{D}$ et $\mathrm{Det}(\boldsymbol{D})$ le déterminant de $\boldsymbol{D}$. L'hypothèse de fluide incompressible implique que l'écoulement est incompressible, ainsi $\boldsymbol{I_D} = \mathrm{Tr}(\boldsymbol{D}) = \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u} = 0$. L'écriture générale d'un

tenseur symétrique isotrope en un polynôme quadratique dont les coefficients sont les invariants (4.1.7) donne d'après [87] la relation

$$\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} = \phi_0(I_2^{\boldsymbol{D}}, I_3^{\boldsymbol{D}})\boldsymbol{I} + 2\phi_1(I_2^{\boldsymbol{D}}, I_3^{\boldsymbol{D}})\boldsymbol{D} + 4\phi_2(I_2^{\boldsymbol{D}}, I_3^{\boldsymbol{D}})\boldsymbol{D}^2 \,, \tag{4.1.8}$$

avec ϕ_i, $i = 0, 1, 2$ des coefficients polynomiaux dépendants des invariants de $\boldsymbol{D}$. De la décomposition polynomiale de $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}$, il découle l'équation constitutive du tenseur des contraintes de Cauchy

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\boldsymbol{I} + 2\phi_1(I_2^{\boldsymbol{D}}, I_3^{\boldsymbol{D}})\boldsymbol{D} + 4\phi_2(I_2^{\boldsymbol{D}}, I_3^{\boldsymbol{D}})\boldsymbol{D}^2 \,, \tag{4.1.9}$$

en absorbant ϕ_0 dans le terme de pression p qui a un rôle de multiplicateur de Lagrange résultant de la contrainte d'incompressibilité du fluide [87]. Un fluide vérifiant la loi de comportement (4.1.9) est appelé fluide de Reiner–Rivlin [212]. D'après les observations de Robertson et al. [212] : *"The behaviour of Rener-Rivlin fluids with non-zero values of ϕ_2 in simple shear does not match experimental results on real fluids."* et *"... the dependence on the value of $I_3^{\boldsymbol{D}}$ is often considered negligible."*. L'équation (4.1.9) peut ainsi être simplifiée. On peut supposer que ϕ_1 est indépendant de l'invariant $I_3^{\boldsymbol{D}}$ et que $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}$ ne dépend pas de ϕ_2, *i.e.* nous nous limitons à un fluide de premier ordre. Ainsi, la loi de comportement réduite d'un fluide de Reiner–Rivlin s'écrit au premier ordre

$$\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} = 2\phi_1(I_2^{\boldsymbol{D}})\boldsymbol{D} \,. \tag{4.1.10}$$

Pour un fluide incompressible, l'invariant $I_2^{\boldsymbol{D}}$ n'est pas défini positif puisque $\mathrm{Tr}(\boldsymbol{D}) = 0$. D'après Robertson et al. [212], il est d'usage d'introduire une mesure scalaire positive de $I_2^{\boldsymbol{D}}$, le taux de cisaillement

$$\dot{\gamma} = \sqrt{-4I_2^{\boldsymbol{D}}} = \sqrt{2\,\mathrm{Tr}(\boldsymbol{D}^2)} = \sqrt{\frac{1}{2}\mathrm{Tr}(\dot{\boldsymbol{\gamma}}^2)} \,. \tag{4.1.11}$$

Finalement, la loi de comportement d'un fluide de Reiner-Rivlin réduit, autrement appelé fluide newtonien généralisé [212] (FNG), s'écrit comme

$$\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} = \mu_{\mathrm{eff}}(\dot{\gamma})\dot{\boldsymbol{\gamma}} \,. \tag{4.1.12}$$

avec μ_{eff} la viscosité dynamique effective du fluide dépendante du taux de cisaillement $\dot{\gamma}$, une mesure scalaire de la déformation appliquée au fluide. Ainsi, pour ce genre de fluide, la viscosité dynamique n'est plus constante mais elle est une fonction algébrique du champ de déformation, plus précisément d'un champ scalaire $\dot{\gamma}$.

Finalement, pour un fluide newtonien généralisé, la décomposition du tenseur des contraintes de Cauchy s'écrit comme

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\boldsymbol{I} + \mu_{\mathrm{eff}}(\dot{\gamma})\dot{\boldsymbol{\gamma}} \,. \tag{4.1.13}$$

Les équations de Navier–Stokes pour un fluide newtonien généralisé et incompressible s'écrivent finalement

$$\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla}\cdot(\boldsymbol{u}\otimes\boldsymbol{u}) = -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla}p + \boldsymbol{\nabla}\cdot(\nu_{\mathrm{eff}}(\dot{\gamma})\dot{\boldsymbol{\gamma}}) + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{f}_v \,, \tag{4.1.14a}$$

$$0 = \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u} \,. \tag{4.1.14b}$$

Les modèles FNG explicitant $\mu_{\mathrm{eff}}(\dot{\gamma})$ dans le cadre de l'hémorhéologie sont énoncés ci-après. Par abus de notation, dans la suite du manuscrit les notations a_{eff} sont remplacées par a pour un quelconque scalaire a.

4.1.3 Modèles des fluides newtoniens généralisés

Dans cette section, nous introduisons les modèles FNGs couramment utilisés en hémorhéologie. De plus, tous les modèles FNGs considérés ci-après disposent d'une solution analytique en écoulement stationnaire pleinement développé, appelé écoulement de Poiseuille. Ces solutions seront développées en section 4.1.6.1 et elles seront utilisées au Chapitre 6.

4.1.3.1 Modèle de Casson

Ce modèle de fluide à seuil est très utilisé dans la littérature pour modéliser le comportement rhéologique du sang, en prenant en compte son caractère rhéofluidifiant [87]. Il a été proposé en 1958 par N. Casson pour modéliser l'écoulement des suspensions pigmentaires-huiles du type encre d'imprimerie. Un an après, ce modèle a été appliqué pour décrire la rhéologie du sang [164, 87]. Sa viscosité dynamique effective est définie par

$$\mu = \left(\sqrt{\tau_0/\dot{\gamma}} + \sqrt{\mu_\infty}\right)^2 = \mu_\infty + \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + 2\sqrt{\frac{\mu_\infty \tau_0}{\dot{\gamma}}} \quad \text{quand} \quad \tau \geq \tau_0\,, \tag{4.1.15a}$$

$$\mu = \infty \quad \text{quand} \quad \tau < \tau_0\,, \tag{4.1.15b}$$

avec τ_0 la contrainte seuil et μ_∞ la viscosité minimale limite lorsque $\dot{\gamma} \to \infty$. Le modèle de Casson se réduit à un modèle newtonien lorsque $\tau_0 = 0$ et il a l'inconvénient d'avoir une viscosité dynamique non-bornée lorsque $\dot{\gamma}$ tend vers zéro, *i.e.* $\lim_{\dot{\gamma}\to 0} \mu = \infty$.

4.1.3.2 Modèle de Quemada

Ce modèle semi-phénoménologique décrit une loi de comportement adaptée aux systèmes dispersés concentrés comme le sang. Le modèle de Quemada peut être vu comme une généralisation du modèle de Casson (voir le formalisme proposé par Popel et Enden [198]). La viscosité dynamique du modèle de Quemada ne tend pas vers zéro lorsque le taux de cisaillement tend vers zéro et celle-ci dépend explicitement du taux d'hématocrite sanguin. Selon Quemada [202], la viscosité dynamique effective fonction du taux de cisaillement s'écrit

$$\mu(\dot{\gamma}) = \mu_F \left(1 - \frac{1}{2}\frac{k_0 + k_\infty \sqrt{\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_c}}}{1 + \sqrt{\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_c}}}\phi\right)^{-2}. \tag{4.1.16}$$

μ_F, ϕ et $\dot{\gamma}_c$ sont respectivement la viscosité dynamique du fluide en suspension, le taux d'hématocrite et le taux de cisaillement critique. La viscosité limite lorsque $\dot{\gamma} \to 0$ a pour valeur finie, *i.e.* $\mu_\infty^Q = \mu_F / \left(1 - \frac{1}{2}k_\infty \phi\right)$ à la différence du modèle de Casson.

4.1.3.3 Modèle de Walburn–Scheck

Le modèle empirique de Walburn–Scheck prend en compte explicitement l'influence du taux d'hématocrite, du taux de cisaillement et de diverses protéines présentes dans le sang. Ce modèle est une extension de la loi rhéologique en puissance standard (loi d'Ostwald–de Waele)

$$\mu = K(\dot{\gamma})^{n-1}\,, \tag{4.1.17}$$

avec K une constante définie positive de dimension $\mathrm{Pas^n}$ et n un exposant sans dimension supérieur à l'unité pour modéliser la rhéofluidité du sang, *i.e.* $n - 1 < 0$. Trois variantes ont été proposées

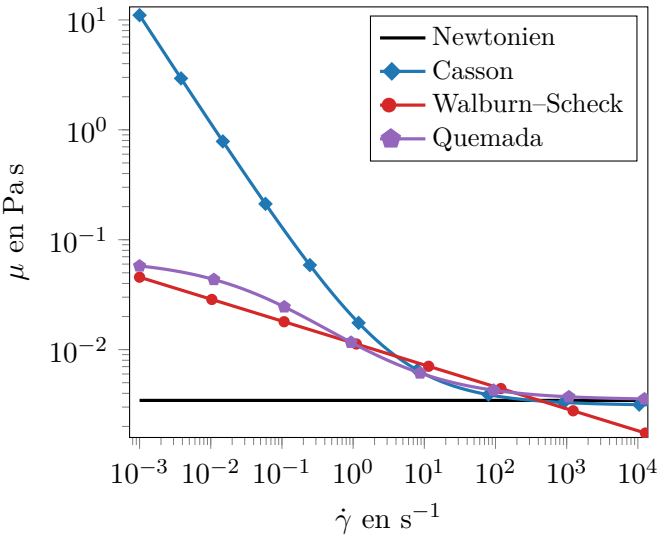


FIG. 4.1 : Comparaison des viscosités dynamiques effectives, en échelle log-log, des modèles FNGs de Casson, Walburn–Scheck et Quemada et du modèle newtonien pour $\dot{\gamma} \in [1 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{4}]$. Il est à noter que la viscosité du modèle de Casson tend plus vite vers l'infini que celle du modèle de Walburn–Scheck.

par Walburn et Schneck [271] avec respectivement un, deux et trois paramètres. Dans cette étude le modèle W–B à 3 variables est utilisé, *i.e.* le taux d'hématocrite Ht, la concentration totale de protéines exceptée l'albumine TPMA et le taux de cisaillement $\dot{\gamma}$. Les constantes de W–S à trois variables se calculent comme

$$K = D_1 \exp(D_2 Ht) \exp(D_4 \frac{\text{TPMA}}{Ht^2}) \,, \tag{4.1.18}$$

$$n = 1 - D_3 Ht \,, \tag{4.1.19}$$

avec D_1, D_2, D_3, D_4 quatre constantes visibles en Table 4.1. Dans ce modèle, les variables ($\dot{\gamma}$, Ht, TMPA) sont supposées indépendantes. En réalité, le sang dans le système cardiovasculaire est en constante évolution selon la composition chimique, le taux de cisaillement et les interactions en son sein y sont nombreux et complexes. Ces complexités tendent à invalider l'hypothèse de l'indépendance des variables. Cependant, pour une première approximation, l'hypothèse d'indépendance des variables $\dot{\gamma}$, TPMA et Ht reste raisonnable d'après les auteurs [271].

Comme pour le modèle de Casson, les problèmes associés aux viscosités asymptotiques existent, *i.e.* $\mu_{\dot{\gamma}\to\infty} = 0$ et $\mu_{\dot{\gamma}\to 0} = \infty$. Ces résultats non-physiques empêchent d'utiliser cette loi de puissance sur une large gamme de $\dot{\gamma}$.

4.1.4 Constantes des modèles de fluides newtoniens généralisés

Les constantes des modèles introduits ci-dessus sont résumées en Table 4.1. Ces constantes ont été considérées en tant que telles dans ces travaux de thèse, aucun test de sensibilité des résultats par rapport à celles-ci ne sera réalisé. Les constantes proviennent de diverses sources et ont été retenues car la température est identique pour tous les modèles, *i.e.* $T = 37°\text{C}$. Dans le modèle de Casson qui est indépendant de Ht, les constantes ont été obtenues avec un taux d'hématocrite physiologique de $Ht = 45\%$.

Les constantes des modèles rhéologiques FNGs ont été déterminées grâce à des régressions non-linéaires par rapport à des expérimentations rhéométriques en condition stationnaire (voir Figure 2.6

Modèle	Constantes	Référence(s)	Domaine(s) validité(s)
Newton	$\mu = 3.45 \times 10^{-3}$ Pa s, $\rho = 1.056 \times 10^{3}$ kg m^{-3}	[87]	$\dot{\gamma} \in [100, 300]\,\mathrm{s}^{-1}$ [284]
Casson	$\mu_\infty = 3.1$ mPa s, $\tau_0 = 10.86$ mPa	[212]	N.C.
Quemada	$\mu_F = 1.2 \times 10^{-3}$ Pa s, $k_\infty = 2.07$, $k_0 = 4.33$, $\phi = 0.45$, $\dot{\gamma}_c = 1.88$ s^{-1}	[202]	$\dot{\gamma} \in [0.1, 230]\,\mathrm{s}^{-1}$ [202]
Walburn–Scheck	$D_1 = 7.97 \times 10^{-4}Pas^{\mathrm{n}}$, $D_2 = 6.08 \times 10^{-2}$, $D_3 = 4.99 \times 10^{-3}$ $D_4 = 14.585$ L g^{-1}, TPMA $= 25.9$ g L^{-1}	[271, 122]	$\dot{\gamma} \in [23.28, 232.80]\,\mathrm{s}^{-1}$ [271] $Ht \in [35, 50]\,\%$ [271]

TAB. 4.1 : Constantes des modèles FNGs à $T = 37°$C et à $Ht = 45\%$. Abréviation : N.C. non communiqué.

et sa référence [87]). Pour déterminer chaque point de la courbe $\mu(\dot{\gamma})$, un cisaillement constant est appliqué dans un appareil rhéométrique jusqu'à atteindre une viscosité d'équilibre. La durée d'application du cisaillement est de quelques minutes à faible taux de cisaillement et de quelques dizaines de secondes à haut taux de cisaillement. Or, le temps caractéristique de formation des agrégats de GRs (demi-temps d'agrégation des globules rouges 3-5 s [87]) est bien inférieur aux temps d'attentes lors des expérimentations [87, 212, 242]. Il convient de souligner que les courbes expérimentales obtenues en condition stationnaire ne représentent pas exactement la rhéologie du sang dans le système cardiovasculaire en régime d'écoulement pulsé. En effet, il est prouvé que le mécanisme d'agrégation amplifie l'effet rhéofluidiant du sang (voir Figure 2.7, différence entre les solutions NA et NP). Ainsi, les modèles rhéologiques comme proposés ne représentent pas le comportement rhéologique réel du sang en régime d'écoulement pulsé. Aux faibles taux de cisaillement en écoulement instationnaire, les modèles FNGs, définis par des constantes obtenues en condition stationnaire, surestiment l'aspect rhéofluidifiant du sang car, dans la condition expérimentale de mesure, les globules rouges sont déjà organisés en rouleaux. Pour une synthèse critique des méthodes de mesure pour l'obtention des paramètres des modèles de rhéologies sanguines, le lecteur est orienté vers Sousa et al. [242].

Les lois de comportement $\mu(\dot{\gamma})$ des quatre modèles hémorhéologiques FNGs sont tracées en Figure 4.1.

4.1.5 Contrainte pariétale hémodynamique

Le vecteur de contrainte pariétale hémodynamique (CPH), ou *wall shear stress* (WSS) en anglais, $\boldsymbol{\tau}_p$ et sa norme sont définis comme

$$\boldsymbol{\tau}_p = \left[\mu(\dot{\gamma})\left(\boldsymbol{\nabla u} + \boldsymbol{\nabla u}^{\boldsymbol{T}}\right)\right] \cdot \boldsymbol{n} \quad \text{en } \Gamma_{\mathrm{e}}\,, \tag{4.1.20a}$$

$$\tau_p = |\boldsymbol{\tau}_p| \quad \text{en } \Gamma_{\mathrm{e}}\,, \tag{4.1.20b}$$

avec $\boldsymbol{n}$ le vecteur normal à la surface endothéliale Γ_{e}. La valeur scalaire τ_p représente la contrainte de friction exercée par le fluide dans le plan tangent à la surface pariétale qui est tapissée de cellules endothéliales.

4.1.6 Solutions analytiques de l'hémodynamique

Des solutions analytiques des équations (4.1.1) existent dans des géométries simples, *e.g.* conduite cylindrique axisymétrique, deux plaques planes infinies, et pour des hypothèses simplificatrices. Nous développerons dans cette section les solutions analytiques disponibles, dans une conduite cylindrique

axisymétrique, des écoulements laminaires stationnaire en section 4.1.6.1 et instationnaire en section 4.1.6.2.

4.1.6.1 Écoulement stationnaire

En considérant l'écoulement laminaire stationnaire dans un conduit cylindrique rigide axisymétrique d'un fluide incompressible newtonien ou FNG, nous présentons les solutions analytiques disponibles dans la littérature ci-après.

Généralement, un écoulement vérifiant les hypothèses énoncées ci-dessus est dit de Poiseuille en l'honneur de Jean-Léonard-Marie Poiseuille, qui a établi en 1844 la loi de l'écoulement laminaire des fluides visqueux en conduite cylindrique [197]. Dans cette étude, J. L. M. Poiseuille établit la relation linéaire entre le débit volumique Q_v et l'opposé du gradient de pression G en puissance quatrième du rayon luminal de la conduite R_l

$$Q_v = G\frac{\pi R_\mathrm{l}^4}{8\mu}\,, \tag{4.1.21}$$

avec $G = -\left[p(L) - p(0)\right]/L$ avec $p(L)$ et $p(0)$ respectivement les pressions en entrée et en sortie de conduite. Historiquement, il faut rappeler que cette loi a été obtenue indépendamment de J. L. M. Poiseuille, un an auparavant par le physicien allemand G. Hagen. On retrouve souvent dans la littérature la dénomination d'écoulement de Poiseuille–Hagen pour faire référence à cette solution d'écoulement.

Avant d'écrire les solutions analytiques pour les modèles hémorhéologiques introduits dans cette partie, nous rappelons que la norme de la CPH dans un écoulement de Poiseuille cylindrique pour tout fluide se calcule par la relation

$$\tau_p = R_\mathrm{l} G/2\,. \tag{4.1.22}$$

Cette relation générique permet, après le calcul du couple (Q_v, G), l'évaluation de la CPH pour tous les types de fluides considérés.

Les solutions analytiques de l'écoulement de Poiseuille utilisé dans ce manuscrit sont, en utilisant la notation $\xi = r/R_\mathrm{l}$:

- Pour un fluide newtonien, le profil de vitesse est donné par la formule [164, chap.4]

$$u_z(\xi) = U_{\max}^N\left(1 - \xi^2\right)\,, \tag{4.1.23}$$

  avec $U_{\max}^N = R_\mathrm{l}^2 G/(4\mu)$ la vitesse maximale au centre. La relation entre G et la Q_v s'écrit

$$G = \frac{8\mu Q_v}{\pi R_\mathrm{l}^4}\,. \tag{4.1.24}$$

- Pour un fluide de Walburn–Scheck, et plus généralement pour un fluide d'Ostwald–de Waele, le profil de vitesse est donné par la formule [164, chap.5]

$$u_z(\xi) = U_{\max}^{WS}\left(1 - \xi^{1+1/n}\right)\,, \tag{4.1.25}$$

  avec $U_{\max}^{WS} = \left[G/(2K)\right]^{1/n}\left(n/(n+1)\right) R_\mathrm{l}^{1+1/n}$ la vitesse maximale au centre. La relation entre G et la Q_v s'écrit

$$G = 2K\left(\frac{3n+1}{\pi n}\frac{Q_v}{R_\mathrm{l}^{3+1/n}}\right)^n\,. \tag{4.1.26}$$

- Pour un fluide de Casson, le profil de vitesse est donné par la formule [164, chap.5]

$$u_z(\xi) = \begin{cases} U^C_{\max}\left(1-\xi^2-\frac{8}{3}\sqrt{r_p}\frac{\sqrt{R_\text{l}}-\xi\sqrt{r}}{R_\text{l}}+2r_p\frac{1-\xi}{R_\text{l}}\right), & \text{si} \quad r\in[r_p,R_\text{l}]\,, \\ u_p\,, & \text{si} \quad r\in[0,r_p]\,, \end{cases} \tag{4.1.27}$$

avec $U^C_{\max}=\frac{R_\text{l}^2 G}{4\mu_\infty}$ la vitesse maximale, $r_p=(2\tau_0/G)$ le rayon de la zone centrale ayant une vitesse constante (appelé *"plug flow region"* [164]) et

$$u_p = U^C_{\max}(1-\frac{2r_p}{R_\text{l}}-\frac{8}{3}\frac{\sqrt{r_pR_\text{l}}}{R_\text{l}}-\frac{r_p^2}{3R^2})\,,$$

la vitesse de la *"plug flow region"*. La relation entre Q_v et G s'écrit

$$Q=\frac{\pi G R_\text{l}^4}{8\mu_\infty}\left(1-\frac{16}{7}\left(\frac{2\tau_0}{R_\text{l}G}\right)^5+\frac{4}{3}\left(\frac{2\tau_0}{R_\text{l}G}\right)-\frac{1}{21}\left(\frac{2\tau_0}{R_\text{l}G}\right)^4\right)\,. \tag{4.1.28}$$

À l'inverse des relations (4.1.24) et (4.1.26), la relation (4.1.28) est implicite, *i.e.* il n'est pas possible analytiquement d'exprimer G en fonction du Q_v. Pour déterminer le gradient de pression G associé à un écoulement de débit volumique fixé Q_v d'un écoulement de Poiseuille–Casson, il faut résoudre numériquement l'équation (4.1.28) et chercher le zéro de l'équation

$$0=Q-\frac{\pi G R_\text{l}^4}{8\mu_\infty}\left(1-\frac{16}{7}\left(\frac{2\tau_0}{R_\text{l}G}\right)^5+\frac{4}{3}\left(\frac{2\tau_0}{R_\text{l}G}\right)-\frac{1}{21}\left(\frac{2\tau_0}{R_\text{l}G}\right)^4\right)\,.$$

- Pour un fluide de Quemada, Popel et Enden [198] ont obtenu une solution analytique en écoulement de Poiseuille. Au regard de la complexité du profil de vitesse obtenu par les auteurs, nous renvoyons le lecteur vers l'équation du profil de vitesse donné par l'équation (12) p. 423 424 [198]. La relation Q_v, G pour un fluide de Quemada est visible à l'équation (14) p. 424 [198]. Comme pour la relation (Q_v, G) de Casson (4.1.28), il n'est pas possible de résoudre analytiquement celle pour un fluide de Quemada et il faudra passer par une résolution numérique pour déterminer le gradient de pression d'un écoulement de Poiseuille–Quemada à débit volumique donné.

La Figure 4.2 compare les profils de vitesses des écoulements de Poiseuille de Newton, Casson, Quemada et de Walburn–Scheck au débit volumique $Q_v = 6.1582\times10^{-6}$ m^3 s^{-1} et pour une conduite de rayon $R_\text{l}=4$ mm, équivalent à un nombre de Reynolds de Re $=300$. Ce nombre de Reynolds est basé sur le débit volumique, le rayon de la conduite et la viscosité cinématique du sang en modèle de Newton selon $\text{Re}=2Q_v/(\pi R\nu_\text{Newton})$. Dans ces conditions d'écoulement, la Table 6.3 présente les valeurs de CPHs et de G associées à ces quatre modèles de fluide. Nous pouvons remarquer que les écoulements FNGs ont tous un couple (τ_p,G) supérieur à celui d'un fluide newtonien.

4.1.6.2 Écoulement pulsé

En conservant les hypothèses de la section 4.1.6.1 d'un fluide newtonien incompressible dans une conduite cylindrique rigide axisymétrique s'écoulant laminairement mais de façon pulsé, il existe une solution analytique des équations (4.1.3) appelée écoulement de Womersley en l'honneur de J. R. Womersley qui a proposé cette solution en 1955 [282]. D'après Womersley [282], le champ de vitesse d'un écoulement laminaire pulsé pleinement développé d'un fluide incompressible newtonien s'écrit

$$u_z(\xi,t)=\frac{2Q_{v,0}}{\pi R_\text{l}^2}\left(1-\xi^2\right)+\frac{1}{\pi R_\text{l}^2}\sum_{n\in\mathbb{Z}^*}\frac{Q_{v,n}}{1-F_W(\beta_n)}\left(1-\frac{J_0(\beta_n\xi)}{J_0(\beta_n)}\right)\exp\left(j\Omega nt\right)\,, \tag{4.1.29}$$

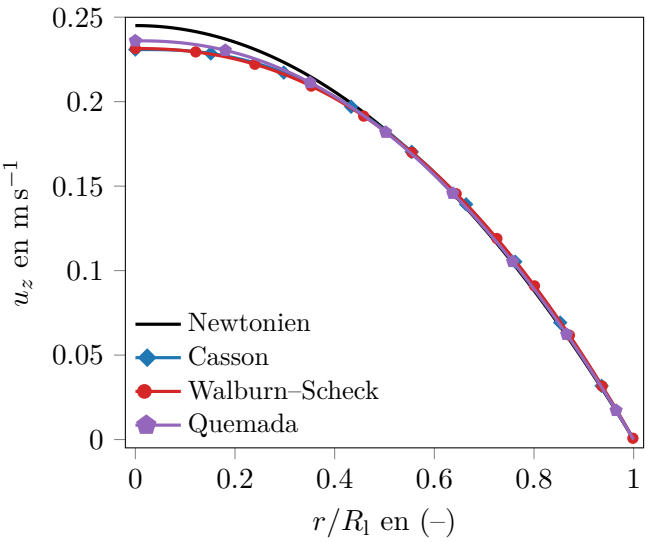


FIG. 4.2 : Comparaison des profils de vitesse d'un écoulement de Poiseuille pour les fluides de Casson, Walburn–Scheck et Quemada et du modèle newtonien pour un débit de $Q_v = 6.16 \times 10^{-6}$ m^3 s^{-1} dans une conduite de rayon $R_\mathrm{l} = 4 \times 10^{-3}$ m.

avec $Q_{v,i}$ pour $i = 0, ..., n$ les $n+1$ premiers modes de la décomposition de Fourier du débit volumique $Q_v(t)$, $\beta_n = \mathrm{Wo}\sqrt{-jn}$, Wo le nombre de Womersley (4.1.5), $j^2 = -1$ l'imaginaire pure, J_0, J_1 les fonctions de Bessel de première espèce respectivement d'ordre 0 et 1, F_W une fonction définie en (A.3.13) et $\Omega = 2\pi/T$ la pulsation fondamentale du débit volumique de période T. Une autre expression du champ de vitesse en fonction des modes de la décomposition de la perte de charge $G(t)$ est aussi disponible selon

$$u_z(\xi, t) = \frac{R_\mathrm{l}^2}{4\mu} G_0 \left(1 - \xi^2\right) + \sum_{n \in \mathbb{Z}^*} \frac{R_\mathrm{l}^2 G_n}{j\mu \mathrm{Wo}^2 n} \left(1 - \frac{J_0(\beta_n \xi)}{J_0(\beta_n)}\right) \exp\left(j\Omega n t\right) \ , \tag{4.1.30}$$

avec G_i pour $i = 0, ..., n$ les $n+1$ premiers modes de la décomposition de Fourier de la perte de charge. La relation linéaire entre les modes G_i et $Q_{v,i}$ de l'écoulement de Womersley est visible en (A.3.14).

La norme de la CPH dans un écoulement de Womersley est donnée par la relation

$$\tau_p = \frac{R_\mathrm{l} G_0}{2} + \sum_{n \in \mathbb{Z}^*} \frac{G_n R_\mathrm{l}}{2} F_W(\beta_n) \exp\left(i\Omega n t\right) \ . \tag{4.1.31}$$

Il est intéressant de noter que la partie stationnaire de l'équation (4.1.31) est l'expression de la CPH d'un écoulement stationnaire. Il résulte que si l'on moyenne la CPH d'un écoulement pulsé de Womersley sur sa période T, alors cette moyenne est égale à la CPH d'un écoulement de Poiseuille, *i.e.*

$$\frac{1}{T} \int_t^{t+T} \left\{ \frac{R_\mathrm{l} G_0}{2} + \sum_{n \in \mathbb{Z}^*} \frac{G_n R_\mathrm{l}}{2} F_W(\beta_n) \exp\left(i\Omega n t\right) \right\} \mathrm{d}t = \frac{R_\mathrm{l} G_0}{2} = \tau_p^{\mathrm{Pois}} \ . \tag{4.1.32}$$

Nous présentons en Figure 4.3 une illustration d'un écoulement Womersley en considérant le débit volumique au repos de l'artère iliaque proposé dans [254] pour une conduite de rayon $R_\mathrm{l} = 4$ mm. Les nombres de Reynolds et de Womersley de cet écoulement sont respectivement de Re = 315.36 et Wo = 5.85 pour une période $T = 0.9$ s. La Figure 4.3 **(a)** présente $Q_v(t)$ tel que donné par Taylor et al. [254] ainsi que sa décomposition en série de Fourier avec 11 modes disponibles en Table A.1. La Figure 4.3 **(b)** trace pour plusieurs instants au cours du cycle cardiaque le profil de vitesse de

l'écoulement de Womersley. Enfin, la Figure 4.3 **(c)** présente l'évolution temporelle de la CPH de cet écoulement de Womersley. Ce profil de vitesse sera utilisé comme condition d'entrée au chapitre 8.

Pour plus de détails sur la solution de Womersley, le lecteur est renvoyé à l'Annexe A.3 et à l'ouvrage [269, chap. 2].

4.2 Simulation numérique de l'hémodynamique

Depuis les origines de la mécanique des fluides numériques (MFN), désignée par le terme anglais *"computational fluid dynamic"* (CFD), dans les années 1950, de multiples méthodes numériques et algorithmes ont été développées. Les principales méthodes numériques utilisées sont la Méthode de Différence Finie (MDF), la Méthode des Eléments Finis (MEF), la Méthode des Volumes Finis (MVF) et les Méthodes Spectrales (MS). En CFD, une grande majorité des logiciels de calcul CFD développés sous licence ou librement utilisés la MVF, *e.g.* `ANSYS Fluent` et `CFX`, `SU2`, `StarCCM+`, `OpenFOAM`.

Pour la réalisation des calculs CFD de ce travail, nous avons utilisés le code open source `OpenFOAM` version 5.0 [256]. Cette implémentation de la méthode des volumes finis a été initialement développée à Imperial College par Pr. D. Gosman, Dr. R. Issa, H. Weller and Dr. H. Jasak [37], sous la forme d'une bibliothèque orientée objet écrite en C++. `OpenFOAM` est largement utilisée dans la recherche et l'industrie sur une multitude de thématiques allant de l'aéronautique à la combustion en passant par l'hémodynamique. Il dispose d'une importante communauté et de multiples articles testant la validité du code ainsi que ses performances sont disponibles dans la littérature (voir Luo [153, chap. 2]). `OpenFOAM` implémente la méthode des volumes finis (FVM) sur des maillages cartésiens polyédriques colocalisés, *i.e.* évaluation des variables au centre des cellules. Nous avons choisi cet outil parce qu'il est open source, efficace, flexible et facilement modifiable et utilisable. Le lecteur est orienté vers la thèse de Luo [153, chap. 2] et l'article de Chen et al. [37] pour des compléments d'informations sur `OpenFOAM` et son architecture.

Dans cette section, nous présentons une brève introduction de la MVF en section 4.2.1. En section (4.2.2), nous introduisons les équations de Navier-Stokes discrétisées par la MVF. Enfin, nous introduisons en section 4.2.3, les algorithmes de résolution des équations de Navier–Stokes pour des fluides newtonien (4.1.3) et FNGs (4.1.14) implémentés dans `OpenFOAM` et utilisés dans ces travaux aux Chapitres 7 et 8, *i.e.* écoulements stationnaires avec SIMPLE et écoulements pulsé avec PIMPLE.

4.2.1 Méthode des volumes finis (MVF)

La MVF est basée sur les équations de conservations de la mécanique des fluides (voir section (4.1)) sous une forme intégrale sur le domaine spatial d'étude. Ce domaine est divisé en un nombre fini de volume de contrôle (VC), que nous supposons fixe, dans lesquelles les équations conservatives sont appliquées. Les intégrales surfaciques et volumiques des équations de conservation sont approximées à l'aide de formules de quadrature (point milieu, trapèze, Simpson). À la suite de ces premières approximations (d'ordre 2 pour le point milieu et le trapèze), des interpolations, souvent d'ordre 2, sont faites pour exprimer les flux surfaciques et les termes sources des VCs en fonction des valeurs nodales situées aux VCs voisins. Cette méthode permet finalement l'obtention d'une équation algébrique pour chaque VC. L'assemblage de ces équations et la prise en compte des conditions limites permet d'aboutir à un système linéaire à résoudre pour obtenir les valeurs des variables aux centres des VCs. La MVF est utilisable sur tous les types de maillages et elle n'a pas besoin d'être liée à un système de coordonnées. Cette méthode est conservatrice par construction [76]. L'inconvénient principal de la MVF par rapport

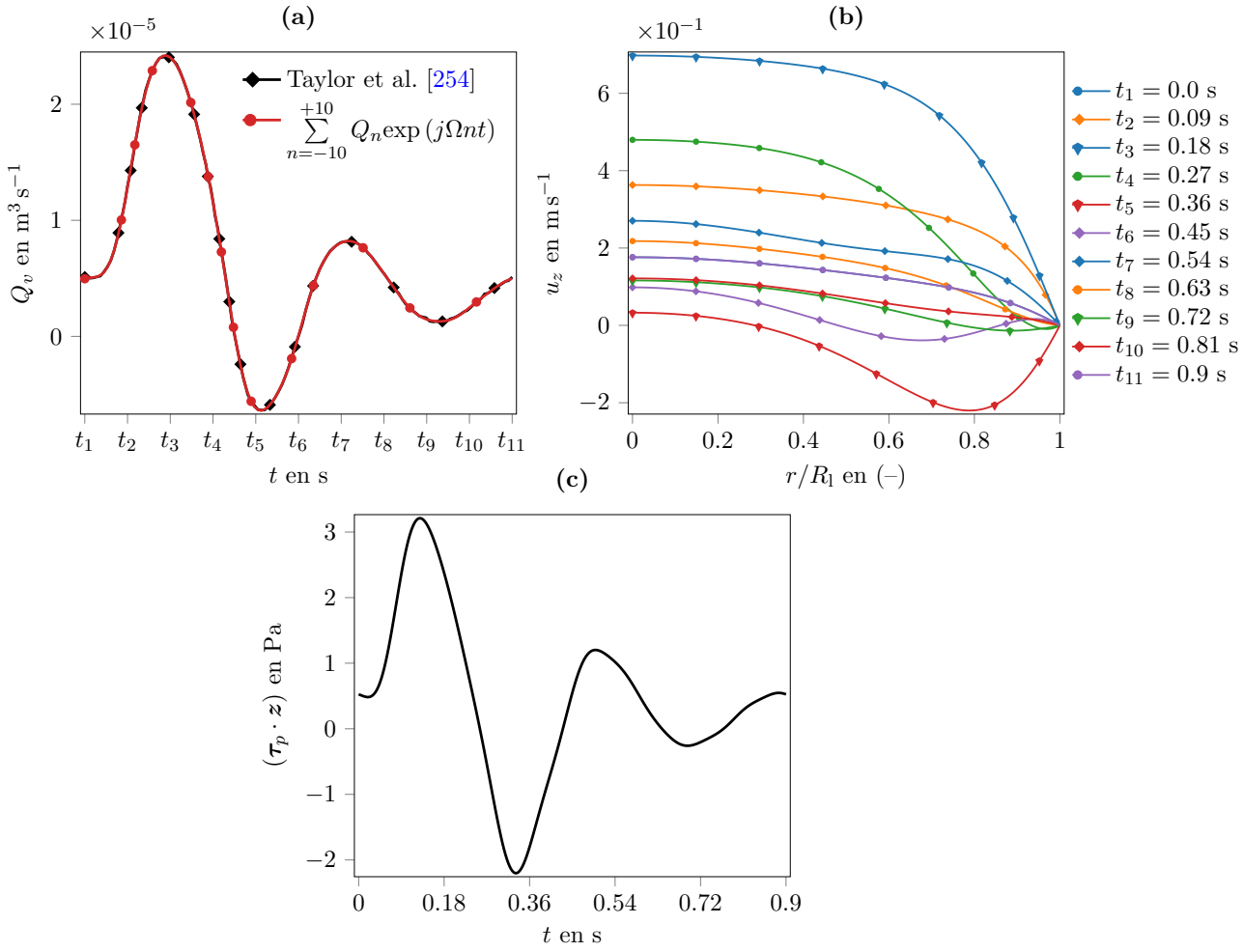


FIG. 4.3 : **(a)** Débit volumique durant un cycle cardiaque au repos, de période $T = 0.9$ s, au niveau de l'artère iliaque d'après Taylor et al. [254] (symboles losanges) et sa décomposition de Fourier avec 11 modes complexes visibles en Table A.1 (symboles circulaires). **(b)** Profils de vitesse de l'écoulement de Womersley associés au débit volumique **(a)** à plusieurs instants au cours du cycle cardiaque. Les nombres sans dimension de Reynolds moyen et de Womersley sont respectivement de Re = 315.37 et Wo = 5.85. **(c)** Évolution temporelle de la contrainte pariétale hémodynamique dans la direction longitudinale au cours du cycle cardiaque.

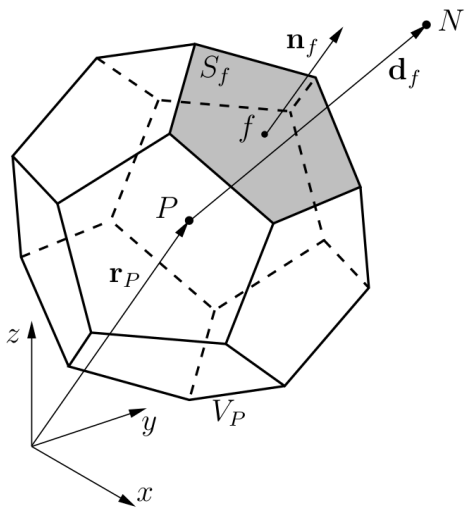


FIG. 4.4 : Schéma d'un volume de contrôle générique polyédrique d'après [120].

à ses concurrentes (MDF, MEF, MS) est qu'il est difficile de développer des méthodes d'ordre supérieur à 2 en géométrie tridimensionnelle [76].

Chaque VC, dont on propose une illustration en Figure 4.4, est défini par :

- la coordonnée de son centroïde, noté $\boldsymbol{r}_P$, vérifiant

$$\int_{V_P} (\boldsymbol{x} - \boldsymbol{r}_P)\, \mathrm{d}V = 0\,; \tag{4.2.1}$$

- les vecteurs surfaces orientés vers l'extérieur des faces, notés $\boldsymbol{S}_f = S_f \boldsymbol{n}_f$, calculés comme

$$\boldsymbol{S}_f = \frac{1}{2} \sum_{i=3}^{N_{f,v}} \left[(\boldsymbol{r}_{i-1} - \boldsymbol{r}_1) \wedge (\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_1) \right] , \tag{4.2.2}$$

  avec $N_{f,v}$ le nombre de points associés à la face f qui ont pour coordonnées $\boldsymbol{r}_i$ pour $i = 1, ..., N_{f,v}$. La surface de la face s'obtient par $S_f = |\boldsymbol{S}_f|$ et le vecteur normal à la face comme $\boldsymbol{n}_f = \boldsymbol{S}_f / S_f$;

- les centroïdes des faces, notés $\boldsymbol{r}_f$, vérifiant

$$\int_{\partial V_P} (\boldsymbol{x} - \boldsymbol{r}_f)\, \mathrm{d}S = 0\,; \tag{4.2.3}$$

- le volume du VC

$$V_P = \int_{\partial V_P} \boldsymbol{B} \cdot \boldsymbol{n} \mathrm{d}S = \sum_f \boldsymbol{B}_f \cdot \boldsymbol{n}_f S_f\,, \tag{4.2.4}$$

  avec un vecteur $\boldsymbol{B}$ vérifiant la relation $\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{B} = 1$;

- et finalement le vecteur $\boldsymbol{d}_f = \boldsymbol{r}_N - \boldsymbol{r}_P$ reliant le centroïde P courant au centroïde N du VC voisin.

Toutes ces propriétés des VCs du maillage du domaine d'étude sont utilisées dans la procédure de discrétisation.

Dans ce paragraphe, nous illustrons la MVF par l'exemple. Nous considérons l'équation stationnaire du transport d'un scalaire $\phi(\boldsymbol{x})$ par un écoulement de vitesse $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{x})$ connu sans terme source

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot (\rho \boldsymbol{u} \phi) - \boldsymbol{\nabla} \cdot (\Gamma \boldsymbol{\nabla} \phi) = 0\,, \tag{4.2.5}$$

avec $\rho(\boldsymbol{x})$ la masse volumique du fluide et $\Gamma(\boldsymbol{x})$ le coefficient de diffusion. L'équation (4.2.5) est intégrée sur chaque VC du domaine V_Ω considéré après discrétisation. La discrétisation s'écrit comme $V_\Omega = \cup_{k=1}^{N_C} V_P^k$ avec N_C le nombre de VCs et V_P^k le $k^{\text{ième}}$ volume de contrôle.

L'intégration de (4.2.5) sur un VC quelconque noté V_P de centroïde P s'écrit

$$\int_{V_P} \boldsymbol{\nabla} \cdot (\rho \boldsymbol{u} \phi) \, \mathrm{d}V - \int_{V_P} \boldsymbol{\nabla} \cdot (\Gamma \boldsymbol{\nabla} \phi) \, \mathrm{d}V = 0 \,. \tag{4.2.6}$$

Après utilisation du théorème de la divergence, l'équation devient

$$\int_{\partial V_P} (\rho \phi \boldsymbol{u}) \cdot \mathrm{d}\boldsymbol{S} - \int_{\partial V_P} (\Gamma \boldsymbol{\nabla} \phi) \cdot \mathrm{d}\boldsymbol{S} = 0 \,, \tag{4.2.7}$$

avec ∂V_P la surface délimitant le volume V_P de la cellule. Pour obtenir l'équation algébrique du VC considéré, les intégrales de surface doivent être approchées à l'aide de formules de quadrature. Le choix le plus simple est la méthode de point milieu qui approxime une intégrale par le produit de l'intégrant, au centre du domaine intégré, multiplié par le domaine intégré. Malgré sa simplicité, la quadrature du point milieu est d'ordre 2. Après application de celle-ci, l'équation obtenue est de la forme

$$\sum_f \boldsymbol{S}_f \cdot \boldsymbol{F}_f^c - \sum_f \boldsymbol{S}_f \cdot \boldsymbol{F}_f^d = 0 \,, \tag{4.2.8}$$

avec $\boldsymbol{F}^c$ et $\boldsymbol{F}^d$ respectivement les flux convectif $\rho\phi\boldsymbol{u}$ et diffusif $\Gamma\boldsymbol{\nabla}\phi$ évalués au centre des faces. Les valeurs de ϕ_f et $(\boldsymbol{\nabla}\phi)_f$ sont inconnues et doivent être exprimées en fonction des valeurs aux centroïdes des VCs voisins par interpolation. De nombreuses possibilités sont disponibles pour calculer ϕ_f et son gradient en fonctions des nœuds voisins. Nous renvoyons le lecteur vers la thèse de Jasak [119, chap. 3] et l'ouvrage de Ferziger et al. [76, chap. 4] pour les présentations des diverses méthodes d'interpolations.

Après interpolations des valeurs au centre des faces, une équation algébrique pour le VC générique V_p est obtenue de la forme

$$a_P \phi_P = \sum_{\text{nb}} a_{\text{nb}} \phi_{\text{nb}} + b \,, \tag{4.2.9}$$

avec "nb" les centroïdes des VCs voisins ou *neighbours* en anglais. En considérant chaque équation (4.2.9) pour l'ensemble des VCs du domaine et en appliquant les conditions limites du problème, le MVF permet de construire un système linéaire de la forme

$$\boldsymbol{A}\boldsymbol{\phi} = \boldsymbol{B} \,, \tag{4.2.10}$$

avec $\boldsymbol{\phi}$ le vecteur des valeurs de $\phi(\boldsymbol{x})$ évaluées aux centroïdes des VCs. Pour une introduction aux méthodes de résolution de système linéaire, nous orientons le lecteur vers Ferziger et al. [76, chap. 5]

4.2.2 Résolution des équations de Navier–Stokes incompressibles par la MVF

Les équations de Navier–Stokes incompressibles (4.1.3) sous une forme discrétisée sur le VC V_P s'écrivent d'après [119]

$$V_P \frac{\partial \boldsymbol{u}_p}{\partial t} + \sum_f (\boldsymbol{S}_f \cdot \boldsymbol{u}_f) \boldsymbol{u}_f = -\frac{V_P}{\rho} \boldsymbol{\nabla} p + \sum_f \nu \boldsymbol{S}_f \cdot (\boldsymbol{\nabla} \boldsymbol{u})_f \,, \tag{4.2.11a}$$

$$0 = \sum_f \boldsymbol{S}_f \cdot \boldsymbol{u}_f \,, \tag{4.2.11b}$$

en considérant le gradient de pression comme un terme source volumique. D'après (4.2.11), les variables surfaciques à évaluer aux centroïdes des faces de V_P sont : le flux convectif $(\boldsymbol{S}_f \cdot \boldsymbol{u}_f)\boldsymbol{u}_f$, le flux diffusif $\nu \boldsymbol{S}_f \cdot (\boldsymbol{\nabla u})_f$ et le débit volumique $\boldsymbol{S}_f \cdot \boldsymbol{u}_f$.

Après assemblage de toutes les équations (4.2.11) pour chaque VC, une écriture sous la forme d'un système linéaire semi-discrétisé de l'équation de conservation de la quantité de mouvement est proposé selon la formulation d'`OpenFOAM` [256] comme

$$\mathcal{M}\boldsymbol{u} = -\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}\,, \tag{4.2.12}$$

avec $\mathcal{M}$ la matrice obtenue après discrétisation des flux surfaciques , du terme temporel et linéarisation du flux convectif, $\boldsymbol{u}$ le champ de vitesse inconnu évalué aux centroïdes des VCs et $\tilde{p} = p/\rho$ la pression cinématique toujours considérée comme un terme source et non discrétisée dans cette équation.

Ces équations discrétisées sont complexes à résoudre numériquement car elles sont non-linéaires à cause du terme de flux convectif et parce qu'il n'existe pas d'équation propre pour la pression $\tilde{p}$. En effet, $\tilde{p}$ apparaît implicitement dans l'équation de conservation de la quantité de mouvement (4.2.11a) et elle est absente de l'équation de conservation de la masse (4.2.11b). En mécanique des fluides incompressibles, la pression agit comme un multiplicateur de Lagrange qui a pour unique rôle de satisfaire la conservation de la masse $\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u} = 0$. En combinant la conservation de la quantité de mouvement et celle de la masse, une équation sur la pression peut être obtenue. En appliquant l'opérateur divergence sur l'équation (4.1.1a) et en utilisant $\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u} = 0$, il vient

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot (\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}) = -\boldsymbol{\nabla} \cdot \left\{ \boldsymbol{\nabla} \cdot \left(\boldsymbol{u} \otimes \boldsymbol{u} - \frac{\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}}}{\rho} \right) \right\} . \tag{4.2.13}$$

Pour une discussion détaillée du rôle de la pression dans les équations de Navier–Stokes, le lecteur est orienté vers l'ouvrage de Ferziger et al. [76, chap. 7.1.5]. Les méthodes pour résoudre les difficultés liées au couplage pression-vitesse implicite de Navier–Stokes et la non-linéarité des équations (4.2.11) sont présentées dans la section suivante.

En simulation numérique des fluides par MVF appliquée sur un maillage colocalisé, le traitement du gradient de pression dans (4.2.11a) peut amener à des solutions de type "damier" non-physique [76]. Une solution a été apportée pour résoudre ces oscillations de pression en 1983 sur maillage colocalisé, et elle est appelée correction de Rhie–Chow en l'honneur des deux recherches qui l'ont introduite [76]. C'est la raison principale pour laquelle, avant 1983, tous les codes de CFD était basés sur un maillage décalé. Or depuis 1983, la grande majorité des codes volumes finis se basent sur des maillages colocalisés, notamment parce que ce type de maillage est plus "simple" à implémenter [76]. Dans `OpenFOAM`, une implémentation implicite de la correction de Rhie–Chow a été mise en place, notamment par le biais de l'utilisation de la variable `phi` d'`OpenFOAM` qui n'est rien d'autre que le débit volumique évalué au centre des faces du maillage. L'implémentation propre à `OpenFOAM` de l'interpolation de Rhie–Chow permet d'obtenir des champs de vitesse et de pression sans oscillation, conforme aux résultats de la méthode originelle de Rhie–Chow, même s'il n'y a pas de correction explicite. La correction de Rhie–Chow d'`OpenFOAM` est malheureusement peu documenté, le seule document, non-officiel, décrivant celle-ci a été proposé par Karrholm [125, ap. B].

4.2.3 Algorithmes de résolution des équations de Navier–Stokes incompressible

Dans cette section, nous décrivons les algorithmes de découplage pression/vitesse (SIMPLE et PIMPLE) permettant de résoudre les équations de Navier–Stokes par méthode itérative implémentés dans `OpenFOAM`. Ce sont des méthodes de type prédicteur-correcteur qui font parties des méthodes

dites de projection [76]. Il est important de noter que ces méthodes sont indépendantes du type de méthode numérique utilisée et qu'elles ont d'ailleurs été proposées historiquement dans le cadre de la méthode des différences finies [192].

Avant de présenter les deux algorithmes, il est important d'introduire les notations d'`OpenFOAM`. En partant de l'équation semi-discrétisée (4.2.12), le produit matrice vecteur est réécrit comme

$$\mathcal{M}\boldsymbol{u} = \boldsymbol{A}\boldsymbol{u} + \sum_{\text{nb}} \boldsymbol{M}_{\text{nb}}\boldsymbol{u}_{\text{nb}}\,, \tag{4.2.14}$$

$$= \boldsymbol{A}\boldsymbol{u} - \boldsymbol{H}(\boldsymbol{u})\,, \tag{4.2.15}$$

avec $\boldsymbol{A}$ une matrice diagonale facilement inversible et $\boldsymbol{H}$ un vecteur résidu après extraction de la diagonale de M contenant tous les composantes des flux convectives et visqueux des VCs voisins. $\boldsymbol{A}$ et $\boldsymbol{H}$ sont appelés opérateurs de discrétisation car ces variables dépendent des types d'interpolations choisis pour les flux, les termes sources ainsi que le schéma d'intégration temporel. D'après cette écriture, une évaluation rapide de $\boldsymbol{u}$ est obtenue selon

$$\boldsymbol{u} = \boldsymbol{A}^{-1}\left(\boldsymbol{H} - \boldsymbol{\nabla}\tilde{p}\right)\,. \tag{4.2.16}$$

Cette équation sera utilisée pour corriger le champ de vitesse dans les algorithmes SIMPLE et PIMPLE.

La méthode de découplage SIMPLE, pour *Semi-Implicit Method for Pressure-Linked Equations*, a été développé par Patankar et Spalding [192] en 1972 sur un maillage décalé, *"staggered grid"*. Depuis, cet algorithme de type prédicteur-correcteur, a été développée pour différentes méthodes numériques (MDF, MEF, MVF), pour des maillages décalés et colocalisés [76]. Initialement développée pour la résolution des écoulements stationnaires, elle est adaptée aussi aux écoulements transitoires. Par la suite, plusieurs variants ont été proposés avec SIMPLEC ou encore SIMPLER [76]. Dans `OpenFOAM`, l'algorithme SIMPLE est uniquement réservé à la résolution d'écoulement stationnaire et il est totalement implicite pour les flux convectifs (après linéarisation) et visqueux.

À cause du couplage vitesse-pression, la résolution directe de (4.2.12), en partant des champs de pression et de vitesse supposés, ne permet pas d'obtenir un champ de vitesse à divergence nulle, qu'on notera $\boldsymbol{u}^*$. Une façon de résoudre cette difficulté est de construire le champ de pression de manière à garantir la divergence nulle de la vitesse, pour ensuite projeter $\boldsymbol{u}^*$ dans un espace à divergence nulle. Pour vérifier la conservation de la masse, il faut développer une équation sur la pression, en partant de l'équation (4.2.11b). En injectant (4.2.16) dans (4.2.11b), il vient l'équation sur la pression d'après Jasak [119]

$$\sum_f \boldsymbol{S}_f \cdot \left(\boldsymbol{A}^{-1}\boldsymbol{H}\right)_f = \sum_f \boldsymbol{S}_f \cdot \left(\boldsymbol{A}^{-1}\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}\right)_f\,. \tag{4.2.17}$$

Par une méthode itérative visible en Figure 4.5 qui utilise les équations développées ci-dessus, l'algorithme SIMPLE d'`OpenFOAM` permet de résoudre les équations de Navier–Stokes pour un fluide newtonien ou FNG.

Comme pour toute méthode itérative de résolution d'un système couplé, il est important de limiter la variation des variables $\tilde{p}$ et $\boldsymbol{u}$ d'une itération à l'autre. En effet, comme la modification d'une variable change les coefficients dans les autres équations, de grandes variations de $\tilde{p}$ et $\boldsymbol{u}$ d'une itération à l'autre peuvent ralentir considérablement la convergence de la méthode, ou dans le pire des cas ces variations abruptes peuvent faire diverger la méthode itérative [256]. Dans `OpenFOAM`, il est possible de relaxer les variables et/ou les équations algébriques. Pour les variables de pression et de vitesse, la relaxation

d'une itération à l'autre se fait grâce aux formules

$$\tilde{p}^{\text{new}} = \tilde{p}^{\text{old}} + \alpha_p(\tilde{p}^{\text{calc}} - \tilde{p}^{\text{old}})\,, \tag{4.2.18a}$$

$$\boldsymbol{u}^{\text{new}} = \boldsymbol{u}^{\text{old}} + \alpha_u(\boldsymbol{u}^{\text{calc}} - \boldsymbol{u}^{\text{old}})\,, \tag{4.2.18b}$$

avec α_u et α_p respectivement les coefficients de relaxation des champs de vitesse et de pression. Les valeurs de ces coefficients doivent être comprises entre 0 et 1.

La relaxation du système algébrique permet d'augmenter sa propriété d'être à diagonale dominante de façon artificielle. Cette relaxation est primordiale dans le cadre de l'implémentation du SIMPLE d'`OpenFOAM` pour garantir que $\mathcal{M}$ soit à diagonale dominante car le SIMPLE ne dispose pas d'une discrétisation temporelle qui rend naturellement la matrice $\mathcal{M}$ à diagonale dominante. Pour une description claire de la procédure de relaxation du système linéaire (4.2.12), nous orientons le lecteur vers [119, chap. 3.6].

L'algorithme PIMPLE est une combinaison des solveurs PISO [114], pour *Pressure-Implicit Split-Operator*, et SIMPLE [192]. Comme SIMPLE, il est de type prédicteur-correcteur et il est implémenté dans `OpenFOAM` dans le but de résoudre des écoulements incompressibles transitoires de fluide newtonien ou FNGs. La méthode itérative et totalement implicite pour les flux convectifs et visqueux du PIMPLE d'`OpenFOAM` est visible en Figure 4.6.

Cet algorithme dispose d'une stabilité numérique plus importante que le PISO et offre donc la possibilité de considérer des pas de temps plus grands qu'avec un PISO. Classiquement, PISO restreint le nombre de Courant[1] comme $\text{Co} < 1$, alors qu'avec PIMPLE, on peut envisager de prendre des valeurs de Co supérieures à l'unité [256]. Le choix de cette valeur est conditionné à la physique du problème simulé, à la discrétisation temporelle choisie (implicite, explicite) ainsi qu'aux paramètres de l'algorithme PIMPLE , *e.g.* nombre de boucle SIMPLE, nombre de boucle PISO. Cela vient principalement du fait qu'à chaque pas de temps, en utilisant un algorithme SIMPLE, une solution en régime permanent est recherchée. Pour rappel, dans `OpenFOAM`, le nombre de Courant local dans un VC est évalué comme

$$\text{Co} = \frac{\Delta t|\boldsymbol{u}|}{\Delta x}\,, \tag{4.2.19}$$

avec Δt le pas de temps, $|\boldsymbol{u}|$ la norme locale du vecteur vitesse dans un VC et Δx la taille du VC dans la direction principale de la vitesse. Un algorithme à pas de temps adaptatif est utilisé par `OpenFOAM` afin de calculer le pas de temps optimal à partir d'un nombre de Courant limite, défini par l'utilisateur. Cette méthode d'adaptation du pas de temps est basée sur un critère de stabilité numérique et non pas sur un critère de minimisation de l'erreur d'intégration temporelle.

Le lecteur est orienté vers la lecture des codes sources des solveurs SIMPLE et PIMPLE qui sont rendues très explicite grâce au langage orienté objet C++.

4.2.4 Développement spécifique dans `OpenFOAM` et tests de validation

Tous les développements d'`OpenFOAM` réalisés durant ce travail de thèse sont décrits en section F. Ces implémentations ont été utilisées au chapitre 7, et 8 dans différentes configurations hémodynamiques stationnaire et instationnaire. Ce travail est consultable et utilisable sur la plateforme `gitlab`[2].

Divers tests de validation d'`OpenFOAM`v5 ont été réalisés. Ils sont détaillés en section G.

[1] autrement appelé nombre CFL pour Courant–Friedrichs–Lewy qui ont énoncé la fameuse condition de stabilité en 1928 [52]

[2] https://gitlab.com/jrme.jansen/devsopenfoamv5

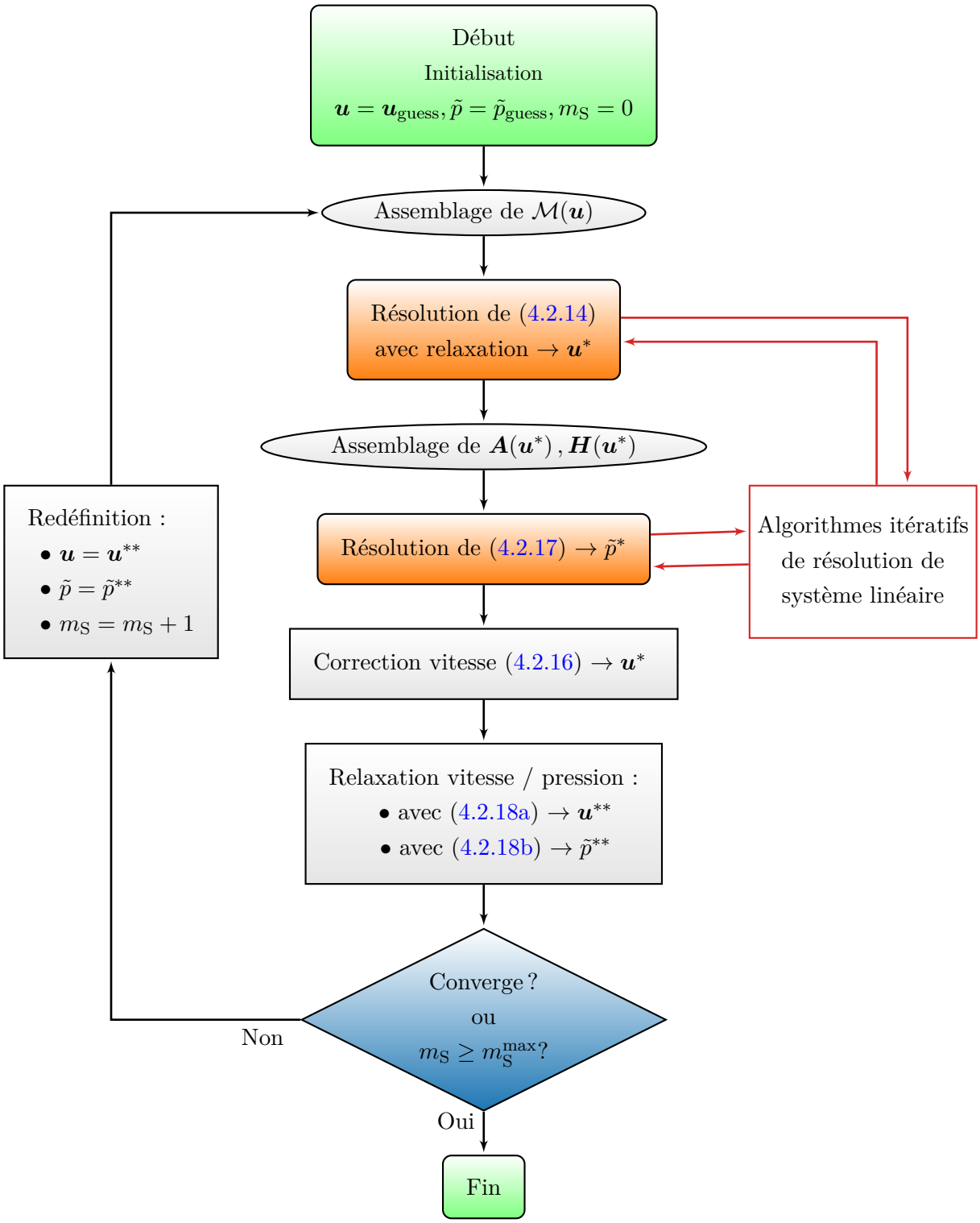


FIG. 4.5 : Organigramme de l'algorithme SIMPLE implémenté dans `OpenFOAM`. On représente : les résolutions des systèmes linéaires par des encarts rectangulaires orange, les assemblages de matrices par des ellipses grises, les conditions par des losanges bleus, et les évaluations par des encarts rectangulaires gris. Initialement, l'algorithme a besoin des champs de pression et vitesse supposés $\boldsymbol{u}_{\text{guess}}$ et $\tilde{p}_{\text{guess}}$. Ensuite, il itère au cours des boucles numérotées par l'incrément m_{S} jusqu'à finir par converger ou bien dépasser un nombre limite de cycles $m_{\text{S}}^{\text{max}}$ défini par l'utilisateur.

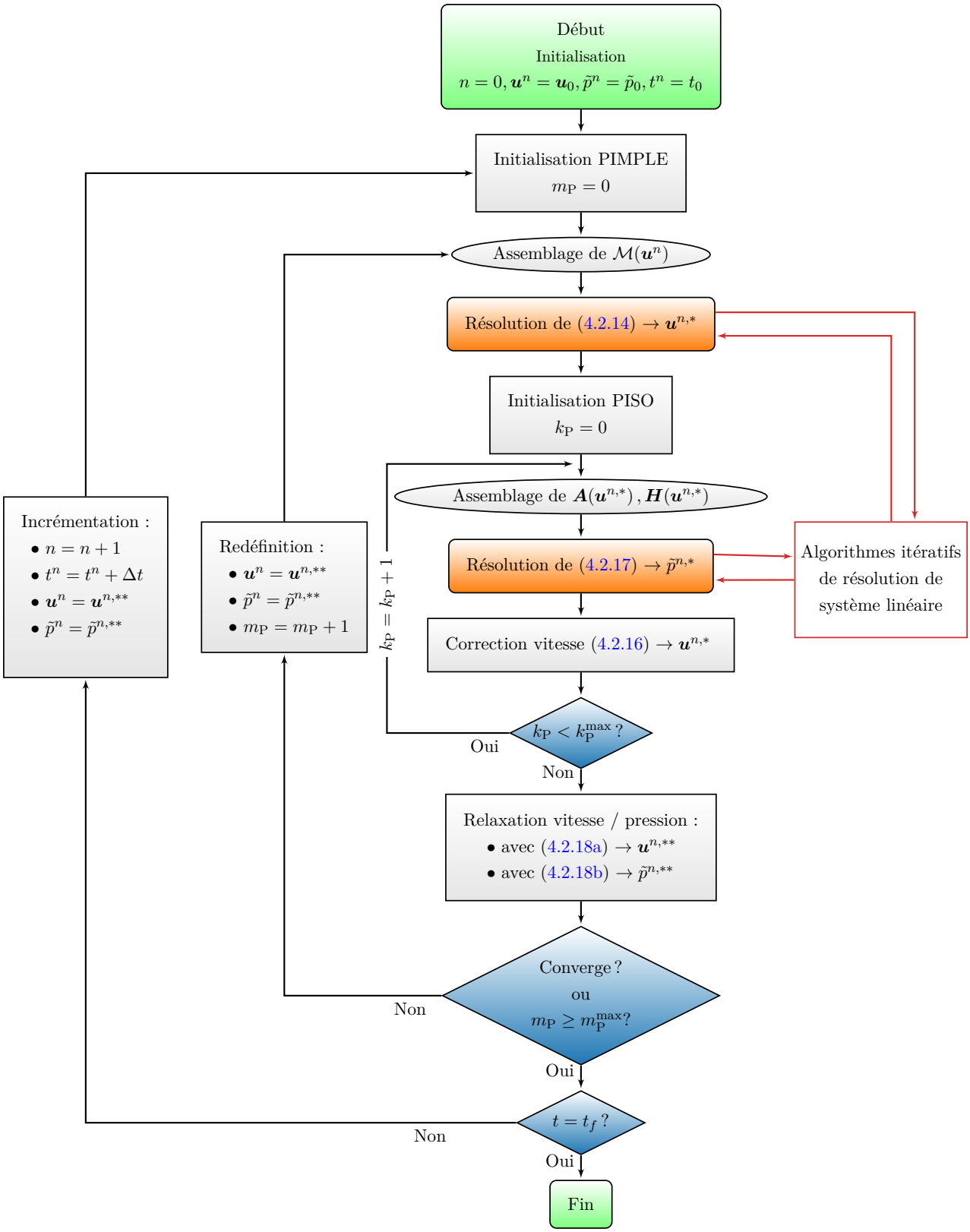


FIG. 4.6 : Organigramme de l'algorithme PIMPLE implémenté dans `OpenFOAM`. On représente : les résolutions des systèmes linéaires par des encarts rectangulaires orange, les assemblages de matrices par des ellipses grises, les conditions par des losanges bleus, et les évaluation par des encarts rectangulaires gris. Initialement, l'algorithme demande les conditions initiales du problème. Pour chaque pas de temps, une solution stationnaire est recherchée grâce à une boucle PIMPLE qui combine les étapes d'un SIMPLE dans laquelle une boucle PISO est réalisée un nombre $k_\mathrm{P}^{\max}$ de fois. Après convergence de la boucle PIMPLE ou dépassement du nombre maximale de cycles PIMPLE $m_\mathrm{P}^{\max}$, l'algorithme avance en temps et réitére une boucle PIMPLE jusqu'à atteindre le temps final t_f.

4.3 Intégration temporelle par les méthodes de Runge–Kutta

La résolution numérique de systèmes d'équations aux dérivées ordinaires peut être réalisée grâce à de multiples méthodes, implicites ou explicites, à un pas ou à pas multiples. Dans ces travaux, le choix de la méthode s'est arrêté sur les méthodes de Runge–Kutta (RK). Dans le domaine du calcul scientifique, les méthodes de RK sont très populaires. Formulées au début du XX$^{\text{e}}$ siècle — d'abord par C. Runge en 1895 puis par W. Kutta en 1901 [30] — elles ont été largement développées et améliorées tout au long du XXI$^{\text{e}}$ siècle. À titre d'exemple, on peut citer les travaux de J. C. Butcher [30], J. R. Dormand et P. J. Prince [69] ou encore L. F. Shampine [232]. La popularité des méthodes de RK, vient en grande partie du fait qu'elles sont facilement implémentables, et qu'avec une structure de code générique, n'importe qu'elle formule de RK peut être utilisée. De plus, il est facile d'ajouter à ces méthodes des algorithmes de contrôle du pas de temps, ou encore des extensions continues via des fonctions d'interpolations. Ces fonctionnalités sont développées et utilisées dans ces travaux.

4.3.1 Formulation générale

On s'intéresse à l'intégration temporelle du système d'équations aux dérivées ordinaires

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{y}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{F}(\boldsymbol{y})\,, \text{ avec } \boldsymbol{y}\,, \boldsymbol{F} \in \mathbb{R}^N\,, \tag{4.3.1}$$

avec $\boldsymbol{y}(t)$ le vecteur de N inconnus et $\boldsymbol{F}$ le vecteur second membre de taille N. Ce système d'équations est associé à une condition initiale $\boldsymbol{y}(t=0) = \boldsymbol{y}_0$.

Une formule d'intégration numérique par la méthode de RK appliquée à l'équation (4.3.1), s'écrit, pour passer de l'instant t_n à l'instant t_{n+1}, avec un pas de temps Δt_n, comme

$$\boldsymbol{y}_{n+1} = \boldsymbol{y}_n + \Delta t_n \sum_{i=1}^{s} b_i \boldsymbol{F}_i\,, \tag{4.3.2}$$

$$\boldsymbol{F}_i = \boldsymbol{F}(t_n + c_i \Delta t_n, \boldsymbol{y}_n + \sum_{j=1}^{s} a_{ij} \boldsymbol{F}_j) \quad \text{pour } i = 1, 2, \dots, s. \tag{4.3.3}$$

Cette méthode d'intégration demande un nombre s d'étape qui correspondent à autant d'évaluation du second membre $\boldsymbol{F}$. La formule de RK est définie par les paramètres réels b_i, c_i, a_{ij}. On représente cette formule sous la forme d'un tableau appelé table de Butcher visible en Table 4.2. La méthode est explicite si $\forall j \geq i, a_{ij} = 0$, *i.e.* les évaluations du vecteur $\boldsymbol{F}$ ont uniquement lieu à des états connus du système. L'ordre temporel, noté p, d'une méthode de RK à s étapes vérifie l'inégalité $p \leq s$. On comprend bien que l'augmentation de l'ordre temporel de la méthode demandera une augmentation du nombre d'évaluations de $\boldsymbol{F}$. Il est avantageux de disposer d'une méthode d'intégration la plus précise possible. Cependant, cela impliquera des coûts de calculs plus importants. Ainsi, un équilibre entre précision et efficience doit être trouvé pour une application donnée. Dans la suite de ces travaux, une méthode de RK d'ordre 3 [231] sera utilisée et noté RK3.

4.3.2 Adaptation du pas de temps et construction d'une paire RK$p(q)$

Lors de la résolution numérique de système d'équations du type (4.3.1) n'ayant pas de variations monotoniques, mais au contraire développant une dynamique complexe, l'intégration numérique par pas de temps constant introduira des erreurs locales qui varient considérablement d'un pas à l'autre [69]. L'erreur locale de troncature étant proportionnelle au pas de temps, une stratégie efficiente de contrôle

c_i	a_{ij}				b_i
c_1	a_{11}	a_{22}	$\cdots$	a_{1s}	b_1
c_2	a_{21}	a_{22}	$\cdots$	a_{2s}	b_2
c_3	a_{31}	a_{32}	$\cdots$	a_{3s}	b_3
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$	$\vdots$
c_s	a_{s1}	a_{s2}	$\cdots$	a_{ss}	b_s

TAB. 4.2 : Tableau générique de Butcher définissant une formule de RK.

de l'erreur locale par modification du pas de temps a été développée pour les méthodes de RK. Celle-ci est introduite ci-dessous.

En intégrant de t_n à t_{n+1} avec un pas de temps Δt_n et de t_{n+1} à t_{n+2} avec un pas de temps Δt_{n+1}, d'après [69, chap. 5], on évalue les normes des erreurs locales, notées $||\boldsymbol{e}||$, d'une méthode d'ordre p selon

$$||\boldsymbol{e}_{n+1}|| = C_n \left[\Delta t_n\right]^{p+1} , \tag{4.3.4a}$$

$$||\boldsymbol{e}_{n+2}|| = C_{n+1} \left[\Delta t_{n+1}\right]^{p+1} , \tag{4.3.4b}$$

avec C une constante. D'après (4.3.4), on obtient l'égalité

$$\left[\Delta t_{n+1}\right]^{p+1} = \left[\Delta t_n\right]^{p+1} \frac{C_n}{C_{n+1}} \frac{||\boldsymbol{e}_{n+2}||}{||\boldsymbol{e}_{n+1}||} . \tag{4.3.5}$$

En fixant l'erreur locale à l'instant t_{n+2}, $||\boldsymbol{e}_{n+2}|| = T$, le pas de temps optimal de l'itération suivante est prédit par la relation

$$\Delta t_{n+1} = \Delta t_n \left(\frac{\theta T}{||\boldsymbol{e}_{n+1}||}\right)^{1/(1+p)} , \tag{4.3.6}$$

avec $\theta = C_n/C_{n+1} = 1 + O(\Delta t_n)$ [69]. La tolérance T est définie de façon absolue et relative selon $T = A_{tol} + R_{tol}\max(\boldsymbol{y}_n, \boldsymbol{y}_{n+1})$ avec A_{tol} et R_{tol} les tolérances respectivement absolue et relative. Pour des faibles valeurs du pas de temps $\theta \simeq 1$, mais dans la pratique un facteur de sécurité $f_s = \theta^{1/(1+p)} < 1$ est utilisé pour que la méthode reste conservative [69]. Nous fixons $f_s = 0.8$ pour la suite. Ainsi, la relation de prédiction du prochain pas de temps s'écrit

$$\Delta t_{n+1} = 0.8 \Delta t_n \left(\frac{T}{||\boldsymbol{\delta}_{n+1}||}\right)^{\frac{1}{1+p}} , \tag{4.3.7}$$

avec $\boldsymbol{\delta}_{n+1}$ une estimation de l'erreur local $\boldsymbol{e}_{n+1}$. La relation (4.3.7) a un double intérêt lors de l'intégration numérique. Si pour un pas Δt_n, la condition $||\boldsymbol{\delta}_{n+1}|| \leq T$ est vérifiée, la valeur de Δt_n est acceptable et l'intégration peut avancer au pas suivant et prédire Δt_{n+1} avec la relation (4.3.7). Si l'approximation de l'erreur locale est supérieure à la tolérance, $||\boldsymbol{\delta}_{n+1}|| > T$, l'itération doit être rejetée. Cependant, on peut encore utiliser la relation (4.3.7) pour estimer une nouvelle valeur du pas de temps et refaire une itération avec ce nouveau pas réduit.

Afin d'utiliser la relation (4.3.7) dans un algorithme d'intégration temporelle à pas adaptatif, il faut évaluer $\boldsymbol{\delta}_{n+1}$ de la façon la plus efficiente possible. Une possibilité est de considérer deux formules de RK avec des ordres différents mais partageant certaines évaluations du second membre $\boldsymbol{F}$. On notera

$\hat{y}_{n+1}$ la méthode d'ordre p, y_{n+1} la méthode d'ordre q, avec $p > q$, et RK$p(q)$ la paire de formules. Pour économiser l'évaluation du second membre pour $\hat{y}_{n+1}$, on réutilise les évaluations de la première pour la deuxième. Cette technique a été introduite pour la première fois par R. H. Merson en 1957 [30].

On écrit une paire de formule de RK$p(q)$ intégrée, *"embedded RK pair"*, en explicitant les erreurs de troncature cette fois comme

$$\hat{\boldsymbol{y}}_{n+1} = \boldsymbol{y}_n + \Delta t_n \sum_{i=1}^{s} \hat{b}_i \boldsymbol{F}_i + O([\Delta t_n]^{p+1}) \,, \tag{4.3.8a}$$

$$\boldsymbol{y}_{n+1} = \boldsymbol{y}_n + \Delta t_n \sum_{i=1}^{s} b_i \boldsymbol{F}_i + O([\Delta t_n]^{q+1}) \,, \tag{4.3.8b}$$

$$\text{avec } \boldsymbol{F}_i = \boldsymbol{F}(t_n + c_i \Delta t_n, \boldsymbol{y}_n + \sum_{j=1}^{s} a_{ij} \boldsymbol{F}_j) \quad \text{pour } i = 1, 2, \dots, s \,.$$

L'approximation de l'erreur locale de troncature s'obtient par

$$||\boldsymbol{\delta}_{n+1}|| = ||\hat{\boldsymbol{y}}_{n+1} - \boldsymbol{y}_{n+1}|| + O([\Delta t_n]^{q+1}) \,, \tag{4.3.9}$$

$$= \left|\left| \Delta t_n \sum_{i=1}^{s} E_i \boldsymbol{F}_i \right|\right| + O([\Delta t_n]^{q+1}) \,, \tag{4.3.10}$$

avec $E_i = \hat{b}_i - b_i$. On note que l'approximation de l'erreur est d'ordre $q+1$, $||\boldsymbol{\delta}_{n+1}|| = O({\Delta t_n}^{q+1})$

La formule de RK intégrée que nous utiliserons par la suite est présentée dans la Table 4.3 et notée RK3(2). Les paramètres de cette paire forment une formule d'ordre 3 ($\hat{b}$), et une formule d'ordre 2 (b). RK3(2) utilise la stratégie *FSAL*, du terme anglais *First Same as Last*, qui évalue $\boldsymbol{F}(t_{n+1}, \boldsymbol{y}_{n+1})$ pour y_{n+1}. L'avantage en termes de coût de calcul des méthodes *FSAL* est que, si l'itération est acceptée selon $||\boldsymbol{\delta}_{n+1}|| < T$, alors la première étape de l'itération suivante est déjà calculée. Comme on s'attend à ce que la plupart des itérations soient acceptées, ou autrement dit que le prédicteur (4.3.7) fonctionne correctement, c'est une optimisation intéressante toutefois le développement de telles paires reste difficile [231, 69].

Nous venons d'énoncer ci-dessus un algorithme d'adaptation du pas de temps qui demande les évaluations de deux formules de RK aux ordres p et q. On peut se poser la question suivante : Quelle approximation doit-on utiliser pour avancer au pas de temps suivant, $\hat{y}_{n+1}$ ou y_{n+1} ? La formule d'ordre maximal est plus précise et elle sera utilisée pour avancer à l'itération suivante. L'utilisation de la formule d'ordre maximal est nommée dans la littérature "extrapolation locale". Un exemple démontrant la pertinence de cette extrapolation locale est donné par Dormand [69, chap. 5.1]. De plus, la paire de formules RK3(2) a été développée pour être utilisée avec la condition d'extrapolation local [231].

4.3.3 Extension continue des formules de RK

Une solution continue de l'intégration numérique peut être simplement obtenue à partir des formules d'intégration de RK. Cette fonctionnalité a été développée pour évaluer le vecteur $\boldsymbol{y}$ en dehors des points d'intégrations, $\forall n \, (t_n, \boldsymbol{y}_n)$ obtenus par l'algorithme de pas adaptatif, mais bien pour toutes valeurs de t, *i.e.* $\forall t \in [t_0, t_f] \, , \boldsymbol{y}(t)$. Cette formulation continue, appelée *"dense output"* dans la littérature anglophone, est très utile pour détecter efficacement la survenue d'évènements durant l'intégration que nous développerons dans la section suivante 4.3.4.

c_i	a_{ij}			$\hat{b}_i$	b_i	$\hat{b}_i^*$
0	0	0	0	$\frac{2}{9}$	$\frac{7}{24}$	$1-\frac{4}{3}\sigma+\frac{5}{9}\sigma^2$
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{4}$	$\sigma(1-\frac{2}{3})$
$\frac{3}{4}$	0	$\frac{3}{4}$	0	$\frac{4}{9}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{4}{3}\sigma(1-\frac{2}{3}\sigma)$
1	$\frac{2}{9}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{4}{9}$	0	$\frac{1}{8}$	$\sigma(\sigma-1)$

TAB. 4.3 : Tableau de Butcher pour la paire de formules RK3(2) avec fonction d'interpolation définie par $\hat{b}_i^*$ d'ordre 3 d'après [69, 21].

En s'appuyant sur la formule (4.3.8a), utilisée pour avancer en temps, on peut construire l'extension continue pour $t \in [t_n, t_{n+1}]$ comme

$$\boldsymbol{y}_{n+\sigma} = \hat{\boldsymbol{y}}(t_n + \sigma\Delta t) = \boldsymbol{y}_n + \sigma\Delta t \sum_{i=1}^{s^*} \hat{b}_i^*(\sigma)\boldsymbol{F}_i \,, \tag{4.3.11}$$

avec un paramètre $\sigma \in [0,1]$, $\hat{b}_i^*$ le $i^{\text{ième}}$ polynôme en σ et s^* le nombre d'évaluations pour obtenir l'interpolation [69, chap. 6]. Après l'effort de calcul des évaluations de $\hat{\boldsymbol{y}}_{n+1}$, les vecteurs $\boldsymbol{F}_i$ sont disponibles pour construire la fonction d'interpolation (4.3.11). Ce calcul d'interpolation n'est pas coûteux par rapport aux évaluations des fonctions $\boldsymbol{F}_i$. Il est à noter que le nombre d'étapes s^* peut être supérieur au nombre d'étapes de la formule pour $\hat{\boldsymbol{y}}_{n+1}$, surtout si l'on souhaite disposer d'une extension continue ayant le même ordre que celui de la formule $\hat{\boldsymbol{y}}$. Généralement, pour des formules de RK$p(q)$ d'ordres élevées ce sera le cas et des étapes supplémentaires ($s^* > s$) seront à réaliser pour construire l'extension continue [69]. Le vecteur b_i^* de la paire RK3(2) est visible en Table 4.3.

4.3.4 Localisation d'évènements

La localisation d'évènements au cours d'une intégration temporelle peut être utile lorsque l'utilisateur souhaite localiser des instants précis où le vecteur des inconnus $\boldsymbol{y}$ vérifie une condition particulière, *e.g.* maximum d'une variable, ou bien lorsque le modèle change à la suite d'une condition, *e.g.* rebond d'un projectile lorsqu'il atteint le sol. Ce problème se résume mathématiquement à la résolution de l'équation

$$g(t, \boldsymbol{y}) = 0 \,, \tag{4.3.12}$$

et à trouver le ou les zéros de la fonction g. En fonction des problématiques, plusieurs évènements peuvent être suivis et ils peuvent être de types terminaux, avec l'arrêt de la procédure d'intégration, ou non terminaux.

Pour localiser ces évènements, à chaque itération de l'algorithme un test de changement de signe de g entre t_n et t_{n+1} est effectué. Si, il y a changement de signe, la racine de g est cherchée entre t_n et t_{n+1} grâce à la fonction d'interpolation $\boldsymbol{y}_{n+\sigma}$ (4.3.11). Le lecteur est orienté vers Shampine et Thompson [232] pour plus de détails sur la localisation d'évènements. Cette fonctionnalité sera utilisée aux chapitres 6, 7 et 8, pour la localisation des critères de remodelages.

4.3.5 Cas des équations différentielles retardées (EDRs)

Les équations différentielles retardées (EDRs) sont une généralisation des EDOs dans lesquelles le vecteur second membre peut être fonction de l'état passé du système à divers instant $t = t - \tau_j$ avec τ_j un $j^{\text{ième}}$ retard constant.

Ces types d'équations permettent de modéliser de multiples processus naturels ou artificiels en écologie, physiologie, chimie, épidémiologie, ou encore en ingénierie [232, 140]. La modélisation par des EDRs d'un système va à l'encontre du principe de causalité qui stipule que l'état futur d'un système est indépendant de son passé et uniquement déterminé par son état présent [140]. C'est en ce sens qu'on peut voir les EDRs comme une généralisation des EDOs.

Un système d'EDRs s'écrit donc sous la forme

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{y}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{F}(t, \boldsymbol{y}, \boldsymbol{y}(t-\tau_1), \boldsymbol{y}(t-\tau_2), ..., \boldsymbol{y}(t-\tau_k),) \,, \text{ avec } \boldsymbol{y} \,, \boldsymbol{F} \in \mathbb{R}^N \,, \tag{4.3.13}$$

avec $\boldsymbol{y}(t)$ le vecteur d'état des N inconnus et $\boldsymbol{F}$ le vecteur second membre de taille N et τ_j pour $j = 1, ..., k$ les k retards du système définis positifs *i.e.* $\tau_{\min} = \min(\tau_1, ..., \tau_k) > 0$. Ce système d'équations est associé à une condition initiale $\boldsymbol{y}(t = 0) = \boldsymbol{y}_0$ ainsi qu'à un historique, noté $y(t < t_0) = \boldsymbol{h}(t)$.

La plupart des algorithmes pour EDRs utilisent des extensions continues de Runge-Kutta présentées en section 4.3.3 et l'algorithme d'adaptation du pas de temps énoncé en section 4.3.2 [232]. Les méthodes de RK fournissent tous les outils pour développer des algorithmes efficaces pour les EDRs.

La formulation d'un système EDRs introduit généralement l'apparition d'une discontinuité du premier ordre à l'instant initial entre la condition initiale et l'historique, *i.e.*

$$\left.\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{h}}{\mathrm{d}t}\right|_{t_0^-} \neq \boldsymbol{F}(t_0^+, \boldsymbol{y}(t_0^+ - \tau_1), ..., \boldsymbol{y}(t_0^+ - \tau_k)) \,. \tag{4.3.14}$$

Les EDRs ont la propriété de propager cette discontinuité initiale au niveau de la dérivée seconde $\mathrm{d}^2y/\mathrm{d}t^2$ aux instants $t_0 + \tau_1, ..., t_0 + \tau_k$, puis au niveau de la dérivé $\mathrm{d}^3y/\mathrm{d}t^3$ et ainsi de suite. Dans certains cas, des discontinuités d'ordre zéro peuvent même être considérées, *i.e.* $h(t_0^-) \neq y(t_0^+)$, comme ce sera le cas aux Chapitres 6, 7 et 8 pour modéliser une blessure initiale. Pour des retards constants, la localisation des discontinuités aux cours du temps est facilement déterminable à l'avance [232, 13].

Une adaptation de l'algorithme d'intégration à pas variable introduit en section 4.3.2 a été proposée par plusieurs auteurs [258, 231] pour prendre en compte ces discontinuités. En effet, l'ordre des méthodes de RK est garanti uniquement pour un vecteur second membre $\boldsymbol{F}$ suffisamment régulier à tout instant [231]. L'idée est qu'après localisation des discontinuités, l'algorithme à pas de temps adaptatif permette de tomber sur chaque discontinuité afin de les "tuer" [231]. D'après Shampine et Thompson [231], la localisation et la gestion des discontinuités d'ordre inférieure à l'ordre de la méthode d'intégration sont importantes lors de la résolution des EDRs. Pour plus de détails, nous orientons le lecteur vers les stratégies de gestion de la propagation des discontinuités proposées et discutées par les auteurs [231, 13, 279].

Au chapitre 5, nous développons un système d'équations différentielles comprenant une équation à retard. Un algorithme de résolution des EDRs et EDOs a été implémenté en `Python` car aucune solution précédemment développée par la communauté pythonienne n'était adaptée à notre problématique. Ce module, basé sur de précédents travaux [231, 69], nommé `solve_dde`, est disponible sur la plateforme `gitlab`[3]. Une validation de son implémentation est proposée en Annexe B.

[3] https://gitlab.com/jrme.jansen/solve_dde

À titre informatif, nous soulignons les efforts de développement de solveur pour EDRs, implémentant des paires de RK, des auteurs avec : `DKLAG6` et `DDE_SOLVER` écrit en Fortran [258], `dde23` en `Matlab` [231], `JiTCDDE` en `Python` [6].

Chapitre 5

Modélisation bio-chimio-mécanique multiéchelle de l'hyperplasie intimale

Table des matières

5.1 État de l'art sur la modélisation des maladies vasculaires 89
5.2 Descriptions des modèles et du cadre multiéchelle 91
5.2.1 Modélisation d'une hémodynamique newtonienne 91
5.2.2 Modélisation des espèces de la paroi artérielle 91
5.2.3 Modélisation biochimique 95
5.2.4 Couplage entre les modèles hémodynamique, d'espèces et biochimique 99
5.2.5 Résolution numérique du modèle 105

5.1 État de l'art sur la modélisation des maladies vasculaires

Avant de développer un nouveau modèle mathématique de l'hyperplasie intimale (HI), nous proposons une vue d'ensemble de l'état de l'art de la modélisation des dynamiques cellulaires et biochimiques couplées à l'hémodynamique dans le cadre de pathologies vasculaires.

Pour l'athérosclérose, Calvez et al. [32] ont proposé un système d'équations aux dérivées partielles (EDPs) de type réaction-diffusion pour modéliser l'évolution spatio-temporelle de la plaque athéromateuse. L'évolution de la plaque a été couplée à la dynamique locale de l'écoulement sanguin modélisé par les équations de Navier-Stokes. Goodman et al. [95] proposent un système d'EDPs couplées différent pour modéliser l'HI comme étape initiale du développement de l'athérosclérose, en couplant leurs équations de réaction-diffusion avec les équations de Navier–Stokes. Le modèle proposé a été utilisé pour étudier l'évolution dynamique de la lésion dans les régions d'écoulement pro-athérogène. Cilla et al. [42] ont élaboré un modèle sophistiqué de formation et de développement de plaques via des EDPs multiphysiques. Ils ont modélisé l'hémodynamique par les équations de Navier–Stokes, l'écoulement interstitiel dans les parois artérielles par un modèle de porosité basé sur les équations de Darcy et le bilan de masse dans la lumière et l'intima par des équations de réaction-diffusion. À l'aide d'un ensemble d'équations aux dérivées ordinaires (EDOs), Bulelzai et Dubbeldam [28] étudient l'évolution à long terme de la plaque d'athérome couplée à des stimuli hémodynamiques dans une configuration monodimensionnelle. Ils ont également présenté une étude de stabilité de leur modèle. Pour une synthèse de l'état actuel de la modélisation sur l'athérosclérose, nous renvoyons le lecteur

vers Avgerinos et Neofytou [10]. Pour étudier l'hypertension artérielle, Wilstein et al. [281] ont proposé un système d'équations algébriques et intégro-différentielles pour modéliser l'interaction entre les stimuli mécaniques et biochimiques. Pour l'hyperplasie néointimale, une première analyse cinétique mathématique de la prolifération cellulaire a été menée par Schwartz et al. [227] en utilisant une seule équation différentielle à taux de prolifération cellulaire non constant. Dans cette étude, ils comparent la solution analytique à plusieurs expériences. En utilisant des EDOs pour les équations de cinétiques cellulaires et biochimiques, Donadoni et al. [68] développent un modèle multiéchelle de l'hyperplasie néointimale au sein des couches intimale et médiale. Cette approche compartimentale a été appliquée à une configuration "spécifique-patient" pour comparer la progression de la maladie par imagerie et selon le modèle numérique. Escuer et al. [72] étudient le processus de resténose suite à l'implantation d'un stent par un ensemble d'EDPs de type diffusion-réaction pour modéliser l'évolution de la lésion. Dans le contexte des greffes vasculaires par ingénierie tissulaire, Khosravi et al. [130] proposent un ensemble d'EDOs couplées pour modéliser le développement des greffes avec des équations bio-chimio-mécaniques. Après validation du modèle, ils utilisent des études paramétriques pour évaluer l'influence des interventions pharmacologiques ciblées sur le développement du greffon.

Plus globalement, des modèles ont été proposés dans le contexte général de la croissance et du remodelage artériel. Irons et Humphrey [112] ont utilisé un modèle booléen basé sur de l'inférence logique pour modéliser la mécanobiologie artérielle et les signalisations cellulaires sous la forme d'un ensemble d'EDOs pondérées par fonctions de Hill normalisées. Marino et al. [161] développent un cadre multiphysique pour la physiopathologie artérielle en modélisant le transport moléculaire, les voies de signalisation cellule-cellule et le remodelage artériel. Enfin, sur la thématique connexe de la cicatrisation des plaies, des modèles d'EDOs ont été proposés pour étudier les influences des types cellulaires [213] et les mécanismes moléculaires régulant l'inflammation [177] sur le développement des plaies en ajoutant des équations aux dérivées à retards (EDRs).

Compte tenu du rôle central de l'HI parmi les pathologies vasculaires, des efforts de modélisation antérieurs et du lien étroit entre endofibrose et HI [12], nous proposons un modèle multiéchelle et multiphysique de l'évolution temporelle de l'HI. Un examen complet de la physiopathologie de l'hyperplasie intimale est disponible au chapitre 3. En partant des travaux de Donadoni et al. [68], notre modèle est écrit sous la forme d'un ensemble d'équations différentielles (EDOs et EDRs) dans les couches intimale et médiale de la paroi artérielle. Dans cette approche compartimentale, les dépendances spatiales s'expriment implicitement sous la forme des couches intimale et médiale à l'intérieur desquelles nous modélisons les dynamiques cellulaires et biochimiques. Nous modélisons les principaux mécanismes cellulaires et biochimiques en considérant un couplage avec l'hémodynamique au sein d'un modèle tractable. La caractérisation de l'influence de l'hémodynamique sur le développement de l'HI reste à explorer, car seuls quelques groupes de recherche ont proposé ce type d'étude [68, 281, 95]. L'enjeu de développer des modèles tractables est de simplifier à l'essentiel sachant que les pathologies sont des sommes de cascades d'interactions biologiques et physiques complexes. Dans ce processus de simplification, les cinétiques des espèces et des facteurs de croissance (FCs) modélisées seront supposées du premier ordre comme pour le renouvellement du collagène [106]. Nous pensons que l'élaboration et la validation d'un modèle d'EDOs et d'EDRs est essentiel avant toute augmentation de la complexité du modèle, notamment en ajoutant des dépendances spatiales explicitement via des EDPs.

Ce chapitre est organisé selon le plan suivant. En section 5.2, le cadre multiéchelle de la modélisation est présenté avec : en section 5.2.1 les hypothèses hémodynamiques et les équations utilisées, en section 5.2.2 les équations d'espèces vasculaires au sein de l'intima et de la média, en section 5.2.3 le modèle biochimique de la biodisponibilité des sept familles de facteurs de croissance (FCs) consi-

dérées, et en section 5.2.4 les méthodes de couplage entre la dynamique des espèces, la biochimie et l'hémodynamique, et enfin en section 5.2.5 les méthodes numériques utilisées.

5.2 Descriptions des modèles et du cadre multiéchelle

5.2.1 Modélisation d'une hémodynamique newtonienne

Les forces hémodynamiques sont connues pour moduler le développement de pathologies vasculaires [276] (discuté en section 3.2.3.1). Pour l'HI, l'écoulement sanguin est même décrit comme "*best associated with the formation of intimal hyperplasia*" [59]. Nous considérons une description simplifiée de l'hémodynamique artérielle comme un écoulement laminaire stationnaire dans un conduit rigide, dans lequel le sang est supposé être un fluide newtonien incompressible. Nous écartons ainsi, dans un premier temps, les effets non-newtoniens du sang développés en section 6.1.4. Sous ces hypothèses, l'hémodynamique est modélisée par les équations de Navier-Stokes incompressible

$$\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + (\boldsymbol{u} \cdot \boldsymbol{\nabla})\, \boldsymbol{u} = -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla} p + \nu \Delta \boldsymbol{u} \quad \text{dans } \Omega_\mathrm{l}\,, \tag{5.2.1a}$$

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u} = 0 \quad \text{dans } \Omega_\mathrm{l}\,, \tag{5.2.1b}$$

avec $\boldsymbol{u}$ le champ vectoriel de vitesse, p le champ scalaire de pression, ρ la masse volumique du sang supposée constante, ν la viscosité cinématique constante, $\mu = \rho\nu$ la viscosité dynamique. Le domaine fluide Ω_l est visible en Figure 5.1. Nous renvoyons le lecteur vers la section 4.1.1 pour un développement et une description plus aboutie des équations (5.2.1).

Le vecteur de contrainte pariétale hémodynamique $\boldsymbol{\tau}_p$ et sa norme sont définis respectivement par les équations (4.1.20a) et (4.1.20b). La norme de la contrainte pariétale (4.1.20b) sera utilisée dans ce modèle pour coupler l'hémodynamique avec la croissance des tissus en section 5.2.4.

Les trois constantes hémodynamiques du modèle sont présentées en Table 5.1.

5.2.2 Modélisation des espèces de la paroi artérielle

Dans cette section, nous obtenons l'ensemble des équations couplées décrivant l'évolution des espèces cellulaires et non cellulaires dans la paroi artérielle, sous forme d'un système différentiel du premier ordre comptant sept ODEs et deux EDRs. Le terme "espèce" est ici utilisé pour désigner les cellules et fibres constituant la paroi d'un vaisseau sanguin. Ces équations sont écrites pour modéliser une pathologie qui "... *results from the net increase in cell number and ECM, which are dependent on rates of cellular migration, proliferation, and death and on rates of ECM synthesis and degradation...*" [126]. Nous modélisons donc l'évolution dynamique des principales populations cellulaires et de la matrice extracellulaire (MEC) au sein des couches intimale et médiale dans les trois ensembles d'équations suivants :

1. Premièrement, les cellules endothéliales (CEs) sont considérées car elles ont un rôle primordial dans le développement pathologique ainsi que dans le maintien de l'homéostasie [149, 41]. L'équation d'évolution des CEs, de type logistique, au sein de la monocouche d'endothélium est décrite d'après Ultman et al. [262] par

$$\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t} = r_E E \left(1 - \frac{E}{E_\mathrm{max}}\right) \text{ dans } \Gamma_\mathrm{e}\,, \tag{5.2.2}$$

où E est le nombre de cellules, E_max le nombre physiologique de CEs pour avoir une monocouche confluente et r_E le taux de prolifération cellulaire.

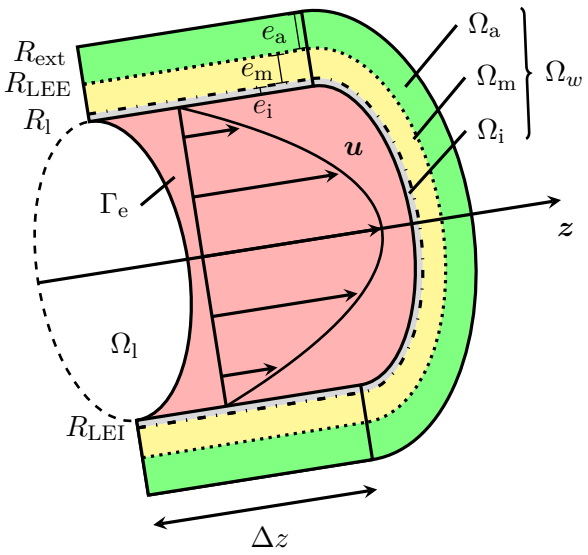


FIG. 5.1 : Segment d'une artère idéalisée de longueur Δz. Ω_{l} est le volume luminal délimité par le rayon luminal R_{l}. Γ_{e} représente la surface endothéliale. Ω_{i} est la couche intimale d'épaisseur e_{i} entre R_{l} et R_{LEI}, la limite élastique interne. Ω_{m} est la couche médiale d'épaisseur e_{m} entre R_{LEI} et R_{LEE}, la limite élastique externe. Ω_{a} est l'adventice d'épaisseur e_{a} entre R_{LEE} et R_{ext}, le rayon externe de l'artère. Sous les hypothèses hémodynamiques formulées en section 5.2.1, le vecteur vitesse solution des équations (5.2.1) est le profil de vitesse de Poiseuille $\boldsymbol{u}$ représenté avec des flèches dont l'équation est visible en (4.1.23).

2. Les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs) jouent un rôle important dans l'homéostasie de la paroi artérielle au travers par leur hétérogénéité phénotypique avec les contractiles (CMLCs) et les sécrétoires (CMLSs) [17]. En partant des équations proposées par Donadoni et al. [68], nous modifions les quatre équations couplées pour la dynamique des CMLVs au sein des couches artérielles. Les indices "i" et "m" font référence respectivement aux couches intimale et médiale. Les équations pour les CMLCs et les CMLSs sont écrites comme une somme de propriétés fonctionnelles (PFs) avec comme convention un signe positif pour une production et un signe négatif pour une destruction.

   - L'évolution des CMLCs au sein de l'intima et de la média est modélisée par les équations logistiques modifiées suivantes

$$\frac{\mathrm{d}Q_{\text{i}}}{\mathrm{d}t} = r_Q Q_{\text{i}} \left(1 - \frac{Q_{\text{i}}}{Q_{\text{i}_{\max}}}\right) - c_{\text{i}} Q_{\text{i}} + m_{\text{i}} Q_{\text{m}} \qquad \text{dans } \Omega_{\text{i}}\,, \tag{5.2.3a}$$

$$\frac{\mathrm{d}Q_{\text{m}}}{\mathrm{d}t} = r_Q Q_{\text{m}} \left(1 - \frac{Q_{\text{m}}}{Q_{\text{m}_{\max}}}\right) - c_{\text{m}} Q_{\text{m}} - m_{\text{i}} Q_{\text{m}} \text{ dans } \Omega_{\text{m}}\,. \tag{5.2.3b}$$

     $Q_{\text{i,m}}$ sont les nombres de CMLCs, et $Q_{\text{i,m}_{\max}}$ sont les nombres physiologiques de CMLCs utiles pour l'homéostasie vasculaire. Le taux de prolifération est noté r_Q. Les coefficients $c_{\text{i,m}}$ sont les taux de dédifférenciations des CMLCs en CMLSs. Enfin, m_{i} est le taux de migration des CMLVs depuis la média vers l'intima. Les taux $c_{\text{i,m}}$ et m_{i} sont dépendants de la biodisponibilité des FCs, détaillés en sections 5.2.3 et 5.2.4. Les domaines spatiaux des couches intimale et médiale sont notés respectivement Ω_{i} et Ω_{m}.

- Les équations pour les CMLSs sont écrites comme

$$\frac{\mathrm{d}S_\mathrm{i}}{\mathrm{d}t} = c_\mathrm{i}Q_\mathrm{i} + (p_\mathrm{i} - a_\mathrm{i})(S_\mathrm{i} - S_\mathrm{i}^\mathrm{eq}) + m_\mathrm{i}S_\mathrm{m} \qquad \text{dans } \Omega_\mathrm{i}\,, \tag{5.2.4a}$$

$$\frac{\mathrm{d}S_\mathrm{m}}{\mathrm{d}t} = c_\mathrm{m}Q_\mathrm{m} + (p_\mathrm{m} - a_\mathrm{m})(S_\mathrm{m} - S_\mathrm{m}^\mathrm{eq}) - m_\mathrm{i}S_\mathrm{m} \text{ dans } \Omega_\mathrm{m}\,, \tag{5.2.4b}$$

avec $c_{\mathrm{i,m}}$ et m_i utilisés dans (5.2.3). $p_{\mathrm{i,m}}$ et $a_{\mathrm{i,m}}$ sont respectivement les taux de prolifération et d'apoptose des CMLSs et $S_{\mathrm{i,m}}^\mathrm{eq}$ est le nombre de CMLSs d'équilibre défini en (5.2.10). Comme pour $c_{\mathrm{i,m}}$ et m_i, $p_{\mathrm{i,m}}$ et $a_{\mathrm{i,m}}$ sont dépendantes de la biodisponibilité des FCs selon les lois décrites en sections 5.2.3 et 5.2.4.

3. L'évolution de la MEC est globalement considérée comme étant celle de l'unique quantité de collagène "jeune" notée $C_{y_{\mathrm{i,m}}}$ dans l'intima et la média [68]. L'évolution de la MEC est fonction d'un équilibre entre la production par les $S_{\mathrm{i,m}}$, l'auto-dégradation du collagène et du vieillissement du collagène, modélisé par le terme $s_{\mathrm{i,m}}$ défini par les équations (5.2.6), selon

$$\frac{\mathrm{d}C_{y_{\mathrm{i,m}}}}{\mathrm{d}t} = \lambda_{\mathrm{i,m}}S_{\mathrm{i,m}} - \chi_{\mathrm{i,m}}C_{y_{\mathrm{i,m}}} - s_{\mathrm{i,m}} \text{ dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,. \tag{5.2.5}$$

$\lambda_{\mathrm{i,m}}$ sont les taux de production de collagène par les CMLSs, $\chi_{\mathrm{i,m}}$ les taux d'auto-dégradation et $s_{\mathrm{i,m}}$ le taux de vieillissement du collagène. Nous ne supposons pas que les CMLCs ont la capacité de synthétiser des fibres de collagène comme dans [68]. Comme pour les équations (5.2.3) (5.2.4), les propriétés fonctionnelles du collagène sont dépendantes de la biodisponibilité des FCs.

Dans différentes pathologies vasculaires, Feugier et Rouvière [78], Ojha et al. [183] décrivent le vieillissement des lésions lors de l'analyse histologique. Les fibres de collagène auraient la capacité de vieillir sans plus se dégrader, ou de passer de fibres normales/jeunes à des fibres anciennes. Les fibres "vieilles" auraient la capacité de rester dans les tissus sans auto-dégradation sur le long terme [77, 12]. Pour modéliser ce processus de vieillissement, deux EDRs sont utilisées comme

$$\frac{\mathrm{d}C_{o\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = s_{\mathrm{i,m}} \text{ dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.6}$$

avec $s_{\mathrm{i,m}}$ le taux de vieillissement et $C_{o\mathrm{i,m}}$ la quantité de vieilles fibres. Les taux sont obtenus via la dérivation temporelle de la quantité de vieilles fibres de collagène qui est supposée être

$$C_{o\mathrm{i,m}} = \frac{1}{\tau_C}\int_{-\infty}^{t} \Phi\left[C_{y_{\mathrm{i,m}}}(u), C_{y\,\mathrm{i,m}}^\mathrm{eq}(u), C_{y_{\mathrm{i,m}}}(u-\tau_C), C_{y\,\mathrm{i,m}}^\mathrm{eq}(u-\tau_C)\right]\mathrm{d}u \text{ dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,. \tag{5.2.7}$$

τ_C est le retard de vieillissement du collagène, Φ est une fonction seuil décrite en section 5.2.4.2, $C_{y_{\mathrm{i,m}}}(t-\tau_C)$ est l'évaluation de $C_{y_{\mathrm{i,m}}}$ à $t-\tau_C$ et $C_{y\,\mathrm{i,m}}^\mathrm{eq}$ est la quantité d'équilibre de collagène. L'équation (5.2.7) signifie que, si pendant τ_C une quantité excessive de fibres de collagène n'est pas régulée par les mécanismes normaux de productions/dégradations (5.2.5), alors elle sera exprimée en tant que vieille fibre de collagène. De plus, nous supposons que les vieilles fibres de collagène resteront dans la paroi sans se dégrader. La dérivation temporelle de (5.2.7) permet d'obtenir les expressions des taux de vieillissement comme

$$\frac{\mathrm{d}C_{o\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = s_{\mathrm{i,m}} = \frac{1}{\tau_C}\Phi\left[C_{y_{\mathrm{i,m}}}(t), C_{y\,\mathrm{i,m}}^\mathrm{eq}(t), C_{y_{\mathrm{i,m}}}(t-\tau_C), C_{y\,\mathrm{i,m}}^\mathrm{eq}(t-\tau_C)\right] \text{ dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,. \tag{5.2.8}$$

Les variables d'équilibres introduites dans (5.2.4) et (5.2.8) sont le résultat de la considération suivante. Les populations cellulaires de la paroi artérielle tendent à maintenir les fonctions physiologiques

pariétale comme la conservation des propriétés mécaniques, *e.g.* élasticité, rigidité, perméabilité. Sans prise en compte explicite de la modélisation mécanique de la paroi artérielle, nous supposons que les propriétés mécaniques physiologiques sont liées aux concentrations de collagène dans les couches, notées $c^{\mathrm{ph}}_{C_{\mathrm{i,m}}} = \rho_c \varphi^{C^{\mathrm{ph}}}_{\mathrm{i,m}}$, où $\varphi^{C^{\mathrm{ph}}}_{\mathrm{i,m}}$ sont les fractions volumiques physiologiques de collagène dans les couches et ρ_c est la masse volumique du collagène. Nous supposons que cette conservation passe par le maintien d'une certaine quantité de collagène dans les couches, notée ${C_y}^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}}$. Une fois cet objectif atteint, les espèces de la paroi devraient rester à l'équilibre. Nous définissons la quantité d'équilibre de collagène comme

$$ {C_y}^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}} = c^{\mathrm{ph}}_{C_{\mathrm{i,m}}} V_{\mathrm{i,m}} \,, \tag{5.2.9} $$

avec $V_{\mathrm{i,m}}$ le volume des couches à chaque instant défini par les équations (5.2.11). La quantité de CMLSs, notée $S^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}}$, doit produire suffisamment de fibres pour compenser l'auto-dégradation du collagène $\chi_{\mathrm{i,m}} C_{y_{\mathrm{i,m}}}$ défini dans (5.2.5) et ainsi restaurer un état mécanique préférentiel au niveau des tissus [55]. Ce nombre de cellules d'équilibre est alors défini comme

$$ S^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}} = \frac{\chi_{\mathrm{i,m}}}{\lambda_{\mathrm{i,m}}} {C_y}^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}} \,. \tag{5.2.10} $$

Les relations (5.2.9) et (5.2.10) définissent un couple de variables d'équilibre $({C_y}^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}}, S^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}})$ qui a un double rôle. Le couple tend à restituer dans la paroi artérielle une concentration physiologique de collagène à tout instant et il permet aux équations (5.2.4) de retrouver un état d'équilibre quand $S_{\mathrm{i,m}} = S^{\mathrm{eq}}_{\mathrm{i,m}}$, indépendamment du taux de régénération des CMLSs ($r = p - a$) qui est dépendant de la biodisponibilité des FCs.

Finalement, les neuf équations différentielles (5.2.2), (5.2.3), (5.2.4), (5.2.5) et (5.2.6) modélisent la dynamique des espèces vasculaires dans les couches intimale et médiale. Sous des conditions physiologiques, qui seront décrites durant l'introduction du cas-test en section 6.1, les équations des espèces présentent un état d'équilibre contrairement au modèle proposé par Donadoni et al. [68] (à condition que $p_{\mathrm{i,m}} \leq a_{\mathrm{i,m}}$ et $\mathrm{t}_{c,m} > 1$). Cet état d'équilibre modélise l'homéostasie vasculaire comme un processus statique bien qu'il soit vraiment dynamique, tel que nous l'avons présenté en section 2.4.

D'après Donadoni et al. [68] et en supposant des cellularités volumiques des espèces constantes, l'évolution des volumes des couches est liée à la dynamique des espèces par les relations

$$ V_{\mathrm{i}} = \frac{E}{\rho_E} + \frac{S_{\mathrm{i}} + Q_{\mathrm{i}}}{\rho_s} + \frac{C_{y_{\mathrm{i}}} + C_{o\mathrm{i}}}{\rho_c} + V^{\mathrm{o}}_{\mathrm{i}} \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i}} \,, \tag{5.2.11a} $$

$$ V_{\mathrm{m}} = \frac{S_{\mathrm{m}} + Q_{\mathrm{m}}}{\rho_s} + \frac{C_{y_{\mathrm{m}}} + C_{o\mathrm{m}}}{\rho_c} + V^{\mathrm{o}}_{\mathrm{m}} \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{m}} \,, \tag{5.2.11b} $$

$$ V_w = V_{\mathrm{i}} + V_{\mathrm{m}} + V_{\mathrm{a}} \quad \text{dans } \Omega_w \,, \tag{5.2.11c} $$

avec ρ_s la cellularité volumique des CMLVs, ρ_E la cellularité volumique des CEs, ρ_c la masse volumique du collagène, $V^{\mathrm{o}}_{\mathrm{i,m}}$ volumes constants d'autres espèces non modélisées dans l'intima et la média, V_a le volume de l'adventice constant et V_w le volume de la paroi artérielle. La cellularité volumique des CEs est calculée, supposant une forme ellipsoïdale, comme

$$ \rho_E = 1 \Big/ \left(\frac{4}{3} \pi \frac{w_E}{2} \frac{l_E}{2} \frac{e_E}{2} \right) \,, \tag{5.2.12} $$

avec w_E et l_E respectivement la largeur et la longueur de la cellule et e_E l'épaisseur de l'endothélium.

L'hypothèse de cellularité volumique constante néglige la capacité d'hypertrophie des cellules. La taille des cellules ne change pas avec le temps et les variations de volume des couches artérielles

sont uniquement induites par les variations de la quantité de collagène et du nombre de cellules. Lorsque les cellules s'hypertrophient, l'hypothèse de cellularité volumique constante peut conduire à des erreurs [20]. Mais en première approximation, nous modélisons le développement d'une pathologie artérielle induite par l'hyperplasie, *i.e.* une augmentation du nombre de cellules. De plus, le modèle ignore les espèces biochimiques (introduites dans la section 5.2.4.2) dans le calcul des volumes et suppose que les espèces sont réparties de manière homogène dans les couches.

Enfin, connaissant le volume d'une espèce X au sein des couches $V_{\mathrm{i,m}}^X$ et le volume total des couches $V_{\mathrm{i,m}}$, nous définissons les fractions volumiques de l'espèce comme $\varphi_{\mathrm{i,m}}^X = V_{\mathrm{i,m}}^X / V_{\mathrm{i,m}}$ dans $\Omega_{\mathrm{i,m}}$, avec les propriétés suivantes $\sum_X \varphi_{\mathrm{i}}^X = \sum_X \varphi_{\mathrm{m}}^X = 1$.

La Table 5.1 résume les valeurs des quatorze paramètres constants propres au modèle d'espèces vasculaires.

5.2.3 Modélisation biochimique

Dans la section 5.2.2, nous avons proposé un jeu d'équations différentielles pour les espèces artérielles selon différentes propriétés fonctionnelles des espèces (PFEs). Ces propriétés dépendent fortement de la biodisponibilité des facteurs de croissance, elle-même modulée par l'hémodynamique et la dynamique des espèces [41, 207].

Nous développons ci-après un modèle de dynamique des FCs au sein des couches intimale et médiale. Nous nous concentrons sur les familles de FCs les plus impactantes. Six familles de FCs et la molécule d'oxyde nitrique (NO) sont considérées et décrites en Table 5.2. Les activités régulatrices des FCs passent par plusieurs types de mécanismes selon une organisation en cellules productrices et cibles. La Table 5.2 présente toutes les hypothèses utilisées pour l'élaboration de notre modèle.

La quantité de facteur de croissance x est notée $\eta_{\mathrm{i,m}}^x$ dans les couches intimale et médiale. L'évolution temporelle de $\eta_{\mathrm{i,m}}^x$ suit l'équation différentielle cinétique générale de la forme

$$\frac{\mathrm{d}\eta_{\mathrm{i,m}}^x}{\mathrm{d}t} = \bar{M}_{\mathrm{i,m}}^x - \left[\varphi_{\mathrm{i,m}}^S k_c N_c^x + \zeta^x\right] \eta_{\mathrm{i,m}}^x + \sum_y \varphi_{\mathrm{i,m}}^S k_c \eta_{\mathrm{i,m}}^y \text{ dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.13}$$

avec ζ^x le taux de dégradation de x, $\bar{M}_{\mathrm{i,m}}^x$ le terme source de x, et $\sum_y \varphi_{\mathrm{i,m}}^S k_c \eta_{\mathrm{i,m}}^y$ et $\varphi_{\mathrm{i,m}}^S k_c N_c^x$ les termes de couplage associés entre les FCs y et x avec k_c le taux de couplage. La forme de l'équation (5.2.13) est basée sur des modélisations biochimiques précédentes [68, 161]. Nous modélisons les mécanismes de couplage inter-FC, nommés "signalisation autocrine" d'après [17], de la façon suivante. Les termes de couplages sont pondérés par les fractions volumiques des CMLSs [161], et pour chaque mécanisme de y sur x, le même terme s'écrit également dans l'équation pour y avec un signe négatif pour modéliser l'inactivation après la signalisation. Cette procédure aboutit à l'écriture du terme $-\varphi_{\mathrm{i,m}}^S k_c N_c^x \eta_{\mathrm{i,m}}^x$ qui est la proportion de x inactivée par les mécanismes de couplage inter-FCs, où N_c^x est le nombre de mécanismes de couplages considérés pour x.

Dans ce modèle biochimique, on se limite à l'échelle spatiale minimale des cellules, on ne modélise alors pas les phénomènes cinétiques intracellulaires en lien avec l'attachement des FCs sur les récepteurs cellulaires, ni les voies de signalisation agissant sur les destins cellulaires. Nous renvoyons le lecteur vers les références [244, 112], pour la présentation de modèles mathématiques prenant en compte des voies de signalisation intracellulaire. Cependant, nous considérons un terme de dégradation du FC au sein des couches $-\zeta^x \eta_{\mathrm{i,m}}^x$.

Les termes sources $\bar{M}_{\mathrm{i,m}}^x$ modélisent l'influence double de l'endothélium sur un FC x : tout d'abord, en tant que barrière, l'endothélium protège les tissus des molécules et des cellules qui circulent dans la

Constante	Description	Valeur	Unité	Référence(s)
Géomètrie				
w_E	Largeur d'une CE	13.2×10^{-6}	m	Prescrit par [90]
l_E	Longueur d'une CE	25.8×10^{-6}	m	Prescrit par [90]
e_E	Épaisseur de l'endothélium	2.0×10^{-6}	m	Prescrit par [124]
R_{l0}	Rayon luminal initial	4×10^{-3}	m	Choisi
e_0	Épaisseur de la paroi artérielle initiale	5×10^{-4}	m	Estimé d'après [124]
R_{ext}	Rayon externe artériel	4.5×10^{-3}	m	Calculé comme $R_{\text{ext}} = R_{l0} + e_0$
Δz	Longueur de l'artère	1×10^{-3}	m	Choisi
Hémodynamique				
μ	Viscosité dynamique du sang	3.45×10^{-3}	Pa s	Prescrit par [212]
ρ	Masse volumique du sang	1.056×10^{3}	kg m^{-3}	Prescrit par [212]
ν	Viscosité cinématique du sang	3.27×10^{-6}	m^2/s	Calculé comme $\nu = \mu/\rho$
Re	Nombre de Reynolds	3.0×10^{2}	–	Choisi
Espèces vasculaires				
r_E	Taux de prolifération des CEs	7.2×10^{-1}	jour^{-1}	Prescrit par [262]
r_Q	Taux de prolifération des CMLCs	1.0×10^{-2}	jour^{-1}	Estimé d'après [130]
c^0	Taux de dédifférenciation de CMLCs en CMLSs	2.5×10^{-1}	jour^{-1}	Choisi
m^0	Taux de migration des CMLVs	1.0×10^{-1}	jour^{-1}	Choisi
p^{eq}	Taux de prolifération des CMLSs	2.4×10^{-1}	jour^{-1}	Prescrit par [25]
a^{eq}	Taux d'apoptose des CMLSs	2.4×10^{-1}	jour^{-1}	Calculé comme $p_{\text{eq}} = a_{\text{eq}}$
λ_{eq}	Taux de production de collagène	2.16×10^{-13}	g/cell/jour	Prescrit par [68]
χ^{eq}	Taux d'auto-dégradation du collagène	3.3×10^{-2}	jour^{-1}	Prescrit par [68]
τ_C	Retard de vieillissement du collagène	4.5×10^{1}	jour	Choisi
ρ_c	Masse volumique du collagène	2×10^{3}	g/m^3	Prescrit par [68]
ρ_s	Cellularité volumique des CMLVs	2.18×10^{14}	$1/\text{m}^3$	Prescrit par [68]
ρ_E	Cellularité volumique des CEs	2.80×10^{15}	$1/\text{m}^3$	Calculé d'après (5.2.12)
t_m	Valeur seuil de migration	1.8	–	Choisi
t_c	Valeur seuil de dédifférenciation	1.1	–	Choisi
Biochimie				
ζ	Taux de dégradation des FCs	1×10^{-1}	jour^{-1}	Estimé d'après [161, 72]
k_c	Taux de couplage inter-FCs	1.0	jour^{-1}	Choisi
β	Paramètre de dénudation	3.0	–	Estimé d'après [50]
R^{NO}_{max}	Taux de production maximal de NO	3.358×10^{8}	$\text{ng}/(\text{m}^3\text{d})$	Estimé d'après [5]
R^{NO}_{min}	Taux de production minimal de NO	-6.108×10^{-1}	$\text{ng}/(\text{m}^3\text{d})$	Estimé d'après [5]
$\alpha_{R^{\text{NO}}}$	Paramètre de réglage de la pente de R^{NO}	2.5	Pa^{-1}	Estimé d'après [5]
$\tau^{R^{\text{NO}}}_p$	Paramètre de décalage de R^{NO}	9.49×10^{-1}	Pa	Estimé d'après [5]
P^{a}_{max}	Perméabilité apparente maximale	4.187×10^{-4}	m/d	Estimé d'après [50, 95]
P^{a}_{min}	Perméabilité apparente minimale	4.263×10^{-6}	m/d	Estimé d'après [50, 95]
α_P	Paramètre de réglage de la pente de P^{a}	-1.92	Pa^{-1}	Estimé d'après [50, 95]
τ^P_p	Paramètre de décalage de P^{a}	0.68	Pa	Estimé d'après [50, 95]
c^{NO}_{p}	Concentration en NO dans le plasma	1.88×10^{4}	ng/m^3	Calculé
$c^{\text{PDGF}}_{\text{p}}$	Concentration en PDGF dans le plasma	4.5×10^{5}	ng/m^3	Prescrit par [215]
$c^{\text{FGF}}_{\text{p}}$	Concentration en FGF dans le plasma	6.4×10^{3}	ng/m^3	Prescrit par [142]
c^{Ag}_{p}	Concentration en Ag dans le plasma	7.20×10^{4}	ng/m^3	Prescrit par [147]
$c^{\text{TGF}}_{\text{p}}$	Concentration en TGF dans le plasma	1.3×10^{6}	ng/m^3	Prescrit par [115]
$c^{\text{TNF}}_{\text{p}}$	Concentration en TNF dans le plasma	1.9×10^{4}	ng/m^3	Prescrit par [199]
$c^{\text{MMP}}_{\text{p}}$	Concentration en MMP dans le plasma	3.0×10^{8}	ng/m^3	Estimé d'après [123]
k	Taux de consommation moléculaire de la paroi	1×10^{-2}	s^{-1}	Prescrit par [152]
D	Coefficient de diffusion moléculaire de la paroi	8.48×10^{-10}	m^2s^{-1}	Prescrit par [152]
Intégration temporelle du cas-test proposé au Chapitre 6				
t_0	Instant initial	0.0	jour	Choisi
t_f	Instant final	$4.0 \times 10^{4*}$	jour	Choisi
d_0	Paramètre d'endommagement initial	9.9×10^{-1}	–	Choisi
$\boldsymbol{y}_0$	Conditions initiales de (5.2.17)	voir Table 6.2		Choisi (voir section 6.1.1)
$\boldsymbol{h}_0$	Historique de (5.2.17)	voir Table 6.2		Choisi (voir section 6.1.1)
A_{tol}	Tolérance numérique absolue	1×10^{-8}	–	Choisi
R_{tol}	Tolérance numérique relative	1×10^{-6}	–	Choisi
ε	Sensibilité du remodelage	1×10^{-2}	–	Choisi
ϵ	Sensibilité à l'équilibre	1×10^{-4}	–	Choisi
Fractions volumiques des espèces dans la paroi artérielle				
φ^{el}_w	Élastine	2.5×10^{-1}	–	Estimé d'après [182, 92, 15, 161]
φ^{CMLVs}_w	CMLVs	2.4×10^{-1}	–	Estimé d'après [182, 92, 15, 161]
φ^{C}_w	Collagène	4.5×10^{-1}	–	Estimé d'après [182, 92, 15, 161]
φ^{E}_w	CEs	3.7656×10^{-3}	–	Calculé
φ^{o}_w	Autres espèces	5.6234×10^{-2}	–	Calculé

*Un autre temps final est atteint correspondant à un nouvel état d'équilibre.

TAB. 5.1 : Liste des définitions, valeurs, unités et références des paramètres du modèle. Par abus de langage, nous écrivons des cellules comme une unité. Nous différencions les données si elles sont prescrites ou estimées à partir d'études, choisies ou estimées par nos soins si elles ne sont pas disponibles dans la littérature, ou bien calculées.

Famille de FC	Abréviation	Cellule(s) Productrice(s)	Cible(s)	Relation(s) de Couplage	N_c
Nitric–Oxide	NO	CEs [5], CMLSs[18]	CMLSs[201]	–	0
Platelet–Derived–GF isoforms	PDGF	CEs[221, 207], CMLSs[221, 207]	CMLSs[187, 201, 207]	Ag[64, 17], TGF[17, 127], FGF[17]	3
Fibroblast–GF	FGF	CEs[171, 207], CMLSs[171, 207]	CMLSs[207]	Ag[167, 17], PDGF[168], MMP[190]	3
Angiotensin–II	Ag	CEs[17, 201], CMLSs[17, 167]	CMLSs[17, 167]	PDGF[17], TGF[17], FGF[17]	3
Transforming–GF	TGF	CEs [201, 207], CMLSs [201, 207]	CMLSs [201, 207]	Ag [167, 17], MMP [190]	2
Tumor Necrosis Factor	TNF	CEs [207, 237], CMLSs [207, 237]	CMLSs[207, 237]	MMP[190, 207]	1
Matrix–MetalloProteinase–2–9	MMP	CEs[180], CMLSs[201, 14]	CMLSs[201]	TNF[180, 255], FGF[180], PDGF[180]	3

TAB. 5.2 : Dénombrement des facteurs de croissance (FCs), cellules productrices et cellules cibles. Les mécanismes de couplage inter-FC modélisés sont résumés. N_c est le nombre total de mécanismes de couplage pour un FC donné. Les références utilisées sont précisées à chaque hypothèse.

lumière ; deuxièmement, l'endothélium est également une source de x, à la fois en tant que producteur et en tant que membrane permettant au facteur de croissance x de passer du sang aux couches artérielles. Les termes $\bar{M}^x_{\mathrm{i,m}}$ sont calculés en moyennant le flux m^x de x à travers des épaisseurs des couches intimale et médiale $e_{\mathrm{i,m}}$ (voir géométrie en Figure 5.1)

$$\bar{M}^x_{\mathrm{i}} = \frac{1}{e_{\mathrm{i}}}\int_{R_{\mathrm{l}}}^{R_{\mathrm{LEI}}} m^x(r)\mathrm{d}r \text{ dans } \Omega_{\mathrm{i}} \quad \text{et} \quad \bar{M}^x_{\mathrm{m}} = \frac{1}{e_{\mathrm{m}}}\int_{R_{\mathrm{LEI}}}^{R_{\mathrm{LEE}}} m^x(r)\mathrm{d}r \text{ dans } \Omega_{\mathrm{m}}. \tag{5.2.14}$$

La variation radiale de m^x et les deux valeurs moyennées sont représentées en Figure 5.2. Le flux intégré sur la surface, m^x, est la solution d'une équation de diffusion-réaction stationnaire unidimensionnelle en coordonnées cylindriques (r,θ,z) avec r la coordonnée radiale, z la coordonnée axiale et θ la coordonnée circonférentielle. Son expression est

$$m^x(r) = 2\pi r \Delta z \; B^x \frac{I_1(\kappa r)K_1(\kappa R_{\mathrm{ext}}) - K_1(\kappa r)I_1(\kappa R_{\mathrm{ext}})}{I_1(\kappa R_{\mathrm{l}})K_1(\kappa R_{\mathrm{ext}}) - K_1(\kappa R_{\mathrm{l}})I_1(\kappa R_{\mathrm{ext}})} \text{ dans } \Omega_w\,, \tag{5.2.15}$$

avec Δz la longueur artérielle, I_1 et K_1 respectivement les fonctions de Bessel modifiées de première et deuxième espèce et $\kappa^2 = k/D$ le rapport du taux de consommation tissulaire k sur le coefficient de diffusion moléculaire D de x dans le tissu. La condition limite B^x à $r = R_{\mathrm{l}}$ est définie en section 5.2.4. Les détails sur la solution analytique (5.2.15) sont fournis dans l'annexe D.

Notons tout d'abord que la modélisation du terme source pour un FC par l'endothélium dans l'équation (5.2.15) rappelle la décroissance radiale exponentielle proposée par Taber [252] pour tenir compte de l'influence de τ_p sur *"... biochemical signal released from the endothelium ..."*. Une deuxième remarque est qu'aucun terme dans l'équation (5.2.13) ne rend compte de la production et de la dégradation des CMLSs sur x. Pour limiter la complexité des relations de couplage dans ce modèle, nous supposons ici que la production de CMLSs de x est exactement compensée par la dégradation des CMLSs de x. Ainsi, à l'échelle de la couche, on néglige ce phénomène. De plus, nous justifions cette hypothèse en remarquant que les CMLSs sont producteurs et cibles de tous les FCs au regard de la Table 5.2. Enfin et afin de limiter le nombre de paramètres du modèle, nous supposons le même taux de dégradation ζ pour tous les FCs et que tous les mécanismes de couplage ont le même taux k_c. Les vingt paramètres du modèle biochimique sont résumés dans la Table 5.1.

En résumé, le modèle biochimique est un ensemble de sept paires d'EDOs décrivant la dynamique

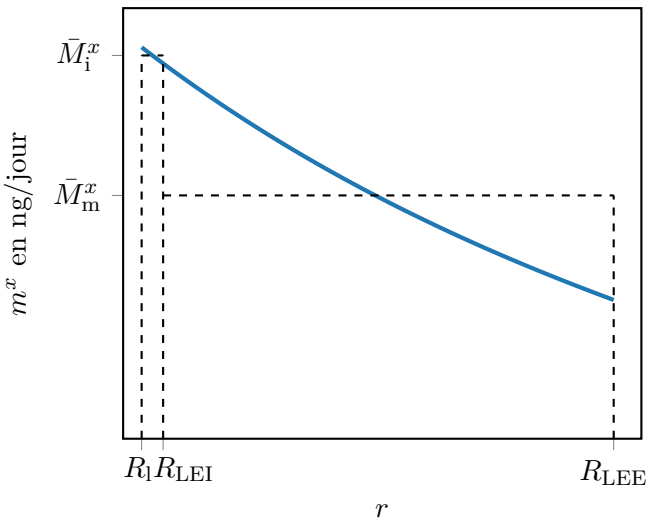


FIG. 5.2 : Solution du flux intégré m^x d'après l'équation (5.2.15) $\forall r \in [R_{\mathrm{l}}, R_{\mathrm{LEE}}]$. Les quantités moyennes de m^x (5.2.14) dans l'intima et la média , $\bar{M}^x_{\mathrm{i,m}}$, sont représentées par les lignes en pointillées.

des FCs comme

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{NO}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{NO}}_{\mathrm{i,m}} - \zeta\eta^{\mathrm{NO}}_{\mathrm{i,m}} \qquad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.16a}$$

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i,m}} - (\zeta + N_c^{\mathrm{PDGF}}\varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c)\eta^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i,m}} + \varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c\left(\eta^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{TGF}}_{\mathrm{i,m}}\right) \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.16b}$$

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i,m}} - (\zeta + N_c^{\mathrm{FGF}}\varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c)\eta^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i,m}} + \varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c\left(\eta^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i,m}}\right) \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.16c}$$

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i,m}} - (\zeta + N_c^{\mathrm{Ag}}\varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c)\eta^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i,m}} + \varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c\left(\eta^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{TGF}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i,m}}\right) \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.16d}$$

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{TGF}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{TGF}}_{\mathrm{i,m}} - (\zeta + N_c^{\mathrm{TGF}}\varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c)\eta^{\mathrm{TGF}}_{\mathrm{i,m}} + \varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c\left(\eta^{\mathrm{Ag}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i,m}}\right) \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.16e}$$

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{TNF}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{TNF}}_{\mathrm{i,m}} - (\zeta + N_c^{\mathrm{TNF}}\varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c)\eta^{\mathrm{TNF}}_{\mathrm{i,m}} + \varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c\eta^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i,m}} \qquad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.16f}$$

$$\frac{\mathrm{d}\eta^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t} = \bar{M}^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i,m}} - (\zeta + N_c^{\mathrm{MMP}}\varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c)\eta^{\mathrm{MMP}}_{\mathrm{i,m}} + \varphi^S_{\mathrm{i,m}}k_c\left(\eta^{\mathrm{TNF}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{PDGF}}_{\mathrm{i,m}} + \eta^{\mathrm{FGF}}_{\mathrm{i,m}}\right) \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,. \tag{5.2.16g}$$

Les modèles différentiels multiphysiques et multiéchelles de la dynamique de la paroi artérielle sont définis par les équations (5.2.2), (5.2.3), (5.2.4), (5.2.5), (5.2.6) et (5.2.16). Ce système s'écrit sous la forme vectorielle générale suivante

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{y}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{f}(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{y}(t-\tau_C), \tau_p)\,, \tag{5.2.17}$$

avec $\boldsymbol{y}$ le vecteur des variables et $\boldsymbol{f}$ le vecteur second membre. Les équations (5.2.17) sont résolues entre $t_0 < t < t_f$ avec un historique $\boldsymbol{y}(t) = \boldsymbol{h}(t)$ sur l'intervalle $t_0 - \tau_C \leq t < t_0$ et une condition initiale $\boldsymbol{y}(t_0) = \boldsymbol{y}_0$.

5.2.4 Couplage entre les modèles hémodynamique, d'espèces et biochimique

La croissance tissulaire artérielle est un problème biomécanique couplé en temps, en espace et entre les multiples facteurs responsables de son développement. Dans cette section, nous proposons des méthodes de couplage entre environnement biochimique, hémodynamique et croissance volumique des couches artérielles. Nous ignorons les effets d'autres stimuli mécaniques sur la croissance des tissus, tels que la déformation artérielle ou les contraintes circonférentielles, afin de nous concentrer sur l'influence de l'hémodynamique sur le développement pathologique. Plusieurs métriques sont disponibles pour quantifier l'état hémodynamique local, mais puisque nous nous concentrons sur un régime d'écoulement stationnaire selon les hypothèses en section 5.2.1, nous choisissons la norme de la contrainte pariétale, τ_p, définie par l'équation (4.1.20b).

5.2.4.1 Les stimuli hémodynamiques modulent la dynamique des FCs

Les CEs disposent de différents récepteurs qui sont sensibles à l'écoulement sanguin et transforment les signaux mécaniques en signaux biochimiques transmis aux tissus sous-jacents [149] (voir section 2.6). Dans cette section, nous développons une méthode de couplage entre la contrainte pariétale et les propriétés fonctionnelles des CEs, *i.e.* la perméabilité de l'endothélium et la production de FCs par les CEs. Ces propriétés sont importantes dans la régulation de la réponse locale tissulaire [149].

La principale difficulté du processus de couplage est d'alimenter les modèles en paramètres numériques adéquats, puisque la plupart des résultats expérimentaux sur la mécanotransduction des CEs ont été obtenus dans des études *in vitro* [5] et peu d'entre eux donnent accès à des données quantitatives. Humphrey [108] insiste sur le fait que *"... there remains a pressing need for more quantitative data that will enable the formulation of an integrative mathematical theory that describes and eventually predicts vascular adaptations in response to diverse stimuli."*

Les CEs produisent plusieurs types de FCs et l'intensité de cette production a été corrélée avec τ_p. Dans plusieurs études [5, 108], cette dépendance est modélisée analytiquement par une fonction mathématique sigmoïde. La relation entre les taux de production des FCs et τ_p peut être proportionnelle [5] ou inversement proportionnelle [158]. Nous supposons que les taux de production des FCs sont couplés avec τ_p par la fonction tangente hyperbolique générique suivante

$$\forall\, \tau_p \geq 0\,, \quad R^x(\tau_p) = \frac{R^x_{\max} + R^x_{\min}}{2} + \frac{R^x_{\max} - R^x_{\min}}{2} \tanh\left(\alpha_{R^x}(\tau_p - \tau_p^{R^x})\right)\,, \tag{5.2.18}$$

avec $R^x_{\max,\min}$ les extremums de taux de production de x, α_R un paramètre d'ajustement de la pente de R^x entre les extremums et $\tau_p^{R^x}$ un paramètre de décalage. Tous ces paramètres sont utilisés pour se calibrer par rapport à d'éventuelles données expérimentales.

Dans la littérature, les données expérimentales quantitatives sur les taux de production de FCs sont rares sauf pour NO [5]. Pour tenir compte de la dépendance hémodynamique sur la production de tous les FCs modélisés dans la section 5.2.3, nous supposons que les paramètres de R^{NO} sont transposables aux autres FCs via une relation proportionnelle ou inversement proportionnelle. Dans l'équation (5.2.18), si $\alpha_{R^x} > 0$ la relation (τ_p, R^x) est proportionnelle, et si $\alpha_{R^x} < 0$ la relation devient inversement proportionnelle. Cette hypothèse permet d'être uniquement qualitativement cohérent avec

	NO	PDGF	FGF	Ag	TGF	TNF	MMP
$R^x e_E / B^x$	0.886	0.819	0.958	0.965	0.610	0.99	0.006
$c_{\mathrm{p}}^x P^{\mathrm{a}} / B^x$	0.113	0.180	0.041	0.034	0.389	0.01	0.993

TAB. 5.3 : Proportions relatives des flux de production et de perméabilité à l'endothélium d'après l'équation (5.2.21) pour chaque facteur de croissance.

les résultats expérimentaux, car l'amplitude des taux de production de chaque FC pourrait être différente. La dépendance de R^{NO} sur τ_p est présentée en Figure 5.3, pour un $\alpha_{R^{\mathrm{NO}}}$ négatif et positif correspondant respectivement à une relation inversement proportionnelle et proportionnelle entre le couple $(\tau_p, R^{\mathrm{NO}})$.

La perméabilité apparente P^{a} de l'endothélium est aussi modulée par τ_p. Buchanan et al. [27], Conklin et Chen [50] reportent quelques valeurs expérimentales et Goodman et al. [95] proposent une fonction analytique polynomiale par morceaux pour traduire la dépendance de P^{a} en τ_p. D'autre part, Silva et al. [238] utilisent une fonction hyperbolique pour modéliser cette variation de P^{a}. Par souci de cohérence avec l'équation (5.2.18), nous conservons la fonction en tangente hyperbolique

$$\forall\, \tau_p \geq 0\,, \quad P^{\mathrm{a}}(\tau_p) = \frac{P^{\mathrm{a}}_{\max} + P^{\mathrm{a}}_{\min}}{2} + \frac{P^{\mathrm{a}}_{\max} - P^{\mathrm{a}}_{\min}}{2} \tanh\left(\alpha_{P^x}(\tau_p - \tau_p^P)\right)\ . \tag{5.2.19}$$

La Figure 5.3 montre la variation de P^{a} en fonction de τ_p selon la relation hyperbolique et les valeurs numériques expérimentales disponibles.

D'après les relations (5.2.18) et (5.2.19), nous écrivons le flux à l'endothélium, en fonction de τ_p, comme

$$B^x(\tau_p) = R^x(\tau_p) e_E + P^{\mathrm{a}}(\tau_p)\left[c_{\mathrm{p}}^x - c_w^x\right] \quad \text{dans } \Gamma_{\mathrm{e}}\,, \tag{5.2.20}$$

avec c_{p}^x la concentration de x dans le plasma, c_w^x la concentration de x dans la paroi artérielle et e_E l'épaisseur de la couche endothéliale. Cette définition est consistante avec de précédents travaux : pour le flux de production [196] et pour le flux dû à la perméabilité [42, 184]. L'équation générale (5.2.20) considère une différence de concentration entre le lumen et la paroi artérielle, ce qui couple les deux domaines. Afin de découplage les domaines, l'endothélium est supposé résistant au transport de x selon Olgac et al. [184]. Ils proposent que $c_{\mathrm{p}}^x \gg c_{\mathrm{w}}^x$. Ainsi, le flux massique s'écrit

$$B^x(\tau_p) = R^x(\tau_p) e_E + P^{\mathrm{a}}(\tau_p) c_{\mathrm{p}}^x \quad \text{dans } \Gamma_{\mathrm{e}}\,. \tag{5.2.21}$$

L'équation (5.2.21) exprime la compétition des phénomènes de production de FCs et de perméabilité aux FCs au niveau de l'endothélium. Les flux de FCs pénètrent dans la paroi artérielle avec des proportions différentes pour chaque phénomène selon les valeurs numériques choisies pour la concentration de x dans le plasma, la contrainte pariétale, les paramètres de taux de production et les paramètres de perméabilité apparente. Les Tables 5.3 et 5.4 présentent, respectivement, ces proportions pour les valeurs numériques choisies dans cette étude et les relations entre les taux de production des FCs et le τ_p.

La condition limite de flux massique (5.2.21) est supposée être dépendante de l'état de la couche endothéliale. Par exemple, l'absence de CEs n'entraînera aucune production de FCs, et le paramètre de perméabilité sera plus grand qu'en condition physiologique. Pour quantifier l'état de la monocouche, un paramètre d'endommagement est défini comme $d = 1 - E^\dagger$ où $E^\dagger = E/E_{\max}$. Dans les cas limites,

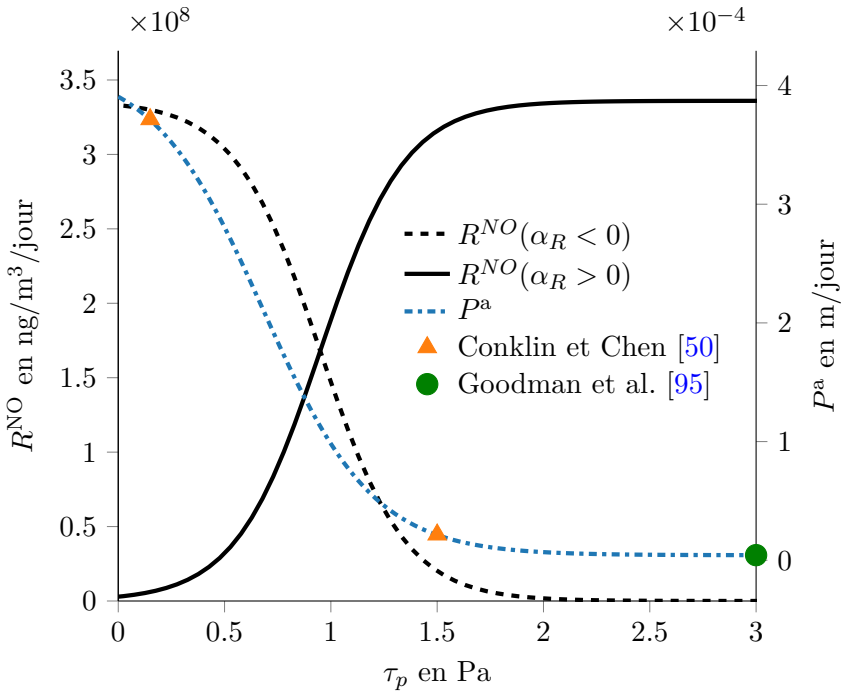


FIG. 5.3 : Axe y de gauche : Taux de production, R^{NO}, en fonction du τ_p d'après l'équation (5.2.18). Nous avons obtenu les valeurs des paramètres R^{NO} à partir de la régression non-linéaire des données de Andrews et al. [5] (voir Tableau 5.1). Axe y de droite : Perméabilité apparente P^{a} d'après l'équation (5.2.19) et une régression non-linéaire des données de la littérature (symboles).

$d = 0$ si la monocouche est confluente et $d = 1$ si la monocouche est totalement endommagée. En supposant B^x comme linéairement dépendant de d, la condition de flux dépendante des dommages s'écrit comme

$$B^x(\tau_p, d) = R^x(\tau_p) e_E (1 - d) + (1 + \beta d) P^{\mathrm{a}}(\tau_p) c^x_{\mathrm{p}} \quad \text{dans } \Gamma_{\mathrm{e}}\,, \tag{5.2.22}$$

avec β un paramètre de surperméabilité dû à la dénudation. Nous estimons β égal à trois car la perméabilité apparente est multipliée par quatre entre un vaisseau intact et désendothélisé [50].

Cette méthode de couplage entre les stimuli hémodynamiques, les propriétés fonctionnelles des CEs et l'état de la monocouche modélise la mécanotransduction dépendante du cisaillement hémodynamique ressenti par les CEs. Elle est présentée en Figure 5.4.

5.2.4.2 La biodisponibilité module les propriétés fonctionnelles des espèces

Les facteurs de croissance (FCs) sont multifonctionnels sur les activités cellulaires et, à travers le réseau complexe de voies de signalisation, ils régulent positivement ou négativement le comportement des espèces [59, 17]. Les PFEs écrites en section 5.2.2 sont modulées par l'environnement biochimique, alors que la plupart des modèles mathématiques existants proposent des paramètres constants et indépendants comme [68, 281]. Sur la base d'une revue des études présentées en Table 5.4 sur l'influence de la biodisponibilité des FCs sur le développement pathologique, nous proposons dans cette section une méthode de couplage entre la dynamique biochimique et la dynamique des espèces. Nous focalisons notre attention sur le couplage entre la biochimie et les propriétés fonctionnelles des CMLSs, car comme vu en section 3.2, ces cellules et leurs dynamiques non-monotones ont un rôle central dans la physiopathologie de l'HI. Ce type d'approche a déjà été proposé, dans le cadre de la cicatrisation

des plaies cutanées [57, 213], dans la modélisation de réponse inflammatoire [177], ou encore dans le contexte de la croissance artérielle [112, 130].

Restant à l'échelle cellulaire, nous ne nous intéresserons pas à modéliser les mécanismes sous-jacents des voies de transduction intracellulaire résultant de la liaison des FCs aux récepteurs de surface des cellules comme fait par [112], nous proposons plutôt le couplage causal suivant.

De la même façon que pour le taux de production des FCs par les CEs (section 5.2.4.1), les études expérimentales suggèrent qu'il existe des relations de proportionnalité direct ou inverse entre les PFEs et la biodisponibilité des FCs dans la paroi artérielle. D'après les études [68, 244], les résultats expérimentaux ont montré une dépendance fonctionnelle linéaire et hyperbolique entre la biodisponibilité des FCs et les PFEs. Comme plusieurs FCs peuvent influencer une même PFE, nous supposons que ces effets peuvent se chevaucher, de sorte que nous les modélisons, avec une relation linéaire entre la quantité des FCs au sein des couches et des PFEs en calculant des moyennes arithmétiques pondérées. La Table 5.4 regroupe les relations pour les FCs considérées et les PFEs des CMLSs.

Nous quantifions l'importance d'un FC dans les couches grâce aux paramètres sans dimension suivants

$$\delta^x_{\mathrm{i,m}} = \frac{\eta^x_{\mathrm{i,m}}}{\widetilde{\eta}^x_{\mathrm{i,m}}} \quad \text{dans } \Omega_{\mathrm{i,m}}\,, \tag{5.2.23}$$

avec $\eta^x_{\mathrm{i,m}}$ la quantité de x dans les couches et $\widetilde{\eta}^x_{\mathrm{i,m}}$ la quantité physiologique, qui est ici assimilée à l'état d'équilibre initial. Les paramètres adimensionnels $\delta^x_{\mathrm{i,m}}$ évaluent les variations relatives autour des valeurs physiologiques, indépendamment de leur amplitude, qui peut varier entre les familles de FCs. Ces variations relatives sont d'autant plus utiles que compte tenu des hypothèses sur les taux de production de FCs énoncées en section 5.2.4.1, notre modèle biochimique ne pourra être que qualitativement consistent avec les expériences. Dans ce qui suit, les relations proportionnelles entre le FC x et une propriété fonctionnelle seront obtenues en sommant $\delta^x_{\mathrm{i,m}}$ et une proportionnalité inverse en sommant $1/\delta^x_{\mathrm{i,m}}$.

En plus des dépendances fonctionnelles continues, les processus biologiques impliquent souvent des mécanismes de seuil [54, 244]. Ainsi, selon Wilstein et al. [281], Marino et al. [161] nous utilisons la fonction de Macaulay discontinue définie comme

$$\langle x - \mathrm{t}_x \rangle = \frac{x - \mathrm{t}_x + |x - \mathrm{t}_x|}{2}\,, \tag{5.2.24}$$

avec t_x une valeur seuil. Par extension, les mécanismes à seuils multiples sont traités par la fonction Φ, utilisée pour les taux de vieillissement du collagène, comme

$$\Phi(x, \mathrm{t}_x, y, \mathrm{t}_y) = \begin{cases} x - \mathrm{t}_x, & \text{si}\,, x \geq \mathrm{t}_x \,\text{et}\, y \geq \mathrm{t}_y\ ,, \\ 0, & \text{sinon}\,, \end{cases} \tag{5.2.25}$$

avec t_x et t_y deux valeurs seuils.

Avec des rapports $\delta^x_{\mathrm{i,m}}$, des relations d'influence (Table 5.4), des mécanismes de seuil (5.2.24), et l'outil de moyenne arithmétique pondérée, nous proposons les relations suivantes pour modéliser l'évolution des PFEs couplées à la dynamique biochimique

$$p_{\mathrm{i,m}} = p^{\mathrm{eq}} \frac{\gamma_p^{\mathrm{NO}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{NO}\,-1} + \gamma_p^{\mathrm{PDGF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{PDGF}} + \gamma_p^{\mathrm{FGF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{FGF}} + \gamma_p^{\mathrm{Ag}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{Ag}} + \gamma_p^{\mathrm{TGF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{TGF}} + \gamma_p^{\mathrm{TNF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{TNF}}}{\sum_y \gamma_p^y}\,, \tag{5.2.26a}$$

$$a_{\mathrm{i,m}} = a^{\mathrm{eq}} \frac{\gamma_a^{\mathrm{NO}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{NO}} + \gamma_a^{\mathrm{FGF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{FGF}\,-1} + \gamma_a^{\mathrm{Ag}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{Ag}} + \gamma_a^{\mathrm{TGF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{TGF}\,-1} + \gamma_a^{\mathrm{TNF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{TNF}}}{\sum_y \gamma_a^y}\,, \tag{5.2.26b}$$

$$m_{\mathrm{i}} = m^0 \frac{\gamma_m^{\mathrm{PDGF}} \langle \delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{PDGF}} - \mathrm{t}_m \rangle + \gamma_m^{\mathrm{FGF}} \langle \delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{FGF}} - \mathrm{t}_m \rangle + \gamma_m^{\mathrm{Ag}} \langle \delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{Ag}} - \mathrm{t}_m \rangle + \gamma_m^{\mathrm{TGF}} \langle \delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{TGF}} - \mathrm{t}_m \rangle + \gamma_m^{\mathrm{TNF}} \langle \delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{TNF}} - \mathrm{t}_m \rangle}{\sum_y \gamma_m^y}\,, \tag{5.2.26c}$$

$$\lambda_{\mathrm{i,m}} = \lambda^{\mathrm{eq}} \frac{\gamma_\lambda^{\mathrm{NO}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{NO}\,-1} + \gamma_\lambda^{\mathrm{Ag}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{Ag}} + \gamma_\lambda^{\mathrm{TGF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{TGF}} + \gamma_\lambda^{\mathrm{TNF}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{TNF}}}{\sum_y \gamma_\lambda^y}\,, \tag{5.2.26d}$$

$$\chi_{\mathrm{i,m}} = \chi^{\mathrm{eq}} \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{MMP}}\,, \tag{5.2.26e}$$

$$c_{\mathrm{i,m}} = c^0 \frac{\gamma_c^{\mathrm{PDGF}} \langle \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{PDGF}} - \mathrm{t}_c \rangle + \gamma_c^{\mathrm{FGF}} \langle \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{FGF}} - \mathrm{t}_c \rangle + \gamma_c^{\mathrm{Ag}} \langle \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{Ag}} - \mathrm{t}_c \rangle + \gamma_c^{\mathrm{MMP}} \langle \delta_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{MMP}} - \mathrm{t}_c \rangle}{\sum_y \gamma_c^y}\,. \tag{5.2.26f}$$

Dans les équations (5.2.26), une distinction est faite entre les propriétés fonctionnelles de maintenance et celles initiant la croissance des tissus, *i.e.* migration, m, et dédifférenciation des CMLCs en CMLSs, c. L'utilisation de la fonction Macaulay permet de désactiver m et c dans certaines conditions. Cela se fait via les valeurs de seuils $\mathrm{t}_{c,m}$. Ainsi, dans des conditions physiologiques $m_{\mathrm{i}} = c_{\mathrm{i,m}} = 0$ et comme nous supposons que $p^{\mathrm{eq}} = a^{\mathrm{eq}}$ et $S_{\mathrm{i,m}} = S_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{eq}}$, le système d'équations présente un état d'équilibre stable si $t_{c,m} > 1$.

Pour simplifier et en raison d'un manque de données sur l'influence relative des FCs sur les PFEs, tous les paramètres de pondérations γ sont fixés égaux à l'unité. De plus, l'hypothèse linéaire entre δ et les PFEs suppose que les récepteurs cellulaires sont toujours disponibles pour les FCs sans effet de saturation. Ainsi, toutes les quantités de FCs dans les couches agissent sur les PFEs à tout instant et de manière linéaire. D'autres modèles ont proposé différents types de relations comme la fonction non-linéaire de Michaelis-Menten [28, 130]

Comme énoncé en section 5.2.4.1 et 5.2.3, les quantités de FCs dans les couches dépendent de τ_p et de la fraction volumique des CMLSs. Dans cette section, nous relions la biodisponibilité et la dynamique des CMLSs en prenant en compte les influences des FCs sur les PFEs grâce aux moyennes arithmétiques pondérées.

5.2.4.3 Couplage faible entre l'hémodynamique et la croissance tissulaire

Les systèmes d'équations ci-dessus pour l'hémodynamique, la dynamique des espèces vasculaires et la biochimie sont liées à priori dans un couplage instantané à trois voies : le remodelage artériel, dû à l'évolution des populations de cellules et au dépôt de collagène, modifie la biochimie et l'écoulement du sang, qui à son tour modifie la contrainte de cisaillement pariétale, ce qui influence la biochimie et la dynamique des espèces, et ainsi de suite. En théorie, cela impose une forte contrainte sur la manière dont toutes les équations doivent être résolues. Cependant, compte tenu des hypothèses qui ont été faites à différentes étapes de la dérivation des modèles hémodynamique, biochimique et de populations cellulaires, il semble raisonnable d'envisager une approche partitionnée de couplage entre les trois modèles.

L'hypothèse vient d'une séparation des échelles de temps. L'échelle de temps hémodynamique, la période du cycle cardiaque, est de l'ordre de la seconde. L'échelle de temps de remodelage varie

	p	a	m	c	λ	χ	Relation (τ_p, R^x)
NO	i.p.	p.	–	–	i.p.	–	p.
PDGF	p.	–	p.t.	p.t.	–	–	i.p.
FGF	p.	i.p.	p.t.	p.t.	–	–	p.
Ag	p.	p.	p.t.	p.t.	p.	–	i.p.
TGF	p.	i.p.	p.t.	–	p.	–	i.p.
TNF	p.	p.	p.t.	–	p.	–	i.p.
MMP	–	–	–	p.t.	–	p.	i.p.

Tab. 5.4 : Influences des facteurs de croissance (FCs) sur les propriétés fonctionnelles des espèces : prolifération p, apoptose a, migration m, dédifférenciation c, production de collagène λ, et auto-dégradation du collagène χ. Le type de relation entre τ_p et le taux de production R^x est présenté dans la dernière colonne. Les abréviations indiquent les types de relations entre un FC et une propriété fonctionnelle : "p." pour proportionnelle et "i.p." pour inversement proportionnelle. "t." indique la modélisation d'un mécanisme à seuil. Les références utilisées proviennent de la revue proposée en Table 3.3.

de quelques jours à plusieurs mois. Ainsi, nous négligeons l'influence de la déformation de la paroi artérielle due à la croissance sur l'hémodynamique, comme dans Calvez et al. [32]. Nous proposons donc un couplage faible entre la dynamique tissulaire artérielle et l'hémodynamique à l'instar d'autres études [65, 32]. Parmi les différents types de remodelage vasculaire énoncés par van Varik et al. [264], nous choisissons l'hypothèse d'un remodelage intra-hypertrophique. Ainsi, nous supposons que le rayon externe de l'artère R_{ext} reste constant et nous proposons deux critères de remodelage à partir desquels l'écoulement sanguin peut être modifié par la dynamique tissulaire. Le remodelage se produit si l'une des conditions suivantes est atteinte

$$\frac{V_{\text{all}} - V_w}{V_{\text{l}}} > 1 + \varepsilon\,, \tag{5.2.27a}$$

$$\frac{V_{\text{all}} - V_w}{V_{\text{l}}} < 1 - \varepsilon\,. \tag{5.2.27b}$$

ε est un paramètre de remodelage indiquant la sensibilité hémodynamique à la croissance tissulaire. V_{all} est le volume total artériel constant, *i.e.* le volume de la lumière et le volume de la paroi artérielle, calculé comme $V_{\text{all}} = \Delta z \pi R_{\text{ext}}^2$. V_w est le volume de la paroi artérielle dépendant du temps défini à partir de l'évolution dynamique tissulaire (5.2.11c). V_l est le volume luminal dépendant de la génération hémodynamique calculé comme $V_{\text{l}} = \Delta z \pi R_{\text{l}}^2$, où R_l est le rayon luminal associé à l'état hémodynamique courant. Le critère (5.2.27a) correspond à une perte tissulaire avec un élargissement de la lumière, et (5.2.27b) correspond à une croissance tissulaire avec rétrécissement luminal.

Lorsque ces critères de remodelage sont atteints, *e.g.* lors du développement d'une pathologie, le domaine luminal est mise à jour et une nouvelle résolution hémodynamique est demandée, sinon l'hémodynamique reste la même. Ce dernier cas traduit une croissance tissulaire insuffisante pour que la géométrie de l'artère soit modifiée. Si les critères (5.2.27a) ou (5.2.27b) sont atteints, une nouvelle génération artérielle est générée sous la forme d'une nouvelle configuration géométrique définie par son volume luminal actualisé V_l.

Une autre situation est le retour à un état d'équilibre lors de la résorption de la pathologie, ou lorsqu'un nouvel équilibre est atteint. Pour tester cela, on suppose que le système d'équations diffé-

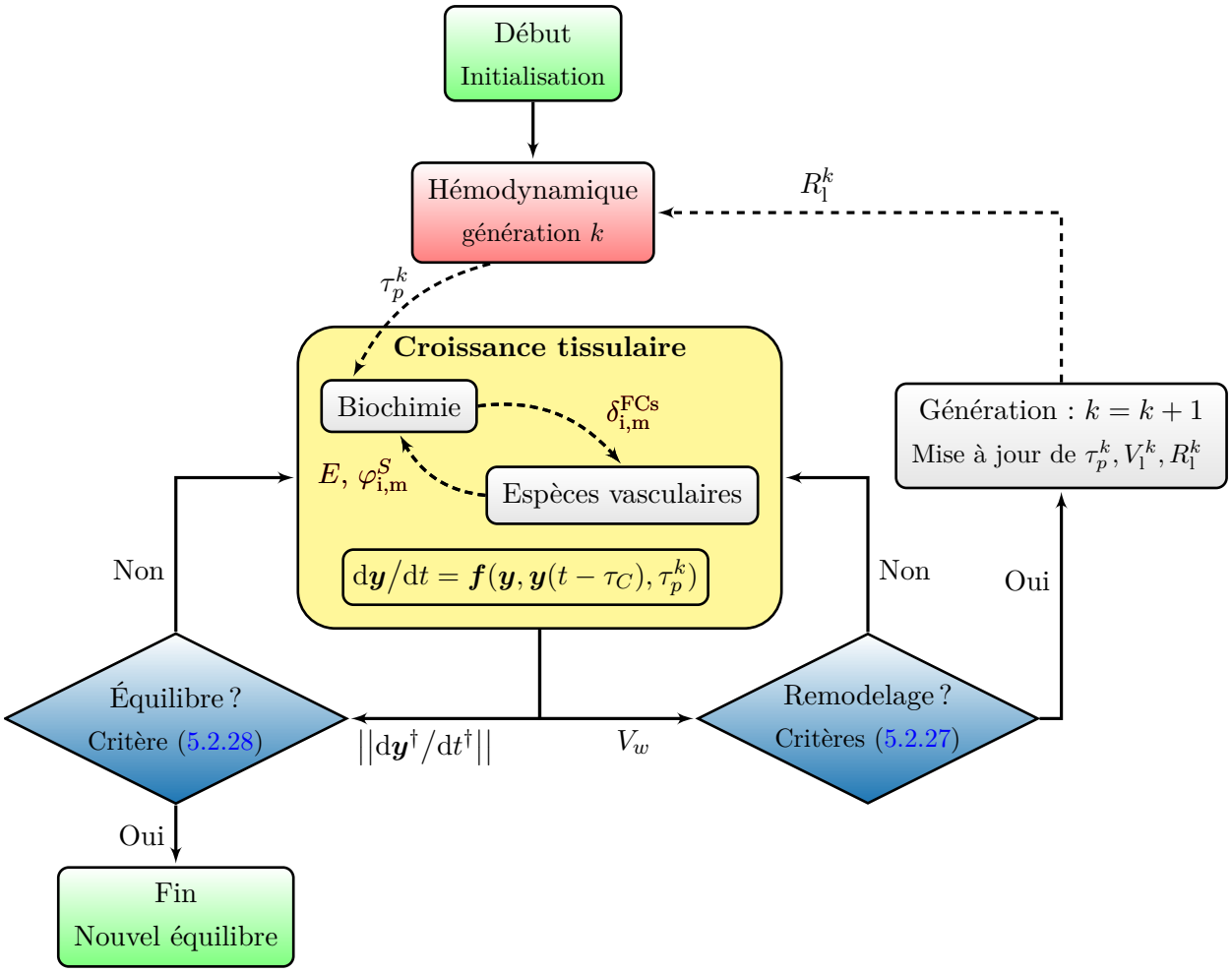


FIG. 5.4 : Organigramme du modèle multiéchelle de croissance tissulaire et de remodelage artériel développé. Les modes de couplage entre les modèles sont représentés par des flèches incurvées en pointillé avec la variable d'intérêt spécifiée. L'arbre décisionnel est représenté par des losanges avec des flèches. Les variables et résultats des critères sont respectivement avant et après chaque losange.

rentielles (5.2.17) revient à l'équilibre si

$$\left|\left|\frac{d\boldsymbol{y}^\dagger}{dt^\dagger}\right|\right| < \epsilon\,, \tag{5.2.28}$$

avec ϵ un paramètre de sensibilité d'équilibre, $||\cdot||$ la norme L_2 et $d\boldsymbol{y}^\dagger/dt^\dagger$ la dérivée temporelle adimensionnée de $\boldsymbol{y}$ (voir la Table 6.2 pour une définition des adimensionnements). Les deux paramètres de sensibilité utilisés dans le couplage faible sont donnés en Table 5.1.

L'ensemble du modèle et de la méthodologie de couplage est présenté dans l'organigramme en Figure 5.4. L'hypothèse d'un couplage faible entre l'hémodynamique, la biochimie, la dynamique tissulaire et le remodelage artériel, simplifie grandement la modélisation d'une pathologie multifactorielle et multiéchelle complexe tant au niveau des équations que du coût de résolution numérique, d'autant plus que des études paramétriques sont souhaitables pour tester différents scénarios d'évolution.

5.2.5 Résolution numérique du modèle

Le système d'équations couplées (5.2.17) est résolu grâce à un algorithme d'intégration numérique d'ODEs et d'EDRs décrit en détails en section 4.3 et implémenté dans un code orienté objet écrit en

`Python`. L'intégration est réalisée par une méthode de Runge–Kutta basée sur Shampine et Thompson [232]. Le solveur est à pas de temps adaptatif basé sur l'estimation de l'erreur locale d'intégration. Il peut détecter la survenue d'événements comme les critères (5.2.27a), (5.2.27b) et (5.2.28).

Le système d'équations multiéchelle et multifactorielle (5.2.17) implique d'importantes différences dans l'ordre de grandeur entre les variables, *e.g.* le nombre de cellules et les quantités de FCs dans les couches. Pour éviter des problèmes numériques, avant l'intégration temporelle du système d'équations, les variables cellulaires et biochimiques et non cellulaires sont respectivement redimensionnées et non dimensionnées par des valeurs physiologiques initiales (voir la Table 6.2) et le temps est adimensionnalisé selon $t^\dagger = tm_0$. Les deux paramètres de tolérance utilisés dans la procédure d'intégration temporelle sont visibles en Table 5.1.

Chapitre 6

Validation monodimensionnelle du modèle

Table des matières

6.1 Validation du modèle en configuration monodimensionnelle 108
6.1.1 Initialisation 108
6.1.2 Résultats 109
6.1.3 Discussions 119
6.1.4 Influence de l'hémorhéologie 125
6.2 Analyse de sensibilité globale 127
6.2.1 Résultats de la méthode de Morris 128
6.2.2 Résultats de la méthode de Sobol 133
6.3 Reproductibilité du cas 1D 137
6.4 Axes d'améliorations du modèle 138
6.5 Conclusion 140

Ce chapitre présente une expérience numérique du modèle énoncé au chapitre 5 dans un cas-test monodimensionnel visant à imiter les conditions d'une dénudation endothéliale. Comme l'hyperplasie intimale (HI) a été largement étudiée à travers des modèles animaux, des expériences *in vitro* et *in vivo*, les données expérimentales sont disponibles pour la validation du modèle dans cette configuration. Dans les sous-sections associées :

- en 6.1.1 nous donnons des informations relatives à l'initialisation du cas-test ;
- en 6.1.2 nous comparons les résultats de la simulation aux temps court et long par rapport aux données expérimentales ;
- en 6.1.3 nous discutons ces résultats et nous présentons une succincte analyse de la sensibilité des paramètres jugés importants du modèle ;
- en 6.1.4 nous détaillons une étude sur l'influence de l'hémorhéologie sur la dynamique lésionnaire monodimensionnelle.

En section 6.2, nous présentons une analyse de sensibilité globale du modèle dans ce cas-test monodimensionnelle. La section 6.3 développe un test de reproductibilité relatif à ce nouveau modèle d'HI dans la configuration décrite dans ce chapitre. Quelques perspectives d'améliorations du modèle sont proposées en section 6.4. Enfin, ce chapitre se conclut avec la section finale 6.5.

6.1 Validation du modèle en configuration monodimensionnelle

Notre modèle et son implémentation numérique sont maintenant testés sur une première configuration. Nous considérons le cas d'un segment d'une artère idéalisée, illustrée en Figure 5.1, subissant un dommage local induit mécaniquement. L'artère est supposée être endommagée sur toute sa longueur, considérée infinie, de sorte que l'hémodynamique soit un écoulement de Poiseuille pleinement développé tout au long de l'évolution de la lésion. On veillera à valider la simulation avec des données expérimentales en étudiant l'évolution aux temps court et long d'un cas-test d'HI monodimensionnel *in silico*.

La solution analytique, pour un fluide newtonien en écoulement de Poiseuille, de la contrainte pariétale est

$$\tau_p = \frac{4\mu Q_v}{\pi {R_\mathrm{l}}^3} \quad \text{en } \Gamma_\mathrm{e}\,, \tag{6.1.1}$$

avec Q_v le débit volumique et R_l le rayon luminal. Le régime d'écoulement est caractérisé par le nombre de Reynolds, basé sur le débit volumique, $\mathrm{Re} = 2Q_v/(\pi R\nu)$. Dans cette étude, nous initialisons l'hémodynamique en choisissant $Re_0 = 300$. L'hémodynamique est facilement actualisable d'une génération artérielle à l'autre, par l'utilisation de la conservation du débit Q_v entre chaque génération. Cette simplification nous permet d'utiliser le résultat analytique (6.1.1) et ainsi d'éviter la résolution numérique de l'hémodynamique. Les relations de mise à jour de la contrainte pariétale τ_p et du volume luminal V_l de la génération hémodynamique k à la génération hémodynamique $k+1$ sont respectivement

$$\tau_p^{k+1} = \frac{4\mu Q_v}{\pi (R_\mathrm{l}^{k+1})^3}\,, \tag{6.1.2a}$$

$$V_\mathrm{l}^{k+1} = \pi \Delta z (R_\mathrm{l}^{k+1})^2\,. \tag{6.1.2b}$$

Nous analysons maintenant la réponse du modèle à un endommagement initial de l'endothélium comme dans les modèles expérimentaux de désendothélisation artérielle. Nous cherchons à valider les résultats numériques de notre modèle à la fois qualitativement et quantitativement par rapport aux expériences.

6.1.1 Initialisation

Afin d'initialiser le cas-test, nous avons d'abord déterminé, à partir de la littérature, les fractions volumiques physiologiques des espèces dans l'ensemble de la paroi artérielle. Comme ces données n'ont pas été trouvées dans une source unique pour un type d'artère, elles sont le résultat de la synthèse des données des références [182, 15, 161, 86]. Les fractions volumiques des trois principales espèces, *i.e.* élastine, collagène et cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs), sont fixées respectivement à $\varphi_w^{\mathrm{el}} = 0.25$, $\varphi_w^{\mathrm{CMLVs}} = 0.24$ et $\varphi_w^{\mathrm{C}} = 0.45$. De plus, pour garantir $\sum_k \varphi_w^{\mathrm{k}} = 1$ nous définissons $\varphi_w^{\mathrm{o}} = 0.06$, la fraction volumique des autres espèces présentes dans l'artère et non prises en compte dans ces études, *e.g.* fibroblastes (FBs), cellules endothéliales (CEs). Comme nous modélisons la dynamique des CEs, nous estimons la fraction volumique des CEs à partir du volume de l'endothélium sous couvert de l'hypothèse que l'ensemble de l'endothélium est composé de CEs.

Pour définir les conditions physiologiques des espèces dans chaque couche à partir de φ_w, nous imposons des observations histologiques logiques, *e.g.* la majeure partie de l'élastine se trouve dans la média ou encore, la majeure partie du collagène est dans l'adventice. Les fractions volumiques des espèces, résultantes de ces hypothèses histologiques, au sein des couches sont présentées en Table 6.1. Pour

valider nos observations histologiques logiques, nous comparons les épaisseurs des couches résultantes en Table 6.1 avec celles de Karner et Perktold [124].

À partir des données de la Table 6.1, le volume total de la paroi artérielle, les cellularités volumiques des cellules (CMLVs et CEs) et la masse volumique du collagène, nous définissons un état physiologique des espèces dans chaque couche. Notez que pour différencier les cellules musculaires lisses sécrétoires (CMLSs) des cellules musculaires lisses contractiles (CMLCs), nous supposons qu'un équilibre existe entre la production et la dégradation du jeune collagène, *i.e.* le nombre de CMLSs est défini pour compenser l'auto-dégradation des jeunes fibres de collagène dans chaque couche.

Pour les quantités physiologiques de facteurs de croissance (FCs), les valeurs de $\widetilde{\eta}^{x}_{\mathrm{i,m}}$ sont déterminées, connaissant les $\varphi^{S^{\mathrm{ph}}}_{\mathrm{i,m}}$, τ^{ph}_{p} et en supposant un état d'équilibre du système d'équations (5.2.16). Une résolution de celui-ci permet de déterminer $\widetilde{\eta}^{\mathrm{GFs}}_{\mathrm{i,m}}$.

L'état physiologique des variables du système (5.2.17) est visible en Table 6.2 par le vecteur $\boldsymbol{y}^{\mathrm{ref}}$. L'historique de la paroi artérielle est supposé être physiologique selon $\boldsymbol{h}(t) = \boldsymbol{h}_0 = \boldsymbol{y}^{\mathrm{ref}}$ sur l'intervalle $t_0 - \tau_C \leq t < t_0$. La condition initiale modélise un endommagement uniquement localisé sur l'endothélium selon $\boldsymbol{h}_0 = \boldsymbol{y}^{\mathrm{ref}}$ sauf pour la variable E qui a pour condition initiale $E(t_0) = (1 - d_0)E_{\max}$. Le paramètre d'endommagement est fixé à l'instant initial à $d_0 = 0.99$ afin de se comparer aux données expérimentales de la littérature.

Notez que, dans les conditions physiologiques initiales précédemment définies, avec l'historique suivant $\boldsymbol{y}(t) = \boldsymbol{y}^{\mathrm{ref}}$ pour $t_0 - \tau_C \leq t \leq t_0$, notre modèle décrit un état d'équilibre stable.

6.1.2 Résultats

Nous expérimentons numériquement la croissance des tissus survenant après une dénudation de l'endothélium. Comme examiné par Lemson et al. [146], la plupart des recherches sur l'HI ont été menées avec des modèles animaux blessés par angioplastie à ballonnet [47, 48, 46] ou filament [80, 151]. Les expériences ont endommagé principalement l'endothélium, mais aussi les couches sous-jacentes. Par cette expérience numérique, nous souhaitons simuler numériquement le même type de blessure. Nous supposons qu'aucun dommage ne se produit sur les espèces intimales et médiales, à l'exception des CEs, afin d'étudier la réponse du modèle à une perturbation unique localisée sur l'endothélium. Par conséquent, nous considèrerons la réponse de l'artère à cette atteinte, d'abord sur un temps court de l'ordre de plusieurs jours, puis sur une période d'évolution plus longue, de l'ordre de plusieurs mois.

Évolution au temps court

Tout d'abord, nous examinons la dynamique des cellules endothéliales (CEs). Immédiatement après la blessure et pendant environ deux semaines, les phénomènes biologiques simulés sont déclenchés par la perte et la régénération des CEs. La Figure 6.1 montre l'évolution dans le temps de $E^{\dagger}$, le nombre de CEs E normalisé par sa valeur maximale $E_{\max}$, à partir de la valeur initiale $E^{\dagger}(t_0) = 1 - d_0$. $E^{\dagger}$ est donc le pourcentage de CEs affectées par l'endommagement initial. La figure montre une régénération initialement lente de $E^{\dagger}$, puis une accélération rapide après environ une semaine, avant une réendothélisation complète, correspondant à $E^{\dagger} \simeq 1$, après quatorze jours. L'échelle de temps de restauration de la monocouche endothéliale varie fortement selon les conditions expérimentales et les espèces considérées. Dans les modèles animaux, la régénération a été observée dès trois jours après l'endommagement et s'achève, selon les auteurs, 2 semaines [44, 288], 3 semaines [151], 4 semaines [63] après la blessure ou encore de 6 à 10 semaines dans plusieurs autres modèles animaux [51] (voir Figure 3.11 pour une

Fractions volumiques (–)				
	Intima	Média	Adventice	Paroi
φ_w^{el}	2.25×10^{-3}	2.2275×10^{-1}	2.5×10^{-2}	2.5×10^{-1}
$\varphi_w^{\mathrm{CMLVs}}$	1.08×10^{-2}	2.052×10^{-1}	2.4×10^{-2}	2.4×10^{-1}
φ_w^{C}	2.25×10^{-3}	4.275×10^{-2}	4.05×10^{-1}	4.5×10^{-1}
φ_w^{E}	3.7656×10^{-3}	0.0	0.0	3.7656×10^{-3}
φ_w^{o}	2.8117×10^{-3}	2.8117×10^{-3}	5.0611×10^{-2}	5.6234×10^{-2}
$\varphi_w^{\mathrm{couche}}$	2.1877×10^{-2}	4.7351×10^{-1}	5.0461×10^{-1}	1.0
Épaisseurs (µm)				
	Intima	Média	Adventice	Paroi
Cas-test	1.1606×10^{1}	2.4344×10^{2}	2.4496×10^{2}	5.0×10^{2}
Karner et Perktold [124]	1.2×10^{1}	3.02×10^{2}	1.86×10^{2}	5.0×10^{2}

TAB. 6.1 : Fractions volumiques proposées, φ_w, des espèces dans les couches compte tenu d'observations histologiques logiques. La fraction volumique des espèces X au sein de l'intima est égale à $\varphi_w^{X,\mathrm{i}} = V_{\mathrm{i}}^X / V_w$ avec V_{i}^X le volume de X dans l'intima et V_w le volume de la paroi artérielle. La colonne "Paroi" est le cumul sur toutes les couches des fractions volumiques pour chaque espèce et les valeurs prescrites en Table 5.1 sont récupérées. La fraction volumique de chaque couche est donnée dans la ligne $\varphi_w^{\mathrm{couche}}$. Les épaisseurs de couches associées aux fractions volumiques sont données et comparées à l'étude [124].

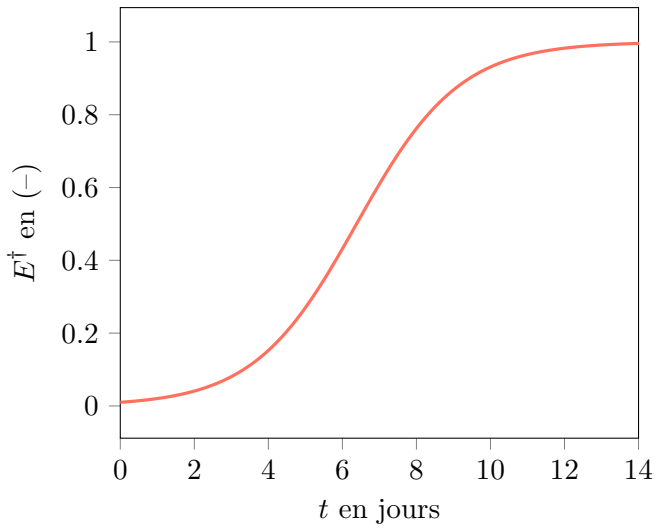


FIG. 6.1 : Régénération de l'endothélium ($E^\dagger = E/E_{\max}$) dans le domaine Γ_e durant les deux premières semaines post blessure.

synthèse des évolutions temporelles de la régénération des CEs). Le temps caractéristique de notre régénération de l'endothélium est conforme aux échelles de temps de la littérature.

Deuxièmement, notre modèle prédit l'évolution temporelle des propriétés fonctionnelles des CMLVs. La Figure 6.2 **(a)** présente l'évolution de 0 à 25 jours des paramètres de dédifférenciation $c_{i,m}$ respectivement dans l'intima et la média (définis en (5.2.26f)). Dans les deux couches, la dédifférenciation commence après 4 heures (0.16 jours). Elle se termine dans l'intima après 24.4 jours et dans la média après 22.3 jours. La Figure 6.2 **(b)** présente le phénomène de migration m_i (défini en (5.2.26c)) des CMLVs. Plusieurs auteurs ont rapporté le début du phénomène de migration environ 2 et 4 jours après la blessure [205, 43]. La migration se poursuit jusqu'à une semaine [205] voire un mois [146]. Nous avons calibré notre modèle pour que la migration commence vers le quatrième jour (à $t = 3.5$ jours) après la blessure. Comme cette propriété fonctionnelle est modélisée par une fonction de seuil de Macaulay (voir (5.2.26c)), le paramètre de seuil est fixé à $\mathrm{t_m} = 1.8$. D'après la Figure 6.2 **(b)**, le modèle prédit la fin de la migration à 17.4 jours. Les durées de la migration et la dédifférenciation sont définis par l'état biochimique des couches intimale et médiale. Dans cet état, les FCs sont surexprimés de sorte qu'ils deviennent supérieurs aux valeurs seuils, et pilotent ainsi les propriétés fonctionnelles c et m. L'évolution des FCs est tracée en Figure 6.3 et elle est discutée ci-dessous. Les Figures 6.2 **(a)** et **(b)** présentent un déclenchement rapide avec de fortes variations de c et m à partir de leurs activations respectives. Cela indique que les deux phénomènes de dédifférenciation et de migration sont prédominants dans la phase précoce de la formation néointimale. La Figure 6.2 **(c)** se concentre sur la prolifération p_i et l'apoptose a_i des CMLSs dans l'intima, à partir de leur état d'équilibre initial où $a_i(t_0) = p_i(t_0)$. Elle montre également l'évolution temporelle du taux de régénération $r_i = p_i - a_i$ des CMLSs. Pendant les 21 premiers jours, avant le croisement des courbes de p_i et a_i, le taux de régénération est positif ($r_i > 0$). Ceci indique une croissance exponentielle des CMLSs. Ce déséquilibre entre la prolifération cellulaire et l'apoptose conduit à une hyperplasie intimale comme le montre la Figure 6.5. Après $t \simeq 21$ jours, r_i devient négatif de sorte que la population de CMLSs diminue. Encore une fois, cette dynamique est liée à l'évolution des FCs (voir Figure 6.3). Cette dernière montre une évolution non uniforme de l'apoptose a_i, alors que la prolifération p_i présente une croissance assez nette, suivie d'une phase de décroissance après un maximum atteint approximativement au jour 7.8.

Nous discutons dans ce paragraphe la dynamique biochimique. La Figure 6.3 décrit l'évolution de

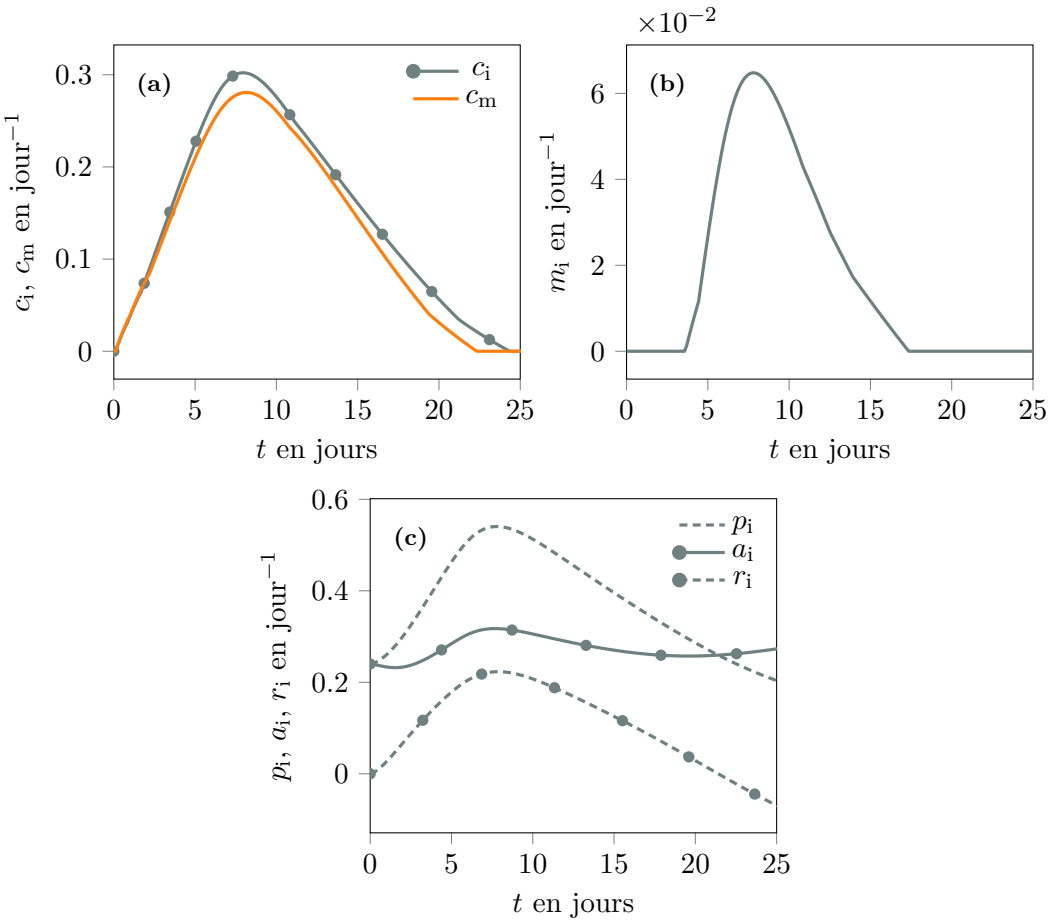


FIG. 6.2 : Évolution temporelle des propriétés fonctionnelles des CMLVs entre 0 et 25 jours. **(a)** Dédifférenciation intimale c_i (trait avec symboles) et médiale c_m (trait plein). **(b)** Migration intimale m_i des CMLVs. **(c)** Prolifération p_i (trait en pointillé) et apoptose a_i (trait plein avec symboles) des CMLSs. Le taux de régénération des CMLSs $r_\mathrm{i} = p_\mathrm{i} - a_\mathrm{i}$ est reporté en trait pointillé avec symboles.

tous les FCs dans les couches artérielles entre 0 et 30 jours. L'endommagement initial de l'endothélium provoque une sous-expression de NO décrite par Lemson et al. [146] et une surexpression des autres FCs au temps court [70, 2, 157, 53]. Majesky et al. [157] reportent une rapide augmentation du niveau de TGF, après une blessure par ballon sur la carotide du rat, dans les 6 heures post-blessure. Une valeur maximale, de 5 à 7 fois la valeur physiologique, est mesurée après une journée. Ils attribuent cette augmentation à une production du facteur de croissance par les CMLVs. Quant à Creighton et al. [53], ils décrivent une concentration de TGF maximale à 14 jours et 3 fois supérieur à la valeur initiale reportée. Après un pontage veineux autogène, Hu et al. [105] décrivent un pic de production de TGF β_1 entre 10 et 15 jours. Notre modèle prédit un maximum de TGF après 7 jours et plus de deux fois supérieurs à la valeur physiologique. Cette augmentation est à la fois due à la blessure endothéliale mais aussi au couplage inter-FCs. Notre modèle s'approche qualitativement des observations expérimentales dans une temporalité qui semble en accord avec des données expérimentales variables. Comme discuté ci-dessus, la perturbation de l'équilibre biochimique déclenche la croissance des tissus.

Il existe deux types distincts d'évolutions temporelles pour les FCs, celle du NO et celle des autres FCs (PDGF, FGF, Ag, TGF, TNF, MMP). À partir d'une simple analyse des équations biochimiques, nous retenons que le NO est le seul facteur de croissance exclu du mécanisme de couplage autocrine. Ainsi, sa dynamique est principalement pilotée par des stimuli hémodynamiques. Ceci est visible entre 6 et 30 jours, où il y a une augmentation nette de la quantité de NO dans la couche intimale correspondant à la phase de diminution de la section luminale : en conséquence, la contrainte pariétale τ_p augmente, le taux de production de NO augmente également. Dans le deuxième groupe (PDGF, FGF, Ag, TGF, TNF), un autre type d'évolution temporelle est observé. Les FCs de ce groupe sont fortement couplés les uns avec les autres comme le montre la Table 5.2. Ils évoluent globalement de la même manière avec une augmentation au temps court induite par la dénudation de l'endothélium et une diminution en dessous de la valeur $\delta^{\mathrm{GFs}} = 1.0$ vers le jour 21 qui correspond au tournant ($r_{\mathrm{i}} < 0$) discutée ci-dessus.

Clowes et Schwartz [46] reportent l'évolution temporelle des CMLCs dans l'intima et la média, après une blessure par ballon, en utilisant le *"unlabeled cell index"* (UCI) durant les deux premières semaines post-blessure. Pour comparer nos résultats du modèle avec cette expérimentation animale, on calcule deux définitions de cet indice UCI comme

$$\mathrm{UCI}_a = \frac{Q_{\mathrm{i}} + Q_{\mathrm{m}}}{Q_{\mathrm{i}0} + Q_{\mathrm{m}0}}\,, \quad \text{et} \quad \mathrm{UCI}_b = \frac{Q_{\mathrm{i}} + Q_{\mathrm{m}}}{S_{\mathrm{i}} + S_{\mathrm{m}} + Q_{\mathrm{i}} + Q_{\mathrm{m}}}\,. \tag{6.1.3}$$

UCI_a est le rapport entre les CMLCs intimales et médiales à tout instant sur sa valeur initiale. Cette définition permet de correspondre avec la donnée initiale de Clowes et Schwartz [46] selon laquelle $\mathrm{UCI}_a(t_0) = 100\%$. UCI_a ne prend pas en compte la dynamique des CMLSs (cellules labelisées dans [46]). UCI_b est le rapport entre les CMLCs intimales et médiales sur le nombre total de CMLVs. En revanche, la définition UCI_b n'assure pas $\mathrm{UCI}_b(t_0) = 100\%$, car à l'état initial, il y a des CMLSs dans l'intima pour compenser l'auto-dégradation du collagène. La Figure 6.4 présente les évolutions temporelles de UCI_C [46] et des $\mathrm{UCI}_{a,b}$ sur la période de l'expérience. Pour les deux définitions $\mathrm{UCI}_{a,b}$, notre modèle prédit la décroissance rapide initiale de l'UCI avant $t \simeq 7$ jours, ce qui reflète une augmentation simultanée de la migration et de la dédifférenciation des CMLCs e, CMLSs. Il prédit également le ralentissement de la décroissance de l'UCI après 7 jours, après quoi la migration et la dédifférenciation conduisent à la quasi-disparition des CMLCs dans la couche médiale, après trois semaines. (voir aussi Figure 6.8). Dans l'ensemble, notre modèle se compare bien quantitativement aux données expérimentales. Selon nous, l'indice UCI est une mesure agglomérant toutes les propriétés fonctionnelles des CMLCs que nous modélisons. L'évolution de cette métrique permet de valider qualitativement le

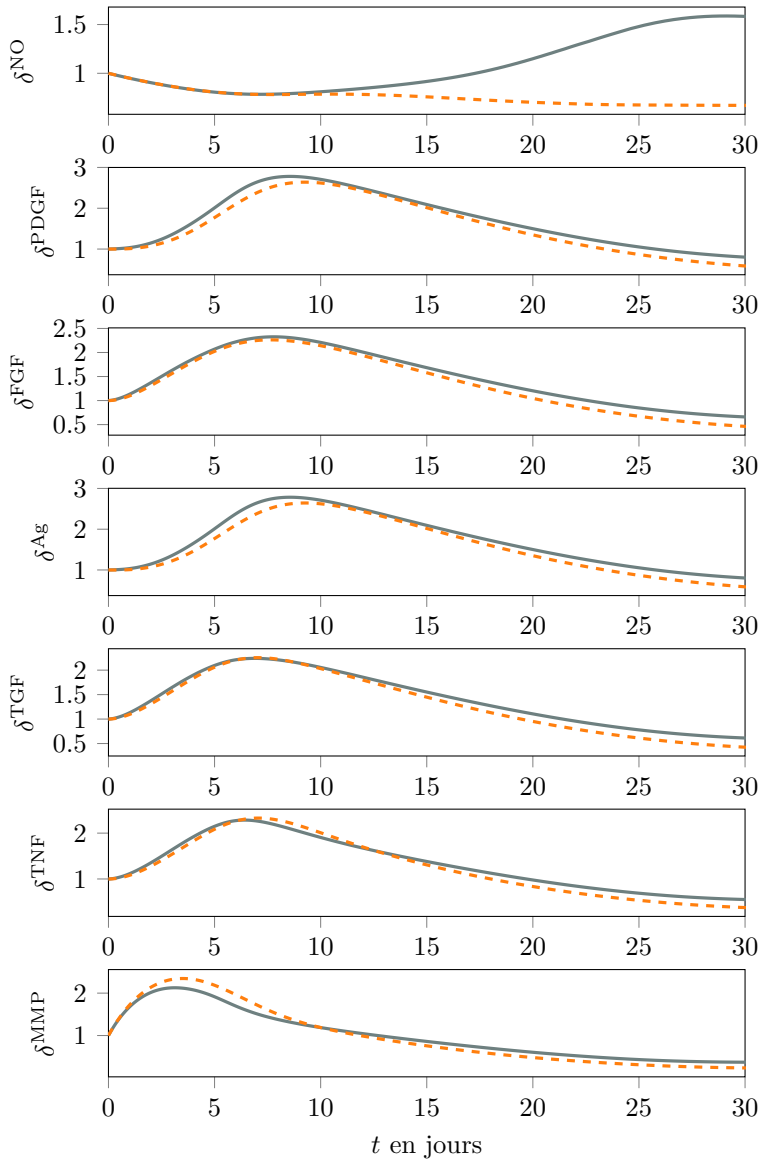


FIG. 6.3 : Dynamique du modèle biochimique en termes du paramètre adimensionné $\delta^x = \eta^x/\widetilde{\eta}$ dans l'intima (trait plein) et la média (trait pointillé) entre 0 et 30 jours.

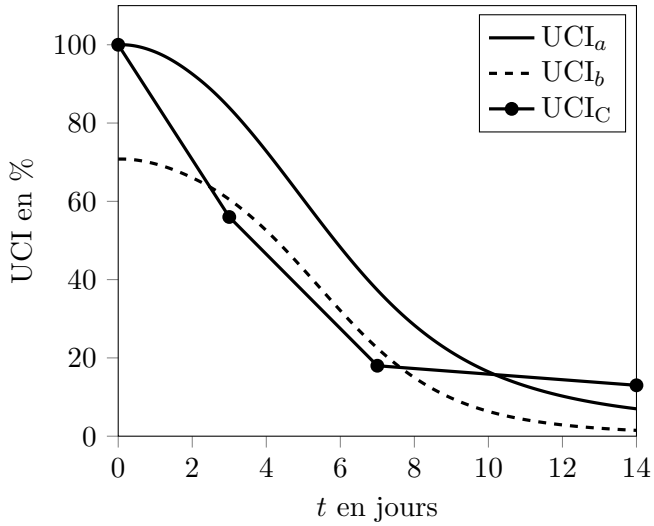


FIG. 6.4 : Comparaison entre UCI$_C$, appelé *"unlabeled cell index"* d'après l'expérience de Clowes et Schwartz [46] (trait plein noir avec symboles), et notre prédiction du modèle selon UCI$_a$ (trait plein) et UCI$_b$ (trait pointillé) durant les deux premières semaines post-blessure.

comportement dynamique de la population de CMLVs sur les quatorze premiers jours. Cette comparaison a également été utile pour calibrer des paramètres importants au temps court, à savoir le taux de migration m^0, le taux de dédifférenciation c^0 et le seuil de dédifférenciation t_c.

Enfin, nous étudions l'autre phénomène important au temps court, la dynamique des CMLSs. La prolifération des CMLSs dans les premiers jours est un facteur clé du rétrécissement artériel et du dépôt futur de matrice extracellulaire (MEC) au sein de la lésion néointimale. La Figure 6.5 montre l'évolution du nombre S_i et S_m de CMLSs dans l'intima et la média normalisés par leurs valeurs physiologiques respectives $S^{\mathrm{ph}}_{\mathrm{i,m}}$, en plus de leurs taux de croissance $r_{S_{\mathrm{i,m}}}$. La figure montre une augmentation exponentielle du nombre de CMLSs dans l'intima et la média jusqu'au jour 21, où le nombre maximal de CMLSs est prédit. Dans la littérature, le nombre maximal de CMLVs dans l'intima a été observé au jour 14 [59]. Cette augmentation des CMLSs au sein des couches est responsable du rétrécissement rapide de l'artère jusqu'au jour 21 (voir Figure 6.7). Nous comparons maintenant les instants $t^p_{\mathrm{i,m}}$ auxquels les maximums de prolifération se produisent. Nous calculons les taux de croissance des équations (5.2.4) selon

$$r_{S_{\mathrm{i,m}}} = \frac{1}{S_{\mathrm{i,m}}} \frac{\mathrm{d}S_{\mathrm{i,m}}}{\mathrm{d}t}\,, \tag{6.1.4}$$

puis nous cherchons les maximums, comme proposé par Schwartz et al. [227]. D'après la Figure 6.5, notre modèle prédit une prolifération maximale dans l'intima et la média respectivement aux jours 5.7 et 4.4. À titre de comparaison, le pic expérimental de la prolifération maximale de la néointima pour les rats est au jour 2.04, pour les porcs à 6.3 jour et pour les humains, d'après des données reconstruites, au jour 14.7 [227]. Selon Creighton et al. [53], la prolifération maximale dans la média intervient après 3 jours, alors que, dans l'intima elle apparaît à 14 jours. Clowes et al. [47] indiquent, dans une expérience carotidienne de rat blessé, que la prolifération des CMLSs est maximale au jour 4 dans l'intima et au jour 2 dans la média. Ces données sont rapportées en Figure 6.5 et elles sont discutées en section 6.1.3. Enfin, Neville et Sidawy [179] rapportent un pic de prolifération à 4 semaines. De toute évidence, il existe d'importantes différences de cinétique cellulaire entre les espèces [227]. Néanmoins, les prédictions de notre modèle sur les instants de prolifération maximale au sein de l'intima et de la média sont cohérentes avec cette littérature.

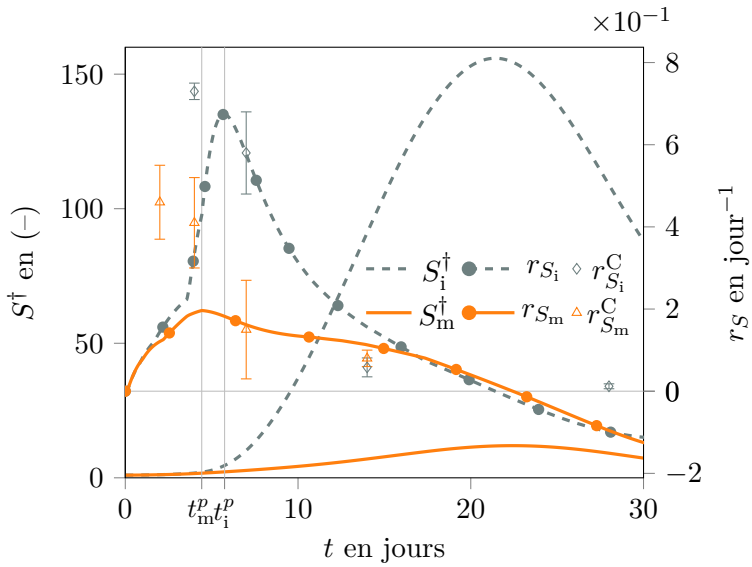


FIG. 6.5 : Ordonnée de gauche : Évolution des CMLSs $S^\dagger = S/S^{\text{ph}}$ intimale (trait gris pointillé) et médiale (trait plein orange) durant le premier mois. Ordonnée de droite : Taux de croissance de S, r_S, intimal (trait gris pointillé avec symboles) et médiale (trait plein orange avec symboles), avec les instants des pics de prolifération dans l'intima et la média reportés sur l'abscisse respectivement à $t^p_{\text{i}} = 5.7$ et $t^p_{\text{m}} = 4.4$ jours. Les taux de croissance d'après Clowes et al. [47] sont reportés sur ce même graphique pour l'intima interne $r^{\text{C}}_{S_{\text{i}}}$ (losange gris) et la première couche de la média $r^{\text{C}}_{S_{\text{m}}}$ (losange orange).

Les valeurs maximales de r_S sont étroitement liées à l'hyperplasie intimale maximale. Dans la revue de [126], l'HI maximale est atteinte deux mois après la lésion artérielle. La même temporalité est observée après un pontage veineux autogène [105]. Davies [59] mentionne que cet événement survient après 1 mois, principalement en raison de la prolifération cellulaire et de la production de MEC. La variabilité de ces données entre les résultats expérimentaux peut à nouveau s'expliquer par les espèces et les différences entre les protocoles expérimentaux. Dans notre simulation, les Figures 6.5 et 6.7 indiquent que l'HI est maximale au jour 21. De ce point de vue, le jour 21 apparaît comme un tournant dans l'évolution de la pathologie, de sorte que l'évolution dynamique des espèces provoque une phase d'élargissement luminal, en guise de transition entre une lésion précoce et mature. L'évolution au temps long est discutée dans la section suivante.

Évolution au temps long

Au fil du temps, la zone lésée subit une phase de maturation et elle devient paucicelluaire et fibreuse. La modification de la MEC dans l'HI est un élément clé à long terme [126]. Après une période allant de quelques mois à un an environ, la lésion atteint un état stable dans lequel la composition de la lésion intimale est comprise entre 60% et 80% de MEC et entre 20 et 40% de CMLVs [179, 43, 126]. Ces valeurs sont dépendantes du degré de blessure initial [227, 70]. Les prédictions de notre modèle en termes de fraction volumique intimale du collagène $\varphi_{\text{i}}^{C_y+C_o}$ et des CMLVs φ_{i}^{Q+S} sont présentées en Figure 6.6. Le modèle prédit, en fixant $\tau_C = 45$ jours, une composition intimale avec 73% de MEC et 20% de CMLVs après 12 mois, valeurs quasiment atteintes après deux mois. Le comportement dynamique de la lésion à long terme est donc qualitativement et quantitativement cohérent avec les données de la littérature [179, 43, 126]. Nous présentons également en Figure 6.6 la sensibilité de la

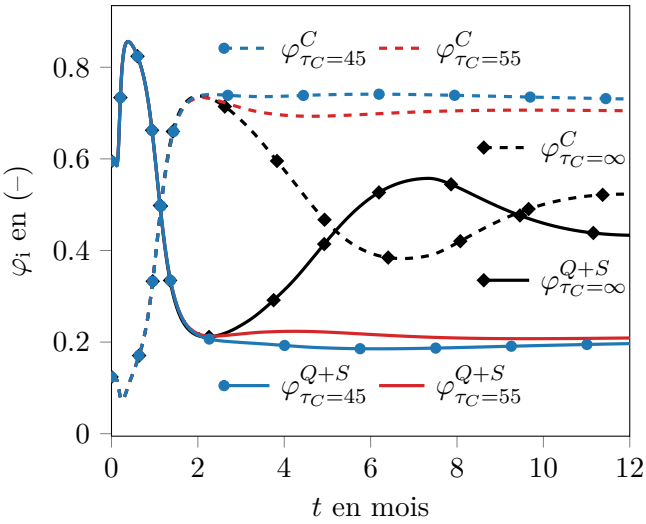


FIG. 6.6 : Composition de l'intima en termes de fractions volumiques du collagène $\varphi_\mathrm{i}^{C_y+C_o}$ (trait pointillé), et des CMLVs $\varphi_\mathrm{i}^{\mathrm{Q+S}}$ (trait plein) durant la première année. L'influence du vieillissement du collagène sur la composition intimale est présentée pour $\tau_C = 45$ jours (cercle bleu), $\tau_C = 55$ jours (sans symbole rouge) et $\tau_C = \infty$ (losange plein noir).

composition intimale par rapport au retard de vieillissement du collagène τ_C. Nous observons que lorsque τ_C passe de $\tau_C = 45$ à $\tau_C = 55$ jours, la proportion de collagène dans la lésion est réduite et celle de CMLVs $(S+Q)$ augmente. Nous reportons également le cas limite où $\tau_C = \infty$, correspondant à l'absence du processus de vieillissement du collagène. Dans ce cas, notre modèle est décrit uniquement par des EDOs et la tendance énoncée ci-dessus est retrouvée. Après 2 mois, la fraction volumique de MEC diminue fortement et celle de CMLVs augmente avec la même intensité puis ces deux quantités oscillent autour d'une fraction volumique d'environ 46%. Dans la phase de maturation de la lésion sans vieillissement du collagène, une dynamique oscillatoire est observée. Au fil du temps, les oscillations de $\varphi_\mathrm{i}^{C_y+C_o}$ et φ_i^{Q+S} s'atténuent pour laisser place à un état stationnaire après 48 mois avec une composition intimale de 46 % de MEC et de 46 % de CMLVs (données non visibles en Figure 6.6). Globalement, au temps long, on peut dire que plus τ_C augmente, plus la fraction volumique de la MEC diminue et plus celle des CMLVs augmente.

Enfin, en observant l'évolution du rayon luminal en fonction du temps en Figure 6.7, nous identifions trois phases dans le développement de la lésion simulée. De $t = t_0$ au jour 21, la paroi artérielle est dans une phase de croissance exponentielle précoce. Puis du jour 21 au jour 150, le rayon luminal diminue principalement en raison de la prédominance de l'apoptose des CMLSs par rapport à la prolifération. Enfin, du jour 150 au jour 1107, la phase de maturation tend vers un nouvel état d'équilibre homéostatique au sein de la paroi artérielle. Cette observation macroscopique correspond qualitativement à des études antérieures qui rapportaient également des phases similaires dans l'évolution du diamètre luminal dans la néointima stentée [8] ou dans des modèles animaux blessés par angioplastie à ballon [48].

Ce cas-test se termine par la détection du critère d'arrêt (5.2.28) après 37 mois marquant la définition d'un nouvel état d'équilibre où $c_{\mathrm{i,m}}(t_f^c) = m_\mathrm{i}(t_f^c) = 0$ et $S_{\mathrm{i,m}}(t_f^c) = S_{\mathrm{i,m}}^{\mathrm{eq}}$. L'état final est présenté en Table 6.2, où le vecteur d'état adimensionné du système (5.2.17), $\boldsymbol{y}^\dagger = \boldsymbol{y}/\boldsymbol{y}^{\mathrm{ref}}$, est donné. Il est à noter qu'à 24 mois, la lésion intimale est déjà stable (données non présentées), au sens du critère (5.2.28). Toutefois, dans la média, cet événement ne survient qu'après 37 mois en raison de la régénération des CMLCs.

$y^\dagger$	$y^\dagger$	y^{ref}
	Valeur	
$\delta_{\text{i}}^{\text{NO}} = \eta_{\text{i}}^{\text{NO}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{NO}}$	1.05	1.25×10^{-2} ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{NO}} = \eta_{\text{m}}^{\text{NO}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{NO}}$	8.57×10^{-1}	8.02×10^{-3} ng
$\delta_{\text{i}}^{\text{PDGF}} = \eta_{\text{i}}^{\text{PDGF}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{PDGF}}$	8.38×10^{-1}	2.66 ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{PDGF}} = \eta_{\text{m}}^{\text{PDGF}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{PDGF}}$	6.64×10^{-1}	1.62 ng
$\delta_{\text{i}}^{\text{FGF}} = \eta_{\text{i}}^{\text{FGF}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{FGF}}$	8.42×10^{-1}	3.35 ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{FGF}} = \eta_{\text{m}}^{\text{FGF}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{FGF}}$	6.81×10^{-1}	2.11 ng
$\delta_{\text{i}}^{\text{Ag}} = \eta_{\text{i}}^{\text{Ag}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{Ag}}$	8.38×10^{-1}	2.65 ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{Ag}} = \eta_{\text{m}}^{\text{Ag}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{Ag}}$	6.64×10^{-1}	1.62 ng
$\delta_{\text{i}}^{\text{TGF}} = \eta_{\text{i}}^{\text{TGF}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{TGF}}$	8.43×10^{-1}	3.67 ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{TGF}} = \eta_{\text{m}}^{\text{TGF}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{TGF}}$	6.85×10^{-1}	2.33 ng
$\delta_{\text{i}}^{\text{TNF}} = \eta_{\text{i}}^{\text{TNF}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{TNF}}$	8.43×10^{-1}	4.24 ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{TNF}} = \eta_{\text{m}}^{\text{TNF}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{TNF}}$	6.86×10^{-1}	2.70 ng
$\delta_{\text{i}}^{\text{MMP}} = \eta_{\text{i}}^{\text{MMP}}/\widetilde{\eta}_{\text{i}}^{\text{MMP}}$	8.51×10^{-1}	7.07 ng
$\delta_{\text{m}}^{\text{MMP}} = \eta_{\text{m}}^{\text{MMP}}/\widetilde{\eta}_{\text{m}}^{\text{MMP}}$	7.19×10^{-1}	4.75 ng
$Q_{\text{i}}^\dagger = Q_{\text{i}}/Q_{\text{i}_{\max}}$	1.00	2.23×10^4 cells
$Q_{\text{m}}^\dagger = Q_{\text{m}}/Q_{\text{m}_{\max}}$	9.99×10^{-1}	4.23×10^5 cells
$S_{\text{i}}^\dagger = S_{\text{i}}/S_{\text{i}}^{\text{ph}}$	5.49	9.18×10^3 cells
$S_{\text{m}}^\dagger = S_{\text{m}}/S_{\text{m}}^{\text{ph}}$	1.17	1.74×10^5 cells
${C_y}_{\text{i}}^\dagger = {C_y}_{\text{i}}/{C_y}_{\text{i}}^{\text{ph}}$	5.61	6.01×10^{-8} g
${C_y}_{\text{m}}^\dagger = {C_y}_{\text{m}}/{C_y}_{\text{m}}^{\text{ph}}$	1.31	1.14×10^{-6} g
${C_o}_{\text{i}}^\dagger = {C_o}_{\text{i}}/{C_y}_{\text{i}}^{\text{ph}}$	3.39×10^1	6.01×10^{-8} g
${C_o}_{\text{m}}^\dagger = {C_o}_{\text{m}}/{C_y}_{\text{m}}^{\text{ph}}$	2.85	1.14×10^{-6} g
$E^\dagger = E/E_{\max}$	1.00	1.41×10^5 cells

TAB. 6.2 : Nouvel état d'équilibre atteint après $t_f^c = 1.107 \times 10^3$, jours ($\simeq$ 37 mois) présenté en termes de variables redimensionnées et sans dimension $y^\dagger = y/y^{\text{ref}}$, avec y^{ref} les valeurs initiales-physiologiques pour le segment d'artère considéré.

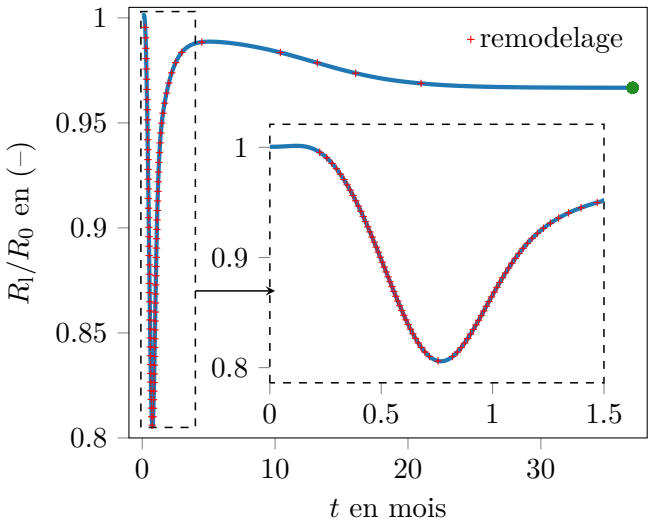


FIG. 6.7 : Rayon luminal adimensionné par le rayon initial entre 0 et 37 mois. Le zoom entre 0 et 1.5 mois permet une meilleure visualisation de la dynamique au temps court. Le rayon luminal minimum $R_{\min} = 8.06 \times 10^{-1} R_0$ est atteint après 23 jours. Les croix rouges indiquent les instants où les critères (5.2.27) sont atteints et où l'hémodynamique est mise à jour via l'équation (6.1.2). L'état final d'équilibre est présenté par un point vert.

6.1.3 Discussions

Évolution de la lésion

Nous discutons d'abord de la dynamique des CMLSs prédite par notre modèle, montrant un comportement non trivial à différentes échelles de temps d'évolution de la pathologie. Ensuite, la phase de transition entre la prolifération cellulaire précoce et l'état d'équilibre fibrotique de la lésion sera étudiée. Enfin, nous présenterons deux analyses de sensibilité en fonction du paramètre d'endommagement d_0 et du taux de prolifération r_E des CEs.

L'hyperplasie précoce modélisée est marquée par une croissance exponentielle jusqu'au jour 21 (Figure 6.5). Cette phase est déterminée par la biodisponibilité des FCs qui favorise la croissance, une caractéristique qui provient des hypothèses de couplage décrites en Table 5.4, et de la dénudation endothéliale. Il résulte de cette configuration que $p_{\mathrm{i,m}} - a_{\mathrm{i,m}} > 0$ (Figure 6.2). Le pic de prolifération cellulaire apparaît dans l'intima à $t_{\mathrm{i}}^p = 5.7$ jours, et cela est principalement induit par les phénomènes de migration et de dédifférenciation. La localisation de l'instant t_{i}^p est la conséquence de la contrainte imposée à notre modèle, *i.e.* que le processus de migration commence entre 2 et 4 jours [205, 43]. La forte augmentation des taux de croissance intimale $r_{S_{\mathrm{i}}}$ vers le jour 4 est due à l'utilisation des fonctions de seuil de Macaulay dans la modélisation de m. En discutant des valeurs du taux de croissance dans l'intima, le modèle est qualitativement et quantitativement cohérent avec l'indice de thymidine rapporté par Clowes et al. [47]. Toutefois, entre le jour 21 et le jour 30, le modèle prédit un taux de croissance négatif alors que l'expérience rapporte que r_S tend vers zéro [47]. Pour le taux de croissance dans la couche média, le modèle est également cohérent avec les données [47] en $t \in [7, 14]$ jours, alors que notre modèle sous-estime le taux de croissance juste après la blessure pour $t \in [0, 4]$ jours. Cette sous-estimation peut être due à la différence des conditions initiales dans la média entre la simulation et l'expérience. En effet, Clowes et al. [47] rapportent des dommages dans la couche médiale après la lésion artérielle. Ces dommages expérimentaux, non modélisés dans notre cas-test,

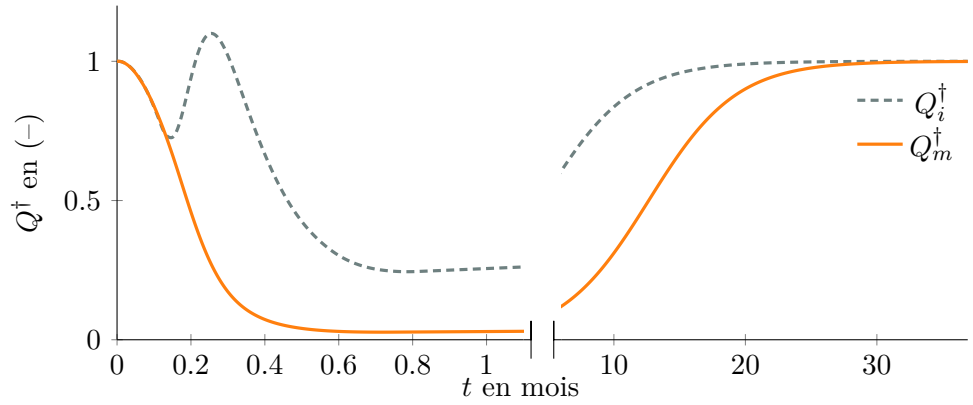


FIG. 6.8 : Dynamique de la population de CMLCs $Q^\dagger = Q/Q_{\max}$ dans l'intima (trait pointillé gris) et la média (trait plein orange) entre 0 et 37 mois. Une coupure de l'abscisse permet de visualiser les évolutions aux temps court et long.

peuvent avoir un impact non négligeable sur la dynamique des CMLSs médiales à court terme puisque Davies et Hagen [60] reportent que les phases de prolifération des CMLVs seraient induites par le FGF libéré des cellules mortes et endommagées dans la paroi du vaisseau.

Dans la deuxième phase de transition, du jour 21 au jour 150, notre modèle prédit une décroissance tissulaire et un élargissement de la lumière artérielle. Cette phase est due à la diminution de la population de CMLSs au sein des couches. La décroissance des populations de CMLSs se produit respectivement dans l'intima et la média, au jour 21 et au jour 22. Cette décroissance est causée par le changement de signe du taux de régénération $p_{\mathrm{i,m}} - a_{\mathrm{i,m}}$ induit par la dynamique biochimique. La biodisponibilité prédite par le modèle biochimique dans cette phase ne permet plus la croissance des espèces, selon les hypothèses d'influences des FCs utilisées. La régression néointimale est discutée par Farb et al. [74]. Sur une artère carotide de rat dans le néointimale intra-stent, la taille de la lésion diminue entre les jours 28 et 60. Sur une coronaire canine, Farb et al. [74] observent un amincissement progressif de la néo-intima 12 mois après l'implantation, ainsi qu'une diminution de la cellularité et une augmentation de la fibrose. De plus, des observations similaires sont faites chez le porc et l'homme. Les résultats numériques présentés ci-dessus sont donc cohérents avec les expériences à propos de cette phase de régression au cours de laquelle la lésion devient de plus en plus fibreuse (voir Figure 6.6). La quantité de fibres de collagène, jeunes ou âgées, produite au cours de cette seconde phase ne peut compenser les pertes cellulaires, ce qui a pour conséquence l'élargissement du lumen. Cependant, après le jour 150, une phase de rétrécissement est de nouveau observée en raison de la régénération des CMLCs intimales et médiales (voir Figure 6.8). Au début de la phase de développement de la lésion, la Figure 6.8 montre également que la combinaison de la migration et de la dédifférenciation entraîne la quasi-disparition des CMLCs médiales. La régénération logistique des populations de CMLCs se produit jusqu'au nouvel état d'équilibre à environ 37 mois (voir Table 6.2). Cette disparition des CMLCs ne semble pas physiologique car non décrite dans la littérature. De plus, les CMLCs sont indispensables aux fonctions physiologiques de la paroi artérielle et il semble peu probable qu'une telle diminution des Q_{m} se produise, sur une période de 10 mois, d'autant plus que notre modèle ne prend pas en compte un mécanisme de différenciation des CMLCs en CMLSs.

Discussions sur les paramètres du modèle proposés

D'après Glont et al. [93], l'identification de paramètres pour l'élaboration de modèles de biologie des systèmes est l'une des principales limitations dans le travail de modélisation. Dans ce travail de thèse, la grande majorité des paramètres utilisés et retenus proviennent des précédentes études sur lesquelles le modèle a été bâti. Toutes les recherches de nouveaux paramètres à incorporer au modèle se sont avérées longues et laborieuses. Pour aborder cette problématique, Glont et al. [93] ont développé `BioModels`, la plus grande base de données ouverte de valeurs numériques de paramètres et de modèles en biologie des systèmes. Cette démarche de construction d'une telle base de données est réellement *"a treasure trove of parameter values"* [93] et s'avère très précieuse pour les modélisateurs.

L'estimation des paramètres dans une modélisation phénoménologique est essentielle pour une prédiction de modèle réaliste puisque les solutions dépendent fortement du choix des paramètres [57, 68]. L'HI est une problématique biomécanique multifactorielle et multiéchelle complexe. Par conséquent, à mesure que la complexité du modèle augmente, le nombre de paramètres fait de même, inévitablement. Dans le présent travail, nous choisissons de proposer un modèle assez simple, numériquement traitable permettant de réaliser des études paramétriques, tout en reproduisant les principaux phénomènes biologiques pertinents.

En biomécanique, d'une étude à l'autre, les valeurs des paramètres peuvent présenter des différences significatives dans les valeurs numériques rapportées. L'utilisation de différentes sources — modèles animaux sur plusieurs espèces, expériences *in vivo* ou *in vitro* — peut conduire à une grande variabilité dans les valeurs des paramètres et dans les résultats des modèles phénoménologiques qui en découlent. Par exemple, le taux de décroissance des facteurs de croissance varie presque d'un ordre de grandeur (de 0.1 jour^{-1} [72] à 0.86 jour^{-1} [161]), ou encore le taux de production de collagène par les CMLVs ($\lambda_{eq} = 2.16 \times 10^{-13}$ g/cellule/jour [68] et $\lambda_{eq} = 2\text{–}5 \times 10^{-11}$ g/cellule/jour [130]), ou enfin le taux de régénération de l'endothélium discuté ci-dessous.

De plus, le choix d'un type d'équation pour modéliser la dynamique d'une espèce doit être correctement associé aux valeurs des paramètres choisis pour sa mise en œuvre. Pour modéliser la dynamique des CMLCs, nous utilisons une équation logistique comme Donadoni et al. [68]. Le choix de la valeur numérique du taux de régénération r_Q de cette équation est essentiel. Donadoni et al. [68] proposent $r_Q = 5 \times 10^{-4}$ jour^{-1}, ce qui est conforme au taux de régénération des CMLCs décrit par Wanjare et al. [274] ($r_Q = 4.7 \cdot 10^{-4}$ jour^{-1}). L'échelle de temps caractéristique $\tau_Q = 1/r_Q$ est d'environ 5.8 années. En appliquant cette valeur à l'équation (5.2.3b) et en supposant que $Q^{\dagger}_{\mathrm{m}}(t_0) = 0.5$, la dynamique logistique prédit un retour à l'état physiologique après plus de 30 ans. Cet ordre de grandeur pour la régénération des CMLCs semble être incompatible avec les données de la littérature. Dans la présente étude, nous avons estimé $r_Q = 1.0 \times 10^{-2}$ jour^{-1} avec un temps caractéristique de $\tau_Q = 0.27$ ans (3 mois), ce qui est cohérent avec les valeurs retenues pour la prolifération des CMLCs par Khosravi et al. [130]. Dans le même test dynamique avec notre valeur de paramètre estimée, nous obtenons une régénération après 2 ans, ce qui est en meilleur accord avec les délais physiologiques de réparation de la paroi artérielle. Cette remarque est également applicable au taux de régénération r_E des CEs. Escuer et al. [72] proposent $r_E = 8.6 \times 10^{-2}$ jour^{-1} tandis que Ultman et al. [262] donnent $r_E = 0.72$ jour^{-1}. En utilisant les valeurs des paramètres proposées par Escuer et al. [72] ou par Ultman et al. [262], ce même test (avec $E^{\dagger}(t_0) = d_0$) donne une régénération après respectivement 150 jours et 14 jours (voir Figure 6.1). Nous concluons ainsi que le choix des valeurs numériques des paramètres est déterminant dans la modélisation phénoménologique proposée. Cette décision pouvant être difficile, l'analyse de sensibilité peut aider à choisir entre les valeurs proposées dans la littérature.

Première étude de sensibilité aux paramètres

Dans cette section, nous présentons une étude de sensibilité du modèle par rapport à quatre paramètres qui sont apparus comme importants dans la dynamique du cas 1D. Cette étude de sensibilité est réalisée en fixant tous les paramètres du modèle sauf celui auquel on s'intéressera pour apprécier qualitativement l'influence d'un paramètre sur la dynamique tissulaire. On parle d'une analyse de sensibilité "*un à la fois*" (de l'anglais *"one at time"* (OAT)) dans le sens où un seul paramètre varie [110]. Par cette approche OAT, on réduit drastiquement la dimension de l'espace des paramètres, mais on ne pourra que tirer des conclusions qualitatives sur l'influence des seuls paramètres étudiés. On s'intéressera dans un premier temps à l'influence de la blessure initiale sur le développement lésionnaire. Ensuite, l'influence du taux de prolifération des CEs ainsi que du nombre de Reynolds seront examinés. Enfin, nous clôturerons cette analyse par l'influence du paramètre de sensibilité au remodelage ε, entre l'hypothèse de couplage fort et celle d'absence de couplage entre la croissance tissulaire et hémodynamique.

La Figure 6.9 présente l'évolution du rayon luminal R_l normalisé par $R_{\mathrm{l}0}$ au cours des mois pour plusieurs valeurs du paramètre d_0. Ce paramètre d_0 d'intensité de la blessure endothéliale initiale a une influence directe sur la perturbation de l'équilibre homéostatique prédit par le modèle ainsi que sur la modulation de la croissance tissulaire. La Figure 6.9 montre que le rayon luminal ne diminue quasiment pas après l'application d'un faible endommagement, *i.e.* à $d_0 < 0.5$. En revanche, pour un endommagement fort, une croissance tissulaire est observée, avec un rayon luminal minimal réduit de 20% dans le cas où $d_0 = 0.99$. Pour $d_0 = 0.01$, la paroi artérielle ne déclenche pas de croissance tissulaire et revient à un état d'équilibre après 53 jours. Dans le cas où $d_0 = 0.255$, l'artère ne développe pas non plus de croissance tissulaire et un nouvel état d'équilibre est trouvé après 64 mois, atteignant $R_\mathrm{l}/R_{\mathrm{l}0} = 99.8\%$. L'absence de croissance tissulaire après des dommages légers est principalement due à l'utilisation d'un mécanisme de seuil pour la dédifférenciation des CMLCs en CMLSs et pour la migration des CMLVs. Dans les deux cas, la perturbation de la biodisponibilité n'est pas suffisante pour déclencher l'apparition d'une lésion. On peut observer que plus d_0 augmente, plus la phase exponentielle de croissance tissulaire serait importante mais sur une période plus courte. Ce résultat est cohérent avec les observations expérimentales traitant de l'influence du degré de la blessure initiale sur la croissance des tissus [59, 70]. Au-delà de l'analyse de sensibilité de d_0, on peut voir celle-ci comme une étude de la réponse du modèle à plusieurs expérimentations où nous simulons différents niveaux de désendothélisation.

Compte tenu du rôle clé de la blessure et du processus de régénération de l'endothélium sur le déclenchement de la lésion, nous étudions l'effet de la variation du taux de régénérations des cellules endothéliales r_E sur le rayon minimal du lumen défini comme

$$R^\dagger_{\min} = \min_{t\in[t_0,t_f]} \frac{R_\mathrm{l}}{R_0}\,, \tag{6.1.5}$$

survenu durant le développement de la pathologie débutant à t_0 et se terminant à t_f. Comme le montre la Figure 6.10 **(a)**, même de faibles variations de r_E ont une grande incidence sur l'évolution de la pathologie, au point que pour $r_E < 0.46$ day^{-1}, le modèle prédit même une occlusion artérielle. La forte dépendance du modèle en r_E n'est pas surprenante puisque la modélisation phénoménologique est sensible aux valeurs des paramètres [68] et la durée de la dénudation endothéliale a une influence majeure sur le développement de la lésion [80].

La Figure 6.10 **(b)** relie l'influence de l'hémodynamique, à l'état physiologique, à l'évolution du rayon luminal minimal $R^\dagger_{\min}$ suite à la situation d'endommagement maximal ($d_0 = 0.99$). En variant

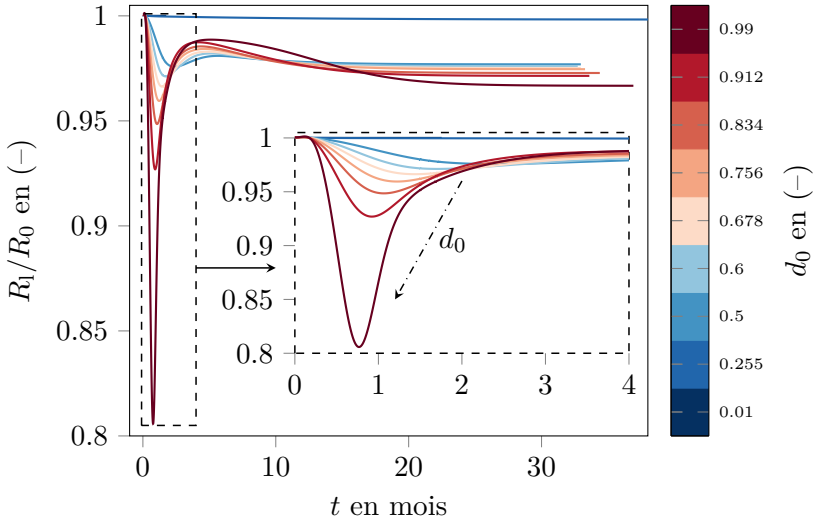


FIG. 6.9 : Évolution temporelle du rayon luminal normalisé R_l/R_{l0} colorée par la valeur de la blessure initiale $d_0 \in [0.01, 0.99]$. Le zoom (trait pointillé) montre une période plus courte jusqu'au mois 4 pour une meilleure visualisation de l'évolution à court terme. La flèche dans le zoom met l'accent sur la tendance selon laquelle, plus d_0 augmente, plus le lumen diminue sur une période plus courte.

le nombre de Reynolds physiologique, nous modifions la contrainte pariétale d'équilibre du modèle et ainsi initialement, nous nous plaçons à diverses positions dans les relations analytiques entre l'hémodynamique et les propriétés fonctionnelles des CEs (relations visibles en Figure 5.3). Ces niveaux de τ_p physiologiques sont reportés sur une deuxième abscisse en Figure 6.10 **(b)**. Selon cette figure, $R^{\dagger}_{\text{min}}$ varie proportionnellement avec Re sur des intervalles de $\text{Re} \in [150, 550] \cup [800, 2000]$ et inversement sur $\text{Re} \in [0, 150] \cup [550, 800]$. Pour $\text{Re} > 1500$ (ou $\tau_p > 2$), l'hémodynamique n'a plus d'influence sur $R^{\dagger}_{\text{min}}$ et donc sur la phase de croissance tissulaire pathologique. Un plateau est atteint avec $R^{\dagger}_{\text{min}} \sim 0.92$ lorsque Re tend vers 2000. Pour ces valeurs élevées de Re et de τ_p, les valeurs des propriétés fonctionnelles des CEs, $R^{\text{GFs}}(\tau_p)$ et $P^{\text{a}}(\tau_p)$, sont à leurs extremums. La variation de τ_p physiologique modifie également initialement les proportions de flux de production et de perméabilité à l'endothélium (voir équation (5.2.22)), présentées pour $\text{Re} = 300$ en Table 5.3. L'hémodynamique physiologique modifie donc la biochimie pariétale via le terme source $\bar{M}^{\text{GFs}}_{\text{i,m}}$ de (5.2.13). C'est cette modification initiale de la biochimie qui est à l'origine de la variation non monotone de $R^{\dagger}_{\text{min}}$ pour $\text{Re} \in [0, 800]$. À haut nombre de Reynolds et avec la saturation des propriétés fonctionnelles des CEs, une variation de τ_p induite par une croissance tissulaire ne modifiera pas, ou très peu, la biochimie pariétale. Ainsi, le plateau en $R^{\dagger}_{\text{min}}$ est une conséquence directe de la non-linéarité considérée dans les relations entre les propriétés fonctionnelles des CEs et l'hémodynamique via les relations en tangente hyperbolique proposées en (5.2.18) et (5.2.19). Finalement, les nombres de Reynolds (ou les τ_p) physiologiques élevés ont globalement un rôle protecteur sur la lésion d'HI puisqu'ils induisent les plus faibles sténoses durant le développement de la lésion.

Enfin, on cherche à évaluer l'influence de l'hypothèse de couplage faible, énoncée en section 5.2.4.3 via la définition de critères de remodelage, sur le développement de l'HI dans ce cas 1D. La Figure 6.11 **(a)** présente l'évolution macroscopique du rayon luminal normalisé au cours des 50 premiers jours, colorée par différentes valeurs du paramètre de sensibilité au remodelage ε. On observe que, plus le modèle de croissance tissulaire est fortement couplé avec l'hémodynamique, *i.e.* plus sensible aux variations de volume de la paroi artérielle, plus la durée de la phase de rétrécissement du lumen

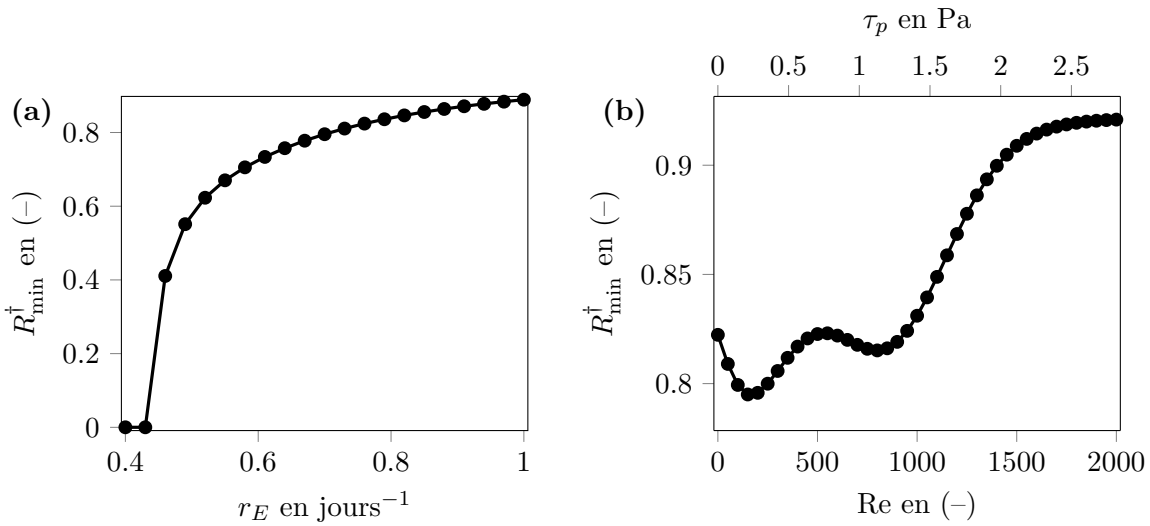


FIG. 6.10 : Sensibilité du rayon luminal minimum adimensionné, $R^{\dagger}_{\text{min}}$, défini par (6.1.5), au taux de prolifération des CEs $r_E \in [0.4, 1.0]$ jour^{-1} **(a)** et au nombre de Reynolds $\text{Re} \in [0, 2000]$ **(b)**.

est courte et la valeur du rayon luminal minimal $R^{\dagger}_{\text{min}}$ diminue. Les deux hypothèses antagonistes de remodelage sur le couplage entre croissance tissulaire et hémodynamique, *i.e.* le découplage et le couplage fort (aussi appelé *"self-consistent system"* (SCS) [28]), sont présentées en Figure 6.11. Ces deux hypothèses bornent la dynamique que peut développer le rayon luminal entre les deux cas limites $\varepsilon \to \infty$ (découplage) et $\varepsilon \to 0$ (couplage fort). La Figure 6.11 permet de visualiser clairement le rôle de l'augmentation de la contrainte pariétale durant la phase de croissance précoce. Cette augmentation de τ_p est protectrice pour la paroi artérielle, puisque la durée et l'intensité de la phase de croissance tissulaire diminue avec le paramètre de couplage ε. Ce résultat est cohérent avec l'étude de sensibilité du nombre de Reynolds physiologique, qui montrait que les fortes contraintes pariétales sont protectrices contre le développement pathologique. Le modèle permet de reproduire ce résultat expérimental présenté dans [276, 133] en configuration monodimensionnelle grâce au couplage entre hémodynamique, biochimie et propriétés fonctionnelles des espèces de la paroi. Nous présentons en Figure 6.11 **(b)** l'erreur relative du rayon luminal minimal normalisé $R^{\dagger}_{\text{min}}$ (6.1.5) par rapport au rayon luminal sous l'hypothèse de couplage fort $R^{\dagger,\text{SCS}}_{\text{min}}$, paramétrée par le facteur de sensibilité au remodelage ε. L'hypothèse de couplage fort suppose un couplage à tout instant entre croissance tissulaire et hémodynamique selon la relation

$$\tau_p(t) = \frac{4\mu Q_v}{\pi R_{\text{l}}(t)^3}\,, \tag{6.1.6}$$

avec $R_{\text{l}} = \sqrt{R^2_{\text{ext}} - V_w(t)/\pi\Delta z}$. Nous observons une diminution de l'erreur relative à mesure que le paramètre ε diminue. À partir de cette évolution, nous choisissons une valeur ε qui permet à la fois à l'hypothèse de couplage faible de rester valable par rapport à celle du couplage fort, mais aussi que le modèle d'HI reste numériquement viable, *e.g.* avec un nombre de remodelages limité, afin d'éviter des changements géométriques trop fréquents. En effet, chaque mise à jour morphologique de l'artère suppose une nouvelle résolution des équations de Navier–Stokes, de façon analytique dans cette configuration ou numérique aux chapitres suivants. D'après cette étude, nous choisissons $\varepsilon = 1 \times 10^{-2}$, valeur utilisée pour le cas-test 1D et pour l'étude d'une artère axisymétrique aux chapitres 7 et 8.

Une rapide comparaison de l'influence des quatre paramètres présentés est proposée à la suite en calculant le rapport entre les extremums de $R^{\dagger}_{\text{min}}$ avec la variation maximale du paramètre considéré.

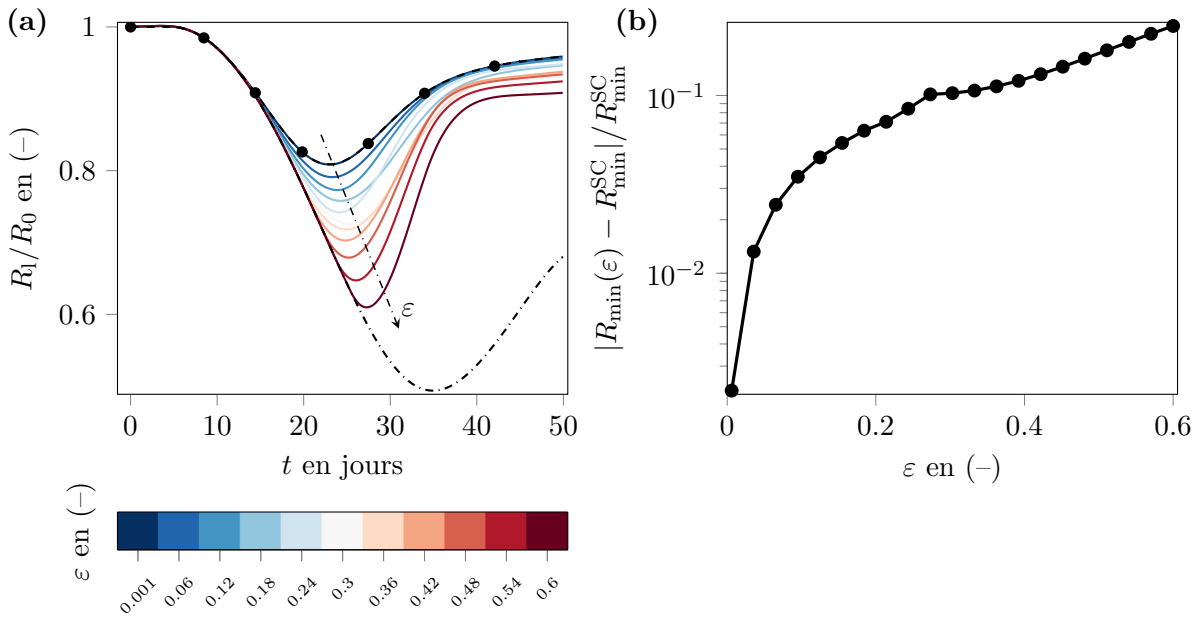


FIG. 6.11 : **(a)** Rayon luminal normalisé entre 0 et 50 jours coloré par différentes valeurs du paramètre de sensibilité au remodelage $\varepsilon \in [1 \times 10^{-3}, 6 \times 10^{-1}]$. La flèche en pointillé montre l'augmentation de ε. Cas asymptotiques : hypothèse de couplage fort ou *"self-consistent"* (symboles cercles) ; hypothèse de non-couplage (trait pointillé), *i.e.* pas de mise à jour hémodynamique.

Les comparaisons entre d_0, r_E, Re, et ε donnent : $\Delta R^{\dagger}_{\min}/\Delta d_0 \sim 0.2$ (–) pour le degré d'endommagement, $\Delta R^{\dagger}_{\min}/\Delta r_E \sim 1.5$ jours pour le taux de régénération des CEs, $\Delta R^{\dagger}_{\min}/\Delta \mathrm{Re} \sim 6 \times 10^{-5}$ (–) pour le nombre de Reynolds et $\Delta R^{\dagger}_{\min}/\Delta \varepsilon \sim 0.3$ (–) pour le paramètre de sensibilité au remodelage. Nous concluons que la croissance tissulaire maximale, évaluée via $R^{\dagger}_{\min}$, est largement plus sensible aux variations de r_E qu'à celles des autres paramètres étudiés.

Des comparaisons qualitative et quantitative de l'influence de l'ensemble des paramètres du modèle d'HI seront proposées en section 6.2 grâce à deux méthodes d'analyse de sensibilité globale (ASG).

6.1.4 Influence de l'hémorhéologie

Dans cette section, nous souhaitons caractériser l'influence du modèle rhéologique sur l'évolution de l'hyperplasie intimale (HI) dans notre expérimentation *in silico* 1D présentée en section 6.1. En supplément du modèle de fluide newtonien, nous considérons trois autres modèles de fluide newtonien généralisé (FNG) de Casson, Quemada et Walburn–Scheck. L'intérêt de ces modèles est qu'il existe, comme pour le modèle newtonien, des solutions analytiques dans le cadre des hypothèses de Poiseuille (voir section 4.1.6.1). Le lecteur est orienté vers la section 4.1.2 pour une introduction sur l'hémodynamique des modèles FNGs.

Dans cette étude comparative, nous fixons, pour les quatre fluides, une valeur de débit sanguin commune de $Q_v = 6.1582 \times 10^{-6}$ m^3 s^{-1}, équivalent au nombre de Reynolds $\mathrm{Re} = 300$ considéré en section 6.1. La Table 6.3 compare les pertes de charge G et la norme de la contrainte pariétale τ_p pour les quatre hémodynamiques. La table montre qu'à débit équivalent, la perte de charge du modèle newtonien est toujours inférieure à celles des modèles FNGs. Ainsi, dès l'initialisation, un surcroît de contrainte pariétale existe sur la surface endothéliale. De plus, durant le développement lésionnaire de l'HI, la relation (6.1.1) de mise à jour hémodynamique de τ_p entre deux générations hémodynamiques successives doit être redéfinie. Dans un écoulement de Poiseuille cylindrique pour un fluide quelconque,

	Newton	Casson	Quemada	Walburn–Scheck
Résolution de $Q_v = F(G)$	A (4.1.24)	NR (4.1.28)	NR (12) [198, p. 423-424]	A (4.1.26)
			Application numérique avec $Q_v = 6.1582 \times 10^{-6}$ m^3 s^{-1}	
G en Pa/m	2.11×10^2	2.70×10^2	2.60×10^2	2.83×10^2
τ_p en Pa	4.23×10^{-1}	5.40×10^{-1}	5.21×10^{-1}	5.66×10^{-1}

TAB. 6.3 : Hémodynamiques en écoulement de Poiseuille pour les quatre fluides étudiés. Abréviations : NR pour Newton-Raphson et A pour analytique.

on calcule la contrainte pariétale avec la relation

$$\tau_p = G R_\mathrm{l}/2\,, \tag{6.1.7}$$

avec G, la perte de charge (opposé du gradient de pression) et R_l le rayon luminal. Dans le cas d'un fluide newtonien, une relation linéaire existe entre G et Q_v (voir (4.1.24)) qui permet d'écrire l'équation (6.1.1). Pour les FNGs, étant donné que la relation entre contrainte visqueuse et tenseur de déformation est non-linéaire, la relation entre G et Q_v est donc non-linéaire et nous la noterons $Q_v = F(G)$. Pour évaluer τ_p pour un FNG, il faut résoudre l'équation $Q_v - F(G) = 0$ où G est alors le zéro de la relation non-linéaire précédente pour un débit et un rayon luminal donné. Une fois G^{k+1} calculé, on applique la relation de mise à jour hémodynamique suivante

$$\tau_p^{k+1} = G^{k+1} R_\mathrm{l}^{k+1}/2\,. \tag{6.1.8}$$

Nous résolvons numériquement l'équation $Q_v = F(G)$, par une méthode de Newton-Raphson, lorsque qu'il n'est pas possible de l'inverser analytiquement.

La Figure 6.12 présente l'évolution durant les 40 premiers jours de l'HI en considérant les quatre modèles rhéologiques. Au temps court et jusqu'à 10 jours, les quatre modèles ont une évolution similaire. Les différences initiales de τ_p ont peu d'influence sur le développement de la lésion à ce stade. Après 10 jours, nous observons des comportements différents dans la phase de croissance tissulaire précoce, ceci induit des sévérités de sténoses différentes, avec le rétrécissement maximal observé pour un fluide de Walburn–Scheck avec $R^\dagger_{\mathrm{min,WS}} = 0.794$ alors qu'on obtient respectivement pour les fluides de Casson, Quemada et Newton $R^\dagger_{\mathrm{min,C}} = 0.799$, $R^\dagger_{\mathrm{min,Q}} = 0.805$, et $R^\dagger_{\mathrm{min,N}} = 0.806$. En complément, nous présentons également en Figure 6.12 le développement lésionnaire avec fluide newtonien mais en condition initiale hémodynamique de Walburn–Scheck, noté N$^{\mathrm{WS}}$, *i.e.* fluide newtonien dont l'hémodynamique a la même valeur de τ_p que pour un fluide de Walburn–Scheck au même débit ($Q_v = 6.1582 \times 10^{-6}$ m^3 s^{-1}). La dynamique de N$^{\mathrm{WS}}$ est différente de celle du cas WS avec $R^\dagger_{\mathrm{min,N^{WS}}} = 0.813$. Ainsi, les écarts entre les états initiaux physiologiques de τ_p ne peuvent pas expliquer les quatre croissances tissulaires observées. La dynamique de N$^{\mathrm{WS}}$ montre que ce sont bien les relations non-linéaires de mise à jour hémodynamique qui induisent ces différentes croissances tissulaires.

Il est à noter que les dynamiques tissulaires sont tout de même relativement similaires, dans ce cas 1D, puisque entre le modèle de fluide newtonien et Walburn–Scheck il n'y a que 1.51 % d'écart en termes de $R^\dagger_{\mathrm{min}}$. Il serait intéressant de quantifier l'influence du choix du modèle d'hémorhéologie sur le développement lésionnaire en configuration 2D axisymétrique. En effet, en configuration de sténose, l'apparition de zones de fort gradient de vitesse en aval de la sténose pourrait avoir une grande influence en termes de τ_p et donc en termes de réponse tissulaire.

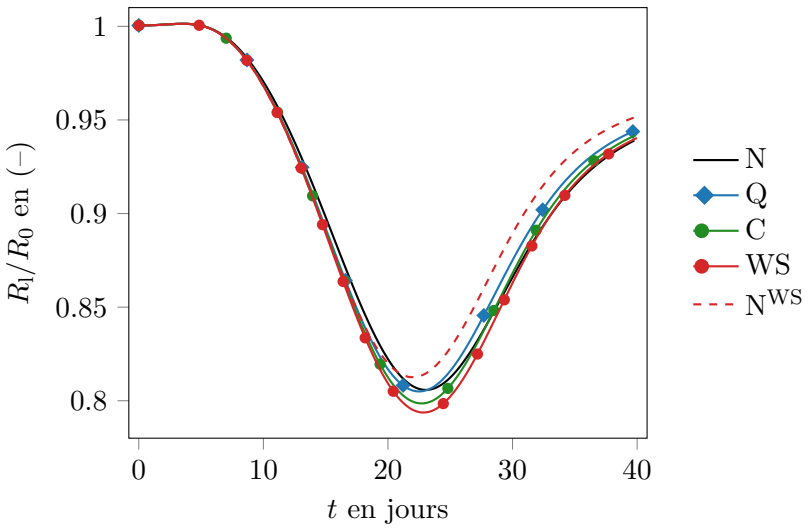


FIG. 6.12 : Comparaison du rayon luminal adimensionné par le rayon initial entre 0 et 40 jours pour les quatre modèles de rhéologie sanguine considérés. Abréviations : N pour Newton, Q pour Quemada, WS pour Walburn–Scheck et N$^{\mathrm{WS}}$ Newton mais avec une condition initiale hémodynamique physiologique avec $\tau_p^{\mathrm{N^{WS}}} = \tau_p^{\mathrm{WS}}$ équivalent à $\mathrm{Re} = 401.5$ et $Q_v = 8.24 \times 10^{-6}$.

6.2 Analyse de sensibilité globale

Dans cette section, nous proposons une exploration de l'espace des paramètres de notre modèle d'hyperplasie intimale, développé au chapitre 5 et appliqué sur un cas 1D en section 6.1. Bien que tout au long du processus de modélisation de la pathologie, notre volonté a été de proposer un modèle tractable et le plus simple possible, il comporte un total de 34 paramètres pour le modèle biochimique et le modèle d'espèces vasculaires (voir Table 5.1). Au regard de la motivation première d'une proposition d'un modèle simple, le nombre de paramètres est finalement important et une étude de leurs influences sur le comportement du modèle doit être entreprise.

L'analyse de sensibilité (AS) est un outil précieux pour le modélisateur à de multiples niveaux. Elle permet principalement de *"... déterminer quelles sont les variables d'entrée du modèle qui contribuent le plus à une quantité d'intérêt donnée en sortie du modèle ..."* [110].

Durant l'élaboration d'une AS, il est primordial de définir clairement les objectifs de l'étude avant de l'entreprendre [110]. Les questions suivantes sont posées dans le cadre de notre étude :

- Quels sont les principaux paramètres influençant les résultats, aussi appelés "sorties", du modèle ?
- Quels sont les paramètres n'ayant aucune influence sur les sorties du modèle ?
- Quelle(s) partie(s) du modèle est/sont la/les plus sensible(s) aux variations des paramètres d'entrées ? Quelle(s) partie(s) du modèle mérite/ent des améliorations ?
- Quel(s) paramètre(s) mérite/ent-t-il(s) le(s) plus une analyse et/ou une mesure/recherche plus approfondie ?
- Les variations des paramètres propres aux propriétés fonctionnelles des cellules endothéliales, inconnues et estimées, ont-elles une grande influence sur les sorties du modèle proposé ?
- Les concentrations en facteurs de croissance dans le plasma ont-elles une forte influence sur le modèle biochimique et la réponse tissulaire ?

Selon Saltelli et al. [219], de multiples méthodes d'AS ont été développées et le choix d'une méthode dépend des objectifs fixés par le modélisateur mais aussi de la complexité du modèle étudié (nombre de paramètres et coût numérique d'évaluation du modèle). Un élément clé de l'AS est son coût de calcul, défini en termes de nombre d'évaluations du modèle. Le nombre total d'évaluations du modèle, noté N_e, détermine le temps total d'exécution de l'AS par l'intermédiaire du temps de calcul CPU nécessaire pour réaliser une simulation associée à un jeu de paramètres d'entrées.

Comme notre modèle d'hyperplasie intimale dispose d'un grand nombre de paramètres et de non-linéarités, nous utiliserons des méthodes d'analyse de sensibilité globales (ASG) pour explorer la sensibilité des paramètres (voir section E). Parmi les méthodes disponibles en ASGs, nous en utiliserons deux : la méthode de Morris et la méthode de Sobol. Les principes mathématiques de ces deux méthodes sont décrits respectivement en section E.1 et en section E.2. Nous orientons le lecteur vers les travaux complets de revue sur ce vaste sujet [219, 110, 111].

Pour répondre aux questions introduites ci-dessus, nous utiliserons dans un premier temps la méthode de Morris [174], efficace pour identifier qualitativement les paramètres importants d'un modèle. Ensuite, nous considèrerons une analyse quantitative de Sobol sur les principaux paramètres influençant les sorties du modèle, d'après les résultats de l'analyse de Morris. Cette méthodologie est proposée par Saltelli et al. [219] car le coût, en nombre d'évaluations du modèle par rapport au nombre de paramètres à tester, est largement inférieur pour la méthode de Morris que pour celle de Sobol.

Les ASGs seront appliquées à la simulation du cas 1D comme présenté en section 6.1 avec les mêmes paramètres d'entrées, conditions initiales ($d_0 = 0.99$) et historique. Généralement le terme "entrées" du modèle englobe les paramètres et conditions d'initialisation. Ici, nous ne ferons varier que certains paramètres du modèle pour à la fois répondre aux objectifs fixés ci-dessus mais aussi limiter le nombre de paramètres variables afin que l'ASG puisse être réalisable numériquement. Ainsi, nous fixons :

- les conditions d'initialisation à celles introduites en section 6.1 ;
- le modèle de rhéologie newtonien ;
- les cellularités et masses volumiques des espèces vasculaires ;
- les propriétés fonctionnelles des espèces considérées en Table 5.4 ;
- la géométrie de l'artère.

Les paramètres étudiés ainsi que leurs valeurs et domaines de variation sont présentés en Table 6.4.

Toutes les études seront réalisées par rapport aux sorties du modèle à l'instant $t = 20$ jours qui représente la fin de la phase de croissance tissulaire précoce observée en section 6.1. Ce choix écarte de nos analyses de sensibilité l'étude du paramètre τ_C sur les sorties du modèle puisque, entre t_0 et $t = \tau_C$, le modèle est indépendant du paramètre τ_C.

Durant la présentation des résultats des ASGs, et comme conseillé [219, chap. 1.4], nous essayerons de rester concis pour ne pas noyer le lecteur avec de multiples tables et figures montrant les indices de sensibilité des 23 sorties du modèle. Cependant, le lecteur pourra trouver en Annexe E des données complémentaires. De plus, en Annexe E.4 nous présentons deux études de convergence des méthodes de Morris et Sobol qui ont permis de fixer leurs nombres respectifs d'évaluations du modèle (voir Figures E.1 et E.2).

6.2.1 Résultats de la méthode de Morris

L'application de la méthode d'ASG de Morris sur notre modèle donne les résultats visibles en Figure 6.13 sur la population de cellules musculaires lisses sécrétoires (la sortie $S_i^\dagger$) à $t = 20$ jours.

Paramètre	Valeur et Variation	n_I
Q_v	$6.1582 \times 10^{-6} \pm 40\%$	0.167
ε	$1 \times 10^{-2} \pm 40\%$	0.083
r_E	$0.72 \pm 40\%$	1.0
r_Q	$1 \times 10^{-2} \pm 40\%$	0.125
c_0	$2.5 \times 10^{-1} \pm 40\%$	0.958
m_0	$1 \times 10^{-1} \pm 40\%$	0.542
p^{eq}	$2.4 \times 10^{-1} \pm 40\%$	1.0
λ^{eq}	$1 \times 10^{-2} \pm 40\%$	1.0
χ^{eq}	$1 \times 10^{-2} \pm 40\%$	1.0
t_m	$\in [1.1, 1.8]$	0.875
t_c	$\in [1.1, 1.8]$	1.0
D	$8.48 \times 10^{-10} \pm 40\%$	0
k	$1 \times 10^{-2} \pm 40\%$	0
ζ	$1 \times 10^{-1} \pm 40\%$	0.917
k_c	$1 \times 10^{-1} \pm 40\%$	0.875
β	$3 \pm 40\%$	0.917
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{NO}}$	$1.88 \times 10^{4} \pm 40\%$	0
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{PDGF}}$	$4.5 \times 10^{5} \pm 40\%$	0
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{FGF}}$	$6.4 \times 10^{3} \pm 40\%$	0
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{Ag}}$	$7.20 \times 10^{4} \pm 40\%$	0
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{TGF}}$	$1.3 \times 10^{6} \pm 40\%$	0
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{TNF}}$	$1.9 \times 10^{4} \pm 40\%$	0
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{MMP}}$	$3.0 \times 10^{8} \pm 40\%$	0
R_{max}^{GFs}	$3.358 \times 10^{8} \pm 40\%$	0
R_{min}^{GFs}	$-6.108 \times 10^{-1} \pm 40\%$	0
$\alpha_{R^{\mathrm{GFs}}}$	$2.5 \pm 40\%$	0.583
$\tau_p^{R^{\mathrm{GFs}}}$	$9.49 \times 10^{-1} \pm 40\%$	0.875
P_{max}^{a}	$4.187 \times 10^{-4} \pm 40\%$	0
P_{min}^{a}	$4.263 \times 10^{-6} \pm 40\%$	0
α_P	$-1.92 \pm 40\%$	0
τ_p^P	$0.68 \pm 40\%$	0.083

Tab. 6.4 : Paramètres considérés variables dans l'analyse de Morris, classés par ordre d'influence décroissante selon la note n_I. Le domaine de variation de chaque paramètre est spécifié, soit en pourcentage autour de la valeur choisie, soit dans un intervalle.

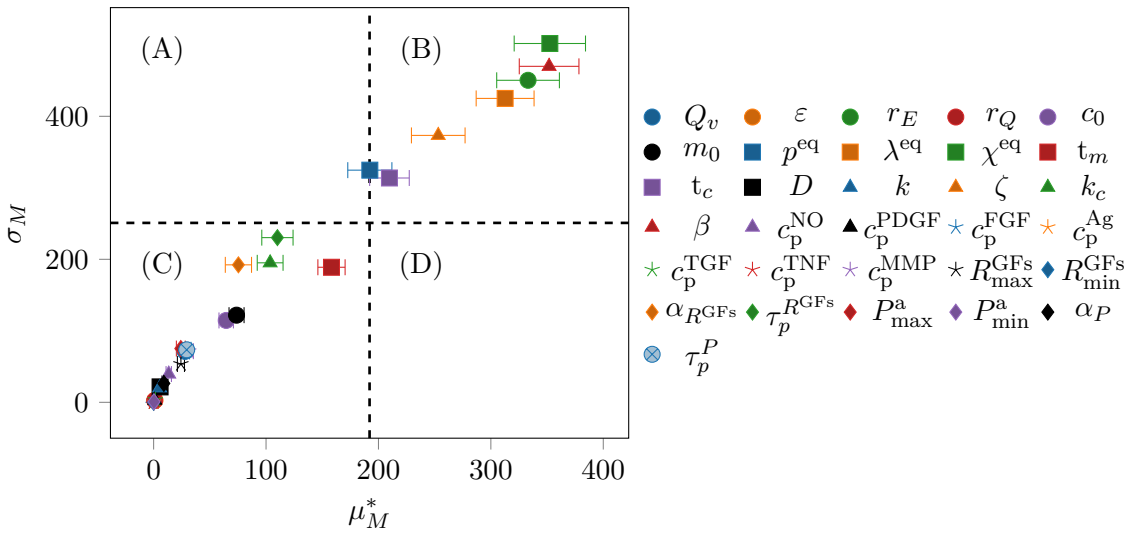


FIG. 6.13 : Influence des 31 paramètres étudiés sur la sortie du modèle $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ à $t = 20$ jours par la méthode de Morris avec $r = 1 \times 10^3$ trajectoires. Les mesures de sensibilité sont présentées dans le plan (μ^*_M, σ_M) découpé en quatre zones.

Cette Figure 6.13 présente, dans le plan (μ^*_M, σ_M), les estimations μ^*_M et σ_M pour chaque paramètre étudié. Les paramètres μ^*_M et σ_M, définis en (E.1.2), sont des mesures de sensibilité associées à chaque paramètre pour chaque sortie du modèle. Pour différencier le rôle des paramètres d'entrées du modèle dans l'analyse de Morris, nous découpons le plan (μ^*_M, σ_M) selon quatre zones matérialisées par des lignes en pointillé. Relativement à la sortie étudiée, un paramètre en zone

- (A) a une influence de type non-linéaire ou ayant des interactions avec les autres paramètres (MnLI),
- (B) a des influences de type linéaire et additive (MLA) et MnLI,
- (C) a une influence de type négligeable (MN),
- (D) a une influence de type MLA.

Nous pouvons classer par ordre d'influence les paramètres selon la mesure

$$d_M = \sqrt{{\mu^*_M}^2 + \sigma_M^2}\,. \tag{6.2.1}$$

d_M est la "distance" à l'origine dans le plan (μ^*_M, σ_M). Cette mesure englobe en une seule valeur toutes les influences d'un paramètre.

En complément de la Figure 6.13, la Table 6.5 présente les mesures de sensibilité de $S_i^{\dagger}$ à $t = 20$ jours des principaux paramètres d'après un classement par d_M. En complément, les résultats pour la sortie $S_i^{\dagger}(20\mathrm{j})$ de chaque paramètre considéré sont présentés en Table E.1.

Nous remarquons que le paramètre χ^{eq} est relativement le plus influent sur la population de CMLSs dans l'intima à $t = 20$ jours (voir Figure 6.13). Dans le même ordre de grandeur et par ordre d'influence viennent ensuite : le paramètre de dénudation β, le taux de prolifération des CEs r_E et le taux de production de collagène λ^{eq}. Nous observons également un autre groupe de paramètres influant sur $S_i^{\dagger}$ à 20 jours avec : ζ le taux de dégradation des FCs, t_c le seuil de dédifférenciation des CMLCs et p^{eq} le taux de prolifération des CMLSs (et d'apoptose selon l'hypothèse $p^{\mathrm{eq}} = a^{\mathrm{eq}}$). Tous les paramètres influents se situent dans la zone (B) (voir Figure 6.13) et sont de type MnLI et MLA. De façon prévisible, les paramètres les plus influents sont ceux impliqués directement dans la dynamique des

CMLSs (t_c, p^{eq}), la dynamique du collagène (χ^{eq}, λ^{eq}), la biochimie via ζ et enfin la dynamique des CEs avec r_E. En effet, les paramètres associés à la dynamique du collagène sont couplés à la dynamique des CMLSs de deux façons :

- à l'initialisation car nous supposons, à l'état physiologique, qu'il y a dans les couches artérielles le nombre exact de CMLSs pour compenser l'auto-dégradation du collagène ;
- à chaque instant via les variables d'équilibre (S^{eq}, C^{eq}).

Les fortes influences de χ^{eq} et λ^{eq} à $t = 20$ jours proviennent du couplage à l'initialisation. En revanche, alors que nous nous attendions à ce que les paramètres impliqués directement dans la dynamique des CMLSs (t_c, p^{eq}) soient les plus influents sur $S_i^\dagger$, c'est le paramètre d'auto-dégradation qui est le plus influent car il module la population initiale de CMLSs. t_c et p^{eq} arrivent respectivement en sixième et septième position derrière β, r_E et ζ.

Étonnamment, l'analyse place le paramètre de dénudation β comme le deuxième paramètre le plus influent sur la population $S_i^\dagger$, alors que les autres paramètres que l'on retrouve aussi dans la condition de flux (5.2.22), comme R_{max}^{GFs}, P_{max}^{a}, ne montrent pas une telle importance sur la population de CMLSs à 20 jours. De plus, le paramètre β se trouve en zone (B) en Figure 6.13, caractéristique d'une influence non-linéaire et/ou provenant d'interactions avec les autres paramètres. Globalement, pour toutes les sorties du modèle visible en Figure E.3 de l'Annexe E, le paramètre β a toujours une forte influence. Il se trouve toujours dans la zone (B), à l'exception des sorties présentées en Figure E.3 **(a,n,r,t,v)** où il se trouve en zone (A). L'analyse de Sobol permettra d'approfondir le rôle du paramètre β sur la dynamique tissulaire.

La variation des paramètres associés aux propriétés fonctionnelles des CEs n'a relativement pas d'influence sur la population de CMLSs à $t = 20$ jours, à l'exception de $\tau_p^{R^{GFs}}$ et $\alpha_{R^{GFs}}$ respectivement en huitième et onzième position. De plus, les concentrations plasmiques des FCs ont également peu d'influence sur la population de CMLSs.

Enfin, les résultats de l'analyse de Morris pour la sortie $E^\dagger$, le nombre de cellules endothéliales normalisé, en Figure E.3 **(v)** placent r_E comme paramètre le plus influençant de façon tout à fait logique puisqu'il est le seul à piloter la dynamique des CEs. Cependant, il est à noter que d'autres paramètres se situent également en zone (A) et (B) comme ζ, p^{eq} ou encore β alors que mathématiquement ils n'ont aucune influence sur la population de cellule endothéliale $E^\dagger$. Les intervalles de confiance *bootstrap* de μ_M^* semblent confirmer ces résultats contre-intuitifs. Dans la future analyse de Sobol, nous chercherons à comprendre d'où peuvent provenir les valeurs relativement élevées de σ_M pour ζ, p^{eq} ou encore β.

La variation de l'hémodynamique physiologique (paramètre Q_v) est négligeable par rapport aux autres paramètres sur la sortie $S_i^\dagger$ à $t = 20$ jours comme visible en Figure 6.13 et Table E.1. Sur l'ensemble des sorties du modèle à 20 jours, et à l'exception du facteur de croissance NO, ce paramètre se trouve toujours en zone (C) de négligeabilité. Pour le NO dans l'intima et la média, on trouve ce paramètre en partie basse de la zone (A). Q_v a donc une influence non-linéaire et/ou due à des interactions avec d'autres paramètres. Ce résultat est cohérent avec cette famille de FC qui n'est pas couplée par des mécanismes autocrines aux autres FCs et donc bien plus sensible aux variations de la contrainte pariétale τ_p induites par les variations d'hémodynamique physiologique. Ainsi, les résultats obtenus dans l'étude OAT sur Q_v en section 6.1.3 sont principalement dus à la variabilité de réponse de $\eta_{i,m}^{NO}$.

Pour définir les paramètres les plus importants sur le comportement global du modèle, nous proposons la démarche de seuillage suivante. Parce que la méthode de Morris est qualitative, il est d'usage

	μ_M	μ_M^*	σ_M	$\mu_M^{*,\text{conf}}$	d_M
χ^{eq}	-352.117	352.479	501.802	31.7256	613.226
β	350.308	351.821	469.874	26.5385	586.992
r_E	-332.553	333.092	450.344	27.8901	560.143
λ^{eq}	312.554	312.688	425	25.7525	527.635
ζ	250.536	253.21	373.27	23.8588	451.05
t_c	-190.24	209.791	313.706	17.6222	377.391
p^{eq}	187.017	192.338	324.671	19.6231	377.366
$\tau_p^{R^{\text{GFs}}}$	-108.381	110.125	230.319	13.9088	255.292
t_m	-158.026	158.225	188.869	12.1075	246.387
k_c	-102.424	103.652	195.078	11.4806	220.905
$\alpha_{R^{\text{GFs}}}$	-74.5791	75.4258	192.26	11.6601	206.526
m_0	72.8893	73.7568	121.864	6.68813	142.446
c_0	51.2516	64.561	114.506	6.4216	131.452

TAB. 6.5 : Mesures de sensibilité des 13 principaux paramètres d'après une analyse de Morris à $r = 1 \times 10^3$ trajectoires sur $S_i^\dagger(t = 20\text{j})$. Les paramètres sont ordonnés par ordre d'influence par rapport à d_M. La table complète est visible en Table E.1.

d'utiliser une technique de seuillage pour différencier un groupe de paramètres influent d'un autre groupe non influent selon les résultats de l'analyse. Pour distinguer les deux groupes de paramètres, nous attribuons une note à chaque paramètre avec le barème suivant. Pour chaque sortie Y_k, si un paramètre est parmi les douze plus influents selon le classement par $d_{i,k,M}$, nous lui attribuons un point, zéro sinon. Enfin, si cette note d'influence du $i^{\text{ième}}$ paramètre normalisée par le nombre total de sorties du modèle, notée n_i^I, est supérieure à 30 %, alors ce paramètre est jugé suffisamment influent pour faire partie de l'ASG avec la méthode de Sobol. Les valeurs de seuillage (12 premiers paramètres et le seuil de 30%) ont été fixées de sorte que cette méthode de discrimination fasse sortir un nombre de paramètres influents dont l'analyse par la méthode de Sobol pourra être entreprise. La Table 6.4 présente la note n^I associée à chaque paramètre ainsi qu'un classement basé sur celle-ci. Selon cette méthodologie de classement, 13 paramètres sont retenus pour l'analyse de Sobol sont : *i.e.* $r_E, c_0, m_0, p^{\text{eq}}, \lambda^{\text{eq}}, \chi^{\text{eq}}, \mathrm{t}_m, \mathrm{t}_c, \zeta, k_c, \beta, \alpha_{R^{\text{GFs}}}, \tau_p^{R^{\text{GFs}}}$.

Les variations des concentrations de FCs dans le plasma n'ont aucune influence par rapport aux autres paramètres sur la croissance tissulaire dans ce cas 1D d'après leurs valeurs de n_I toutes égales à zéro (voir Table 6.4). Cette remarque est aussi valable pour les valeurs de paramètres de perméabilité apparente de l'endothélium, sauf pour $n_I^{\tau_p^P} = 0.083$. Ces remarques sont à pondérer par le fait que la mesure n_I est totalement qualitative et dépend des valeurs de seuil choisies. Compte tenu de ces valeurs, nous ne pourrons pas évaluer quantitativement l'influence de ces paramètres sur le modèle dans l'analyse de Sobol puisqu'ils ont tous une valeur $n_I < 0.3$.

Pour une vue d'ensemble de la sensibilité des paramètres considérés, la Figure E.3 de l'Annexe E présente, pour chaque sortie du modèle ainsi que pour le rayon luminal R_l, la répartition des paramètres dans le plan (μ_M^*, σ_M).

Cette analyse de Morris aura permis de discriminer les paramètres influents des paramètres négligeables tout en mettant en exergue des sensibilités de paramètres non triviales comme celle du paramètre de dénudation β. De plus, cette analyse a déjà permis de répondre en partie aux questions posées en préambule de cette section, notamment sur l'influence de l'état biochimique plasmique sur

la croissance tissulaire.

6.2.2 Résultats de la méthode de Sobol

Les valeurs et domaines de variations des 13 paramètres retenus lors de l'analyse de Morris sont conservés (voir Table 6.4). Les discussions des résultats de l'analyse de Sobol se feront également à l'instant $t = 20$ jours sur la population de CMLSs dans cette section alors que les indices des 23 sorties du modèle à $t = 20$ jours sont visibles en Figure E.4 de l'annexe.

D'après l'étude de convergence de la méthode de Sobol présentée en section E.4, nous choisissons la taille de l'échantillon à $n = 4096$. Ainsi, en cherchant à évaluer les indices de sensibilité du premier et du second ordre, le nombre d'évaluations du modèle d'hyperplasie intimale sera de $N_e = n(2d + 2) = 4096 \times (2 \times 13 + 2) = 114\,688$. Étant donné le nombre conséquent d'évaluations du modèle, cette étude a été exécutée en parallèle sur 12 processeurs sur les moyens de calcul du PMCS2I.

La Figure 6.14 présente les indices de Sobol du premier ordre S_1 et total S_T des 13 paramètres considérés pour la population de CMLSs à 20 jours. On observe une nouvelle fois le même groupe de paramètres les plus influents (χ^{eq}, β, r_E, λ^{eq}) déjà mis en lumière par l'analyse de Morris. Par rapport à celle-ci, l'analyse de Sobol classe, par rapport à S_T, la dénudation β comme paramètre le plus influent puis r_E, χ^{eq} et χ^{eq}. Dans cette analyse de Sobol, l'ordre d'importance est modifié par rapport à celle de Morris (voir Table 6.6 et Table 6.5). Cependant, il est à noter que les paramètres β, r_E et χ^{eq} ont des valeurs de S_T très proches. Chacun de ces paramètres présente de fortes interactions avec les autres paramètres au regard de leurs différences respectives $\mathrm{S}_T - \mathrm{S}_1$. Pour ces paramètres, plus de la moitié de la valeur de S_T est due aux interactions. Nous discuterons plus en détail les interactions en jeu ci-dessous avec la présentation des indices du second ordre en Figure 6.15.

Le deuxième groupe d'influence de l'analyse de Morris (ζ, t_c, p^{eq}) est aussi mis en lumière par l'analyse de Sobol. Nous observons que l'influence majeure du paramètre p^{eq} (et de a^{eq} car $p^{\mathrm{eq}} = a^{\mathrm{eq}}$) est due aux interactions avec les autres paramètres.

Enfin, avec $\mathrm{S}_T < 0.05$, nous trouvons t_m, $\tau_p^{R^{\mathrm{GFs}}}$, k_c, $\alpha_{R^{\mathrm{GFs}}}$, c_0 et m_0 par ordre décroissant.

Comme dans le cas de l'analyse de Morris, il est intéressant de noter que ce sont les paramètres influençant directement la dynamique des CMLSs qui se trouvent en dernière position, derrière les deux paramètres de propriétés fonctionnelles des CEs $\tau_p^{R^{\mathrm{GFs}}}$ et $\alpha_{R^{\mathrm{GFs}}}$. Nous reportons dans la légende de la Figure 6.14 que $\sum_i \mathrm{S}_1 = 0.56$. Autrement dit, 44% de la variance de la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ est due aux interactions d'ordres supérieurs.

L'analyse de Sobol confirme le principal résultat de l'analyse de Morris, le paramètre d'accentuation de la perméabilité due à la dénudation β a une forte influence sur la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$. L'analyse de Sobol place même le paramètre β comme le plus impactant sur la variance de $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}(20\mathrm{j})$. Nous reportons en Table 6.6 les valeurs des indices utilisées pour obtenir la Figure 6.14 pour les paramètres considérés classés par ordre d'influence selon l'indice S_T.

En annexe, la Figure E.4 présente à 20 jours l'analyse de Sobol pour toutes les sorties du modèle ainsi que pour le rayon luminal. Le paramètre β a, sur toutes les sorties, une forte influence provenant des interactions avec les autres paramètres, à l'exception de la sortie $Q_{\mathrm{m}}^{\dagger}$. Il est intéressant de commenter les résultats de l'analyse de Sobol sur la sortie post-traitée du rayon luminal présentée en Figure E.4 **(u)**. Le paramètre influençant le plus cette sortie est r_E, ensuite, par ordre d'influence décroissant, viennent les paramètres β, p^{eq}, t_c, λ^{eq}, ζ, χ^{eq}, et τ_p^R avec à chaque fois $\mathrm{S}_T > 0.1$. Les paramètres les moins influents sur cette sortie sont α_p^R, c_0, k_c, t_m et m_0. Les influences respectives des paramètres sur R_l sont toutes très largement induites par des interactions entre paramètres. La variance de la variable

	S_1	S_1^{conf}	S_T	S_T^{conf}
β	0.113956	0.0169307	0.271283	0.0290352
r_E	0.103286	0.0223348	0.265313	0.0252291
χ^{eq}	0.110916	0.0234959	0.25681	0.0238221
λ^{eq}	0.0606588	0.0170301	0.209093	0.0219102
ζ	0.0576948	0.0161054	0.135478	0.016492
p^{eq}	0.0185508	0.0150748	0.112685	0.0123211
t_c	0.0339206	0.013236	0.0863388	0.0120551
t_m	0.0251244	0.00993735	0.0454337	0.00481382
$\tau_p^{R^{GFs}}$	0.0114404	0.00685637	0.0396422	0.00741073
k_c	0.0108355	0.012132	0.0334657	0.00514491
$\alpha_{R^{GFs}}$	0.00375532	0.00727788	0.0278478	0.00628809
c_0	0.00328404	0.00561762	0.0150664	0.00254794
m_0	0.00551548	0.00455905	0.0123164	0.00207466

TAB. 6.6 : Indices de sensibilité des paramètres après une analyse de Sobol avec un échantillon de taille $n = 4096$ sur $S_i^\dagger(t = 20\text{j})$. Les paramètres sont ordonnés par ordre d'influence par rapport à S_T.

post-traitée R_l est due pour moitié aux interactions entre paramètres car la somme de ses indices du premier ordre est environ égal à un demi, *i.e.* $\sum_i S_{1,i}^{R_l} \sim 0.5$.

Nous notons également que les valeurs de S_T pour la sortie $E^\dagger$ en Figure E.4 **(v)** sont fortement incertaines même sur la taille d'échantillon $n = 4096$ choisie après une étude de convergence basée sur la sortie $S_i^\dagger(20\text{j})$ (voir Figure E.2 de l'Annexe E). Pour l'indice du premier ordre et comme attendu, nous obtenons $S_{1,r_E}^{E^\dagger} = 16\%$ alors que les autres paramètres ont un indice du premier ordre négligeable, ce qui est synonyme d'une unique dépendance de la population E en r_E. Les résultats fluctuants de S_T pour $E^\dagger(20\text{j})$ sont d'autant plus contre-intuitifs que la dynamique des CEs est mathématiquement indépendante de tous les autres paramètres du modèle et nous nous attendions à avoir la totalité de la variance de $E^\dagger(20\text{j})$ due au seul paramètre de la dynamique des CEs : r_E. Nous concluons, au regard des intervalles de confiance à 95% *bootstrap*, que cette taille d'échantillon n'est pas optimale pour capturer les indices de sensibilité totale de la sortie $E^\dagger(20\text{j})$.

D'après les Figure E.4 **(a)** jusqu'à **(n)**, les paramètres influençant le plus la dynamique des FCs sont r_E, ζ et β bien que pour chaque famille les classements peuvent différer même entre les couches. Nous notons également la forte influence des paramètres α_R et τ_p^R sur la sortie δ_i^{NO}.

Concernant les variances des populations de CMLVs dans les couches intimale et médiale, les paramètres de seuils $t_{c,m}$ ont les influences les plus fortes à l'exception de $S_i^\dagger$ où les paramètres β, r_E et χ^{eq} sont les plus influents sur la variance de $S_i^\dagger(20\text{j})$.

Nous présentons en Figure 6.15 un diagramme matriciel précisant les interactions croisées entre les paramètres sur $S_i(t = 20\text{j})$. En fonction de l'abscisse et de l'ordonnée, qui représentent les 13 paramètres considérés, nous colorons les termes extra-diagonaux (indices matriciels i, j et j, i quand $i \neq j$) par l'indice du second ordre S_{ij} entre les paramètres X_i et X_j. Les termes diagonaux (indices matriciels $i = j$) sont colorés par l'indice du premier ordre. La matrice des indices de Sobol du premier et second ordre ainsi obtenue est symétrique. Comme vu dans la globalité avec la valeur de $S_T - S_1$ du paramètre β, celui-ci a des interactions marquées ($S_{ij} > 4 \times 10^{-2}$) avec r_E, p^{eq}, λ^{eq}, χ^{eq}. Le paramètre ayant le plus d'interactions du second ordre est le paramètre de production de collagène λ^{eq} avec 9 indices où $S_{ij} > 4 \times 10^{-2}$. Les indices du second ordre les plus importants, soulignant des interactions

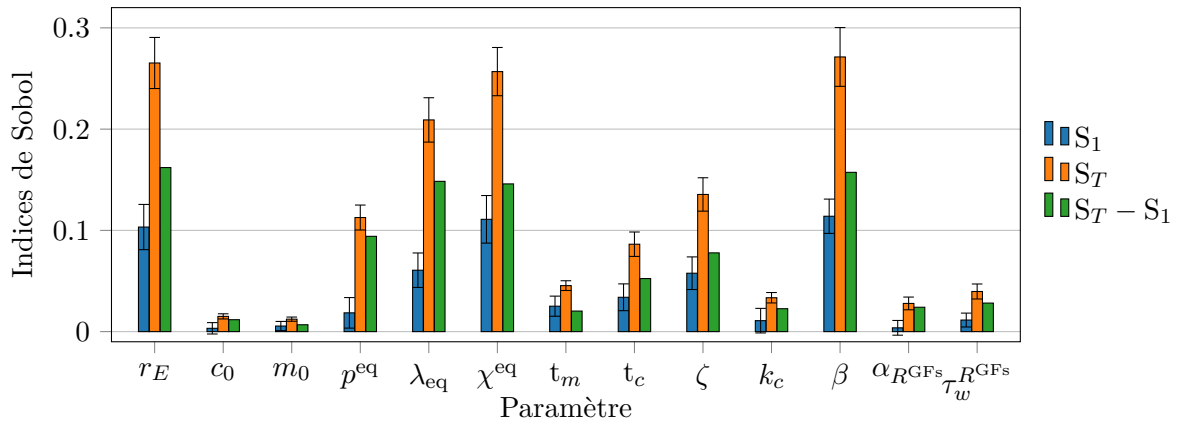


FIG. 6.14 : Indices de Sobol du premier ordre S_1 et total S_T des 13 paramètres considérés par rapport à la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}(t = 20\mathrm{j})$, calculés à partir d'une taille d'échantillon de $n = 4096$. Les sommes des indices du premier ordre et total sont respectivement de $\sum_i \mathrm{S}_1 = 0.56$ et $\sum_i \mathrm{S}_T = 1.51$.

entre paramètres prépondérantes, sont visibles entre :

- χ^{eq} et λ^{eq}, ce qui souligne l'influence de l'initialisation puisque nous écrivons à $t = t_0$ une relation du type $S_{\mathrm{i}}(t = 0) = f(C_{\mathrm{i}}(t = 0), \lambda^{\mathrm{eq}}, \chi^{\mathrm{eq}})$;
- λ^{eq} et ζ ;
- λ^{eq} et β ;
- r_E et β ce qui était prévisible car les deux paramètres influencent directement la biochimie par la condition de flux (5.2.22).

Les cas d'une forte influence de l'interaction entre les paramètres (λ^{eq},ζ) et (λ^{eq},β) n'étaient pas attendus et sont mises en lumière par cette analyse de Sobol.

Cette analyse de Sobol a permis, à la différence de l'analyse de Morris, de décrire plus en détails l'influence des paramètres grâce aux influences directes (S_1) et aux interactions entre les paramètres ($\mathrm{S}_T - \mathrm{S}_1$ et S_{ij}). Cette étude met en lumière la très forte importance du paramètre de dénudation β. Ce paramètre n'avait pas été considéré dans l'étude OAT de la section 6.1.3 alors que l'ASG montre qu'il a une importance comparable à celle du taux de prolifération des CEs r_E.

Durant les deux ASGs réalisées, nous n'avons pas détecté d'influences étranges synonymes de défaut de conception de l'implémentation numérique du modèle 1D ou encore d'hypothèses modélisatrices sur-influentes par rapport aux autres qui décrédibiliseraient le modèle. En revanche, les deux analyses montrent que le paramètre de dénudation β a une très forte influence sur la réponse tissulaire à 20 jours en fin de phase de croissance tissulaire précoce. L'analyse de Sobol confirme que l'importance du paramètre β se fait via son influence seule mais aussi via des interactions avec d'autres paramètres. L'analyse de Sobol a permis de dresser plus clairement une cartographie des influences des paramètres sur la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ mais aussi sur les autres variables du modèle à 20 jours. Nous avons également pu mettre en évidence des interactions fortes entre paramètres qui existent dans ce modèle multiéchelle non-linéaire de l'hyperplasie intimale. Les deux grandes questions soulevées par ces résultats d'ASGs sont les suivantes :

- Biologiquement, est-ce que l'augmentation de la perméabilité due à la dénudation de l'endothélium a une telle influence sur le développement de l'HI ?

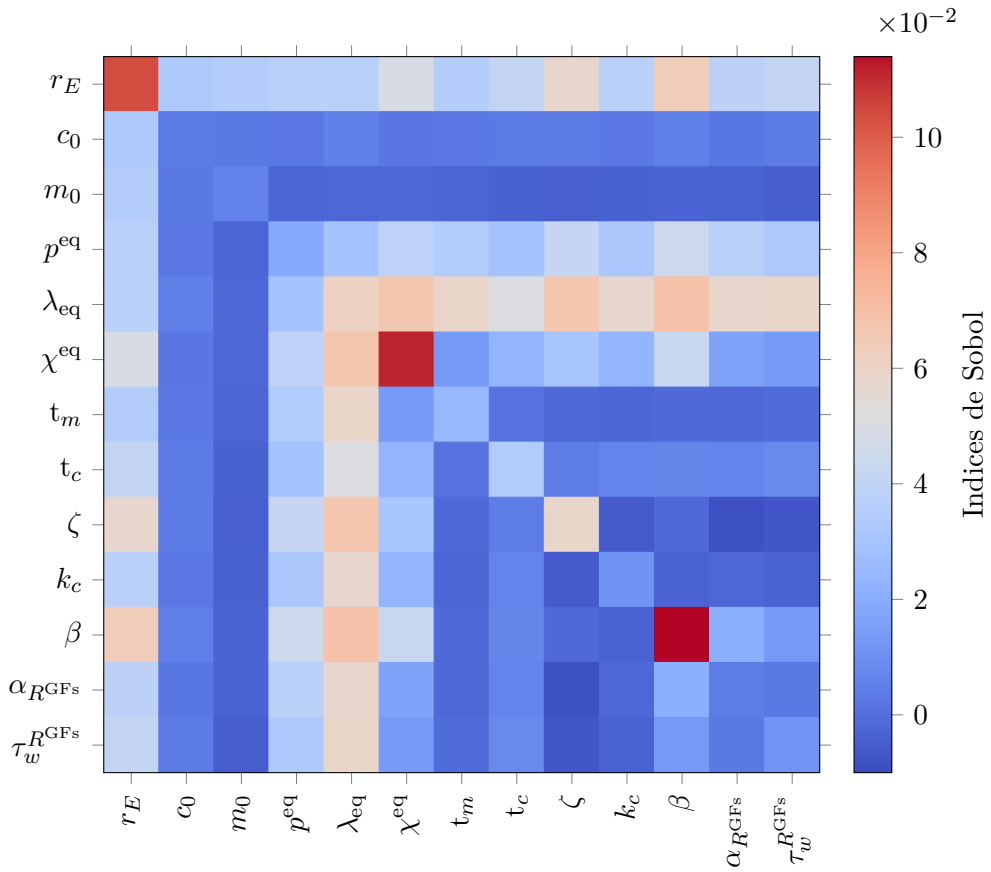


FIG. 6.15 : Représentation des indices de Sobol sous une forme matricielle pour la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ à $t = 20$ jours avec un échantillon $n = 4096$. La diagonale est colorée par les indices S_1 et les parties extra-diagonales sont colorées par les indices du second ordre S_{ij} d'interaction entre les paramètres X_i et X_j.

- L'hypothèse de variation linéaire entre l'endommagement endothéliale et la perméabilité apparente de l'endothélium est-elle pertinente ?

Ces questions pourront être adressées par une revue de la littérature et par l'analyse de sensibilité de l'hypothèse modélisatrice linéaire $P^{\mathrm{a}}(d, \tau_p) = P^{\mathrm{a}}(\tau_p)(1 + \beta d)$.

Maintenant que l'analyse de sensibilité a permis d'expliciter l'influence des divers paramètres des équations du modèle d'hyperplasie intimale, il serait pertinent de continuer ce travail d'ASG sur l'influence des diverses hypothèses de couplage du modèle. Nous pensons notamment aux hypothèses décrites en Table 5.4 mais aussi à l'hypothèse de couplage par moyenne pondérée (5.2.26) (additivité) que nous pourrions, par exemple, confronter à une hypothèse de multiplicité. L'analyse de l'influence des hypothèses proposées en Table 5.4 pourrait servir à l'extraction des couplages biochimie/propriétés fonctionnelles les plus influents sur la croissance tissulaire et donc la discrimination des facteurs de croissance (FCs) les plus importants. Ce type d'analyse pourrait servir à : une réduction du modèle en termes de nombres de familles de FCs considérées, mais aussi à discriminer les FCs qu'ils faudraient inactiver en priorité à des fins thérapeutiques.

En perspective de ce travail d'AS, pour consolider les résultats présentés, nous proposons quatre axes d'améliorations :

- Concernant la technique de seuillage de la méthode de Morris, évaluer l'influence des seuils sur le nombre de paramètres discriminés ;
- Concernant l'analyse de Sobol, tester de plus grands domaines de variabilité des paramètres limitée à 40 % autour des valeurs choisies dans cette étude ;
- Concernant l'analyse de Sobol, incorporer les paramètres écartés par l'analyse de Morris au sein d'un unique groupe de "paramètres non-influents". Notre modèle étant non-linéaire, il est intéressant d'avoir accès, dans l'analyse de Sobol, aux pourcentages de variance attribués à ces paramètres, au moins globalement sous la forme d'un groupe pour ne pas alourdir l'effort de calcul demandé par la méthode [219] ;
- Proposer une analyse temporelle de Morris et de Sobol pour suivre en fonction du temps et du développement de la pathologie les influences des divers paramètres du modèle.

6.3 Reproductibilité du cas 1D

Une crise de reproductibilité frappe la science dans de nombreux domaines, y compris dans le domaine de la modélisation et simulation numérique de la biologie des systèmes [259, 189]. Alors que l'on peut naïvement penser que cette crise n'atteint pas un domaine où les modèles sont écrits sous forme d'équations mathématiques et implémentés dans des codes de calculs, il n'en est rien puisque 49 % des articles évalués par Tiwari et al. [259] ne sont pas directement reproductibles. En utilisant la base de données `BioModels`, Tiwari et al. [259] ont étudié 455 modèles d'EDOs publiés dans 152 journaux. La proportion de publications irreproductibles, un sur deux, est simplement choquante, et selon les auteurs de cette étude, ce résultat peut être même encore bien plus élevé. Comment des modèles mathématiques et leurs résultats numériques, présentés sous la forme d'une publication, parus dans une revue scientifique avec évaluation par les pairs, peuvent être irreproductibles ? Quelles sont les causes de ces échecs ? Tiwari et al. [259] répondent à ces interrogations et mettent en lumière que généralement ces échecs proviennent d'inconsistances dans la structure du modèle, d'erreurs involontaires ou de manques d'informations dans les manuscrits. La principale problématique est l'absence des valeurs

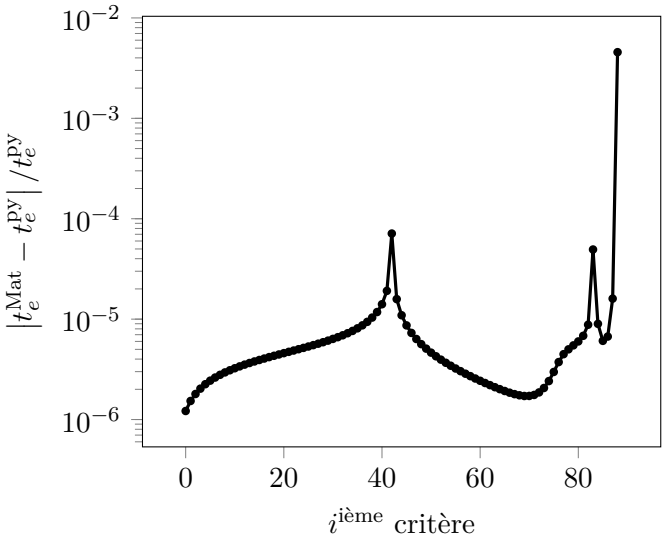


FIG. 6.16 : Erreurs relatives entre les instants de détection d'événements durant le cas 1D implémenté avec `Matlab`, t_e^{Mat}, et avec le module `pyTG`, t_e^{py}.

des paramètres ou des conditions initiales. Enfin, Tiwari et al. [259] dressent un tableau de bord de la reproductibilité composé de huit points, dans lesquels la publication des sources et des données a une grande importance. En suivant ces recommandations, mais aussi dans le cadre de la démarche pour une science ouverte et du logiciel libre, les sources des codes développés et utilisés durant ce doctorat sont disponibles publiquement[1]. Le lecteur est renvoyé à l'Annexe C pour une description du module `Python`, nommé `pyTG`, implémenté durant cette thèse qui a servi à produire les résultats présentés dans ce manuscrit.

Dans cette section, nous présentons un test de reproductibilité des résultats du modèle dans la configuration 1D publiés [118] et présenté en section 6.1. Ce test a été réalisé avant la soumission de l'article et il est basé uniquement sur les données disponibles dans [118]. Le modèle a été totalement réimplémenté dans un autre langage de programmation (`Matlab` R2019a) avec un autre solveur d'EDOs/EDRs, `dde23` [231]. En conservant le critère de reproductibilité proposé [259], nous avons tenté de reproduire les instants où les critères de remodelage et d'arrêt ont été détectés (visibles en Figure 6.7). Nous présentons en Figure 6.16 les erreurs relatives des instants où interviennent les critères de remodelage (5.2.27) et d'arrêt (5.2.28) entre les codes `Matlab` et le module `PyTG`. Les erreurs des événements de remodelage sont inférieures à 1×10^{-4} alors que l'erreur de l'événement d'arrêt (5.2.28) est de 4.6×10^{-3}.

La conclusion de cette section est qu'à partir uniquement des données issues de l'article publié sur le cas 1D [118], nous avons pu reproduire les résultats présentés, en utilisant un autre code de calcul faisant appel à un autre solveur d'EDOs/EDRs. Au sens de la reproductibilité de Tiwari et al. [259], l'article publié sur le modèle en configuration 1D est donc directement reproductible. Ce résultat, bien que positif, est à pondérer par le fait qu'il a été obtenu par le premier auteur de l'article [118].

6.4 Axes d'améliorations du modèle

Comme discuté en section 6.1.3, notre modèle phénoménologique permet d'étudier une pathologie complexe de manière simplifiée, au prix de nombreuse hypothèses. Le résultat est un modèle qui per-

[1] https://gitlab.com/jrme.jansen/pyTG

met l'exploration de diverses hypothèses physiopathologiques, mais l'applicabilité et les performances peuvent être améliorées.

Premièrement, l'hypothèse d'espèces réparties de manière homogène au sein de la paroi artérielle nous permet de réduire fortement le temps de calcul en diminuant la dimensionnalité du problème. Néanmoins, les pathologies artérielles sont fortement hétérogènes [59, 78, 48, 207]. Une modélisation spatiale en couches ne peut pas reproduire des processus spatialement localisés qui peuvent être fortement couplés aux stimuli hémodynamiques et aux transports de masse près de la surface endothéliale. De plus, nous ne prenons pas en compte le rôle des limites élastiques internes et externes qui sont des frontières réelles entre les couches ayant une influence sur les transferts de masse et donc sur la physiopathologie de l'hyperplasie intimale [109].

Notre modèle se concentre sur les trois espèces principales responsables de la pathologie, *i.e.* CEs, CMLVs et collagène. Néanmoins, d'après la section 6.1.2, le modèle est consistant avec certains des phénomènes observés expérimentalement, bien que la pathologie réelle soit plus complexe en termes d'espèces et de voies de signalisation. Une voie d'amélioration pourrait être l'ajout d'espèces liées au processus d'inflammation (monocytes, macrophages), de réparation des plaies [213] (FBs, MFBs) ou à l'activation plaquettaire immédiatement après la blessure [177]. Comme décrit aux chapitres 2 et 3, les cellules inflammatoires circulantes, les FBs/MFBs de la couche adventice ainsi que l'activation plaquettaire jouent un rôle déterminant dans l'apparition et/ou la régulation de la pathologie via la libération de nombreux facteurs de croissance (FCs). De plus, nous avons simplifié la matrice-extracellulaire (MEC) comme uniquement composée de fibres de collagène tandis que celle-ci est composée de plusieurs autres fibres pouvant jouer un rôle important dans la pathologie vasculaire comme les protéoglycanes [278] décrits dans le cadre de l'endofibrose [77].

L'enrichissement du modèle pourrait aussi être obtenu via l'exploration d'autres relations entre la biodisponibilité des FCs, les propriétés fonctionnelles des espèces et la MEC. En effet, il est connu que la MEC fonctionne comme un site de stockage pour les facteurs de croissance [226, 179] et qu'elle possède un mécanisme de rétroaction modulant les propriétés fonctionnelles des cellules [213]. Enfin, nous avons uniquement considéré le mécanisme de dédifférenciation des CMLCs en CMLSs, alors que les CMLSs ont également la capacité de se différencier en CMLCs en fonction de la biodisponibilité [81, 23].

La dépendance précise du taux de production de chaque FC en fonction de la contrainte pariétale τ_p est indéfinie à notre connaissance. Rien n'indique que les FCs aient la même réponse que le NO en termes de quantité produite par les CEs ($R^x_{\max,\min}$) ni en termes de sensibilité aux stimuli hémodynamiques (α et τ_p^R). En effet, des données sur le taux de production de l'endothéline-1 [108] en fonction de τ_p montrent que sa sensibilité est différente de celle du NO. Faute de données supplémentaires, nous avons dû supposer que les valeurs de taux de production de tous les FCs correspondent à celles de R^{NO} (voir la section 5.2.4.1). De ce point de vue, le modèle biochimique est uniquement qualitatif. Le modèle biochimique a été conçu pour être aussi basique que possible avec un nombre réduit de paramètres. Nous avons donc supposé que toutes les familles de FCs partagent les mêmes propriétés (mêmes valeurs de taux de couplage et de dégradation) alors que chaque famille de FC a des mécanismes spécifiques (modélisés dans [130, 72] via différentes valeurs de taux de dégradation).

Une autre hypothèse suppose que tous les FCs sécrétés l'on été dans un état actif, tandis que pour le TGF-β, une distinction peut être faite entre l'état latent et actif [112, 57] ou comme pour l'angiotensine II [167]. Ce type d'amélioration de la partie biochimique pourrait donc enrichir grandement le modèle.

Enfin, les données utilisées pour la comparaison et validation du modèle proviennent principalement de modèles animaux. Selon Bennett et O'Sullivan [16], le modèle animal peut être utilisé, *"... but with caution over their applicability ..."*. Selon les espèces, les processus cellulaires peuvent être à la fois

qualitativement et quantitativement différents, car l'échelle de temps caractéristique associée peut être grandement variable. Encore une fois, nous utilisons les données de ces références car elles sont les seules disponibles à notre connaissance. De ce point de vue, notre modèle est validé pour l'hyperplasie animale plus que pour l'hyperplasie humaine, bien qu'il s'agisse d'une méthodologie courante par laquelle les modèles animaux donnent un aperçu des mécanismes physiopathologiques intervenant chez l'Homme.

6.5 Conclusion

Dans le Chapitre 5, nous avons proposé un nouveau modèle multiéchelle et multiphysique de l'hyperplasie intimale. En s'appuyant sur une approche de modélisation similaire aux précédentes études [68, 281, 130, 112], nous avons utilisé un modèle déterministe d'une pathologie vasculaire à travers des équations phénoménologiques. Dans ce chapitre, ce modèle a été appliqué avec succès à un cas-test d'artère monodimensionnel en simulant numériquement le développement de l'HI après une lésion endothéliale.

À partir d'hypothèses expérimentales à la fois microscopiques et macroscopiques, liées respectivement à la dynamique des espèces pariétales et à l'hémodynamique, les résultats de notre modèle sont qualitativement et quantitativement cohérents avec ceux de la littérature, au temps court et au temps long. Notre modèle prédit une dynamique de croissance tissulaire phasique complexe, fortement couplée à l'hémodynamique et à la biochimie. Ce résultat confirme que le développement de l'hyperplasie intimale est une pathologie multifactorielle et multiéchelle dont de nombreux phénomènes restent encore à élucider [59].

Notre modèle appliqué en configurations monodimensionnelle est suffisamment simple pour qu'il puisse être utilisé pour tester numériquement les multiples découvertes sur la physiopathologie qui proviennent de plusieurs types d'études, *e.g.* animales, *in vivo*, *in vitro*. Grâce à ce modèle et à son implémentation numérique, il est donc possible de collecter et de tester des résultats expérimentaux étiologiques issus des différentes échelles spatiales et physiques de la pathologie tout en pouvant également explorer différentes hypothèses de couplage. En particulier, ce travail permet d'étudier le rôle clé des facteurs de croissance dans le développement de l'hyperplasie intimale. C'est bien la dynamique biochimique qui rythme la croissance tissulaire et qui permet d'obtenir la dynamique riche du modèle. Nous pensons que le rôle de la biochimie pariétale reste encore à élucider puisque de multiples résultats controversés existent dans la littérature sur l'influence des facteurs de croissance sur les propriétés fonctionnelles des espèces vasculaires.

La principale contribution de ce modèle par rapport à Donadoni et al. [68] est que dans des conditions physiologiques, *i.e.* historique, condition initiale, notre modèle reste dans un état d'équilibre homéostatique. C'est un apport important puisque toutes les espèces vasculaires agissant sur la physiopathologie de l'hyperplasie intimale sont présentes dans la paroi artérielle à l'état sain. Et c'est bien un déséquilibre de cet équilibre homéostatique qui déclenche le développement de l'hyperplasie intimale. De plus, lors de la perturbation de cet équilibre par un dommage initial, la paroi artérielle atteint un nouvel état d'équilibre en fonction de nouvelles conditions hémodynamiques et biochimiques.

Les résultats encourageants du cas 1D appellent la mise en œuvre de cas d'artères bi- ou tridimensionnelles. Les résultats de ce cas unidimensionnel est une étape primordiale de validation du modèle avant de se focaliser sur des configurations avec une dimensionnalité supérieure, nécessitant une résolution numérique plus intense, *e.g.* résolution numérique des équations de Navier–Stokes. Cependant, le développement de la pathologie est tridimensionnel par essence puisque celui-ci est

couplé à l'hémodynamique via des zones protectrices et promotrices décrites en section 3.2.3.1. Ainsi, la caractérisation de la réponse du modèle à une distribution spatiale de τ_p est également importante. C'est pourquoi dans le chapitre suivant, nous étudions le comportement du modèle dans un cas d'artère axisymétrique bidimensionnelle souffrant d'une dénudation endothéliale.

Chapitre 7

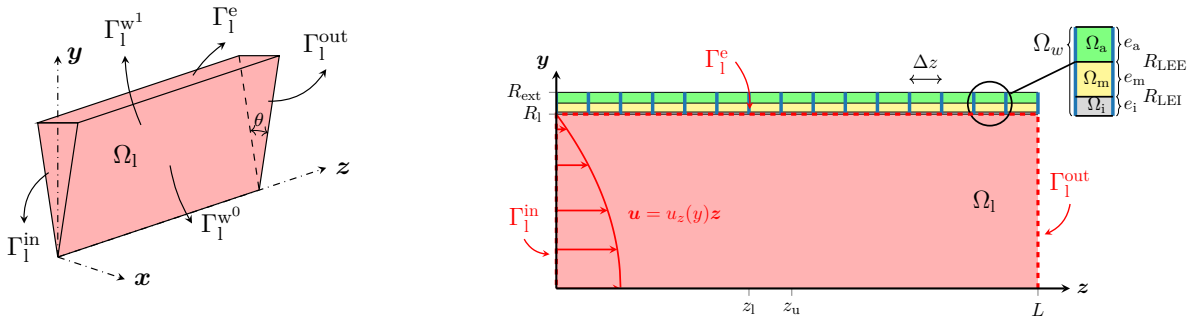
Simulation numérique de la désendothélisation d'une artère idéalisée

Table des matières

7.1 Application du modèle en configuration d'artère axisymétrique 143
7.1.1 Hémodynamique numérique 143
7.1.2 Modélisation compartimentale de l'HI 145
7.1.3 Méthodes de couplages en domaine 2D axisymétrique 146
7.2 Modèles de désendothélisations 150
7.3 Résultats 150
7.3.1 Évolution spatio-temporelle macroscopique des lésions 152
7.3.2 Évolutions spatio-temporelles microscopiques des espèces vasculaires 162
7.4 Étude de sensibilité du paramètre de seuil à la migration 168
7.5 Conclusion 171

Dans ce chapitre, nous étudions le développement lésionnaire prédit par notre modèle d'hyperplasie intimale (HI), développé et validé en 1D aux chapitres 5 et 6, dans une configuration d'artère idéalisée soumise à une désendothélisation. En considérant une artère idéalisée axisymétrique subissant deux types différents d'endommagements initiaux, nous suivons l'évolution spatio-temporelle des lésions prédites par notre modélisation bio-chimio-mécanique multiéchelles. Le but de ce chapitre est double, nous souhaitons : dans un premier temps, évaluer la réponse du modèle dans une configuration géométrique bidimensionnelle ; et dans un deuxième temps, explorer l'influence de la blessure initiale endothéliale sur le développement de la lésion prédite par notre modèle.

Tout d'abord, en section 7.1, nous présentons la démarche d'extension du modèle en configuration 2D axisymétrique. Ensuite en section 7.2, nous décrivons les deux types de blessures qui seront appliqués sur l'artère idéalisée. Nous présentons les résultats des simulations numériques en section 7.3 au niveau macroscopique ainsi qu'un niveau microscopique. Puis, en section 7.4, nous comparons les résultats des évolutions lésionnaires décrites en section 7.3 avec une autre prédiction du modèle pour une valeur du paramètre de seuil à la migration t_m plus faible. Finalement, une conclusion est proposée en section 7.5.



(a) **(b)**

FIG. 7.1 : **(a)** Domaine luminal initial d'une artère axisymétrique droite modélisée par une géométrie prismatique, avec un angle de prisme $\theta = 3°$. Ω_l est le domaine luminal délimité par cinq surfaces : l'entrée Γ_l^{in}, l'endothélium Γ_l^e, la sortie Γ_l^{out} et les surfaces latérales $\Gamma_l^{w^{0,1}}$. **(b)** Illustration de l'artère idéalisée considérée dans le plan de symétrie $(\boldsymbol{z}, \boldsymbol{y})$ du domaine représenté en **(a)** avec $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$ respectivement les directions longitudinale et radiale. Les trois surfaces frontières sont représentées en pointillé. Ce schéma présente la configuration initiale de l'artère de longueur L qui subit une lésion de l'endothélium entre les coordonnées inférieure et supérieure respectivement en z_l et z_u. La surface endothéliale Γ_l^e représente l'interface entre le lumen et la paroi en $y = R_l$ (le rayon luminal). Un zoom présente la configuration d'un compartiment de la paroi avec Ω_i la couche intimale d'épaisseur e_i entre R_l et R_{LEI} (le rayon de la limitante élastique interne), Ω_m la couche médiale d'épaisseur e_m entre R_{LEI} et R_{LEE} (le rayon de la limitante élastique externe), Ω_a la couche adventicale d'épaisseur e_a entre R_{EEL} et R_{ext} (le rayon externe de l'artère). Un maillage uniforme de la paroi est représenté avec des compartiments de longueur Δz (lignes verticales bleues).

7.1 Application du modèle en configuration d'artère axisymétrique

La méthodologie de passage du modèle d'HI de la configuration 1D, à la configuration 2D axisymétrique est décrite dans cette section selon le plan en trois points :

- en section 7.1.1, nous introduisons l'hémodynamique numérique en géométrie 2D axisymétrique ;
- en section 7.1.2, nous définissons le maillage compartimental de la paroi artérielle pour notre modèle d'HI dans cette configuration ;
- en section 7.1.3, les couplages entre l'hémodynamique et la croissance tissulaire seront développés.

7.1.1 Hémodynamique numérique

Les hypothèses énoncées en section 5.2.1 sont conservées, *i.e.* nous considérons le sang comme un fluide incompressible newtonien et l'écoulement comme étant laminaire et stationnaire. Le domaine luminal Ω_l à l'instant initial t_0 est une artère droite de rayon uniforme R_0 et de longueur $L = 45R_0$ (voir Figure 7.1 **(a)**). Par abus de notation, à partir de ce chapitre, le rayon luminal sera noté R sans l'indice "l" dans le but d'alléger les notations.

Tout au long du développement de la lésion d'HI, nous supposons des changements morphologiques axisymétriques de Ω_l. Ainsi, les variables hémodynamiques $(\boldsymbol{u}, p)$ ont uniquement des dépendances radiale et axiale. Cette hypothèse permet de s'affranchir du coût de calcul des simulations tridimensionnelles.

Les conditions aux limites appliquées à chaque surface du domaine luminal s'écrivent

	$\boldsymbol{u}$	p
Entrée	`parabolicInletVelocity`	`zeroGradient`
Sortie	`pressureInletOutletVelocity`	`fixedValue 0`
Endothélium	`fixedValue (0 0 0)`	`zeroGradient`
Wedge 0 & 1	`wedge`	`wedge`

TAB. 7.1 : Conditions limites utilisées pour les simulations hémodynamiques avec `OpenFOAM`. `parabolicInletVelocity` est une condition limite implémentée (voir Annexe F).

ddtSchemes	gradSchemes	divSchemes	laplacianSchemes	interpolationSchemes	snGradSchemes
`steadyState`	`leastSquares`	`bounded Gauss linearUpwind grad(U)`	`Gauss linear corrected`	`linear`	`corrected`

TAB. 7.2 : Schémas numériques d'`OpenFOAM` utilisés pour les discrétisations des opérateurs gradient, divergence et laplacien ainsi que les schémas d'interpolation et de discrétisation en temps des équations de Navier–Stokes (4.1.3).

$$\text{à } \Gamma_1^{\text{in}} : \begin{cases} \boldsymbol{u} = u^{\text{Pois}}(y)\boldsymbol{z} \\ \boldsymbol{\nabla} p \cdot \boldsymbol{n} = 0 \end{cases}, \qquad (7.1.1a) \qquad \text{à } \Gamma_1^{\text{e}} : \begin{cases} \boldsymbol{u} = \boldsymbol{0} \\ \boldsymbol{\nabla} p \cdot \boldsymbol{n} = 0 \end{cases}, \qquad (7.1.1c)$$

$$\text{à } \Gamma_1^{\text{out}} : \begin{cases} (\boldsymbol{\nabla u}) \cdot \boldsymbol{n} = \boldsymbol{0} \\ p = 0 \end{cases}, \qquad (7.1.1b) \qquad \text{à } \Gamma_1^{\text{w}^{0,1}} : \begin{cases} (\boldsymbol{\nabla u}) \cdot \boldsymbol{n} = \boldsymbol{0} \\ \boldsymbol{\nabla} p \cdot \boldsymbol{n} = 0 \end{cases}, \qquad (7.1.1d)$$

avec les domaines définis en Figure 7.1 et $\boldsymbol{n}$ le vecteur normal sortant des surfaces. À l'entrée, la vitesse (7.1.1a) est fixée selon le profil parabolique de Poiseuille (4.1.23) en supposant que l'écoulement sanguin est pleinement développé en amont de Γ_1^{in}. Pour la pression, et par cohérence avec le champ de vitesse imposé, nous attribuons une condition de gradient nul. En sortie (7.1.1b), un gradient nul est appliqué à la vitesse et une valeur nulle est imposée pour la pression. Au niveau de la surface endothéliale (7.1.1c), une condition de non-glissement est supposée, *i.e.* le fluide a une vitesse nulle par rapport à la paroi supposée rigide dans l'échelle de temps hémodynamique (voir section 5.2.4). En effet, les vitesses de déformations de la paroi induite par la croissance tissulaire étant très faible, celle-ci sont négligées [65, 32]. Enfin, un gradient nul est imposé pour la pression en Γ_1^{e}. Ces conditions aux limites sont les conditions limites standards d'un écoulement permanent pour un fluide dans un conduit [119, 76].

Les calculs de CFD sont effectués grâce au solveur SIMPLE d'`OpenFOAM` associés aux conditions limites définies en (7.1.1). La Table 7.1 présente les conditions limites `OpenFOAM` traduisant les équations (7.1.1). La Table 7.2 donne les schémas au second ordre discrétisant les opérateurs différentiels des équations de Navier–Stokes (4.1.3). La contrainte pariétale hémodynamique (CPH) et sa norme sont calculées grâce à l'équation (4.1.20) d'après une routine standard d'`OpenFOAM`. Les introductions de la méthode des volumes finis et du solveur SIMPLE sont proposées respectivement en section 4.2.1 et en section 4.2.3.

Sous l'hypothèse d'axisymétrie, dans `OpenFOAM` le domaine luminal est une géométrie prismatique d'angle θ et d'une cellule d'épaisseur dans la direction circonférentielle [256] (illustré en Figure 7.1 **(a)**).

Au démarrage du solveur SIMPLE, pour la première génération hémodynamique, les champs de vitesse et de pression initiaux supposés de SIMPLE dans tout le domaine sont imposés comme vérifiant

la solution de Poiseuille. Le champ de vitesse est initialisé avec l'équation (4.1.23) et le champ de pression avec la solution de Poiseuille suivante

$$p(z) = -Gz + p_{\text{in}}\,, \tag{7.1.2}$$

où L est la longueur totale de l'artère et $G = -(p_{\text{out}} - p_{\text{in}})/L$ est l'opposé du gradient de pression. Cette initialisation permet d'éviter des itérations de calculs inutiles car l'hémodynamique est initialement supposée être un écoulement de Poiseuille. Durant la simulation, afin de minimiser le temps de calcul, les champs de pression et de vitesse pour une génération morphologique artérielle $k > -1$ [1] sont initialisés à partir d'une interpolation des champs obtenus après la résolution numérique de la génération $k-1$.

Le maillage prismatique initial de la génération artérielle $k = -1$ a été construit avec le générateur de maillage open source `GMSH` [91]. Ce maillage structuré est composé de prismes (le long de l'axe de symétrie) et d'éléments hexaédriques à gradation non-uniforme dans la direction radiale, en entrée et en sortie. Les cellules sont raffinées près de la surface endothéliale (voir Figure 7.8 **(c)**) pour calculer avec précision la CPH. Les maillages des générations artérielles ultérieures, *i.e.* $k > -1$, sont obtenus grâce à un algorithme de déformation de maillage décrit en section 7.1.3. Finalement, les caractéristiques du maillage CFD sont choisies après des études de convergence présentées en Annexe H. Ces études ont permis de fixer les paramètres de maillage, également présentés en Table 7.3.

7.1.2 Modélisation compartimentale de l'HI

Nous proposons une application du modèle développé au chapitre 5 dans une artère axisymétrique idéalisée, *i.e.* un domaine bidimensionnel. En gardant l'approche compartimentale proposée par Donadoni et al. [68], nous introduisons un maillage de la paroi artérielle composé d'un nombre de compartiments N_{TG}, dans lesquels nous appliquons le système d'équations (5.2.17). La Figure 7.1 **(b)** illustre la paroi artérielle et la configuration compartimentale, dans laquelle il n'y a pas d'interaction (couplage) entre les compartiments voisins dans la direction longitudinale. Ainsi, les dépendances spatiales sont implicitement contraintes : dans la direction longitudinale, par le couplage avec la CPH locale définie en (4.1.20b) ; dans la direction radiale, par la modélisation des couches intimale et médiale d'un compartiment. L'hypothèse de "non-couplage" entre les compartiments voisins néglige les phénomènes agissant dans la direction longitudinale comme la diffusion moléculaire des facteurs de croissance ou la migration cellulaire. Ces processus tendent à étaler la matière et, généralement, à homogénéiser celle-ci spatialement. En négligeant ces processus, cette modélisation simplificatrice, de compartiments isolés les uns des autres, peut produire une variabilité importante de la dynamique tissulaire entre plusieurs compartiments voisins. Ce que nous appelons des "gradients de dynamique non-biophysique" peuvent émerger avec cette approche compartimentale, en particulier si la CPH, une variable dérivée du calcul de CFD, n'est pas bien résolue numériquement. Macroscopiquement, les gradients non-biophysiques peuvent ainsi produire des changements morphologiques "raides" de l'artère qui, au fil des générations hémodynamiques, peuvent entraîner une divergence de la simulation à cause d'une sous-résolution de la déformation du maillage (voir section 7.1.3). Cette réflexion impose une discrétisation fine dans les zones de fort gradient bio-physique et la nécessité de réaliser des études de convergence pour valider les dynamiques tissulaires obtenues.

De plus, comme nous modélisons des phénomènes de seuil avec une fonction définie par morceaux, la fonction de Macaulay notée $\langle\cdot\rangle$, pour la migration et la dédifférenciation sur CMLs (voir

[1] Nous commençons la numérotation des générations à -1

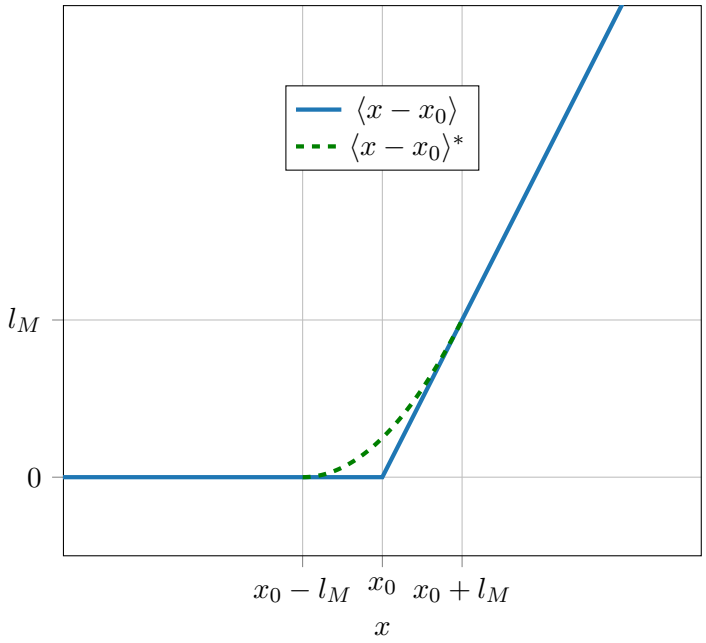


FIG. 7.2 : Fonctions de Macaulay $\langle x - x_0 \rangle$ (trait plein) et Macaulay modifiée $\langle x - x_0 \rangle^*$ (trait pointillé).

section 5.2.4.2), la discontinuité de la pente en x_0 (voir Figure 7.2) peut entraîner l'apparition de ces gradients non-biophysiques, dans les régions de gradients biophysiques. Pour surmonter cette limitation, nous introduisons une fonction de Macaulay modifiée (FMM), notée $\langle \cdot \rangle^*$, qui lisse la discontinuité de $\langle \cdot \rangle$. La MMF est définie comme

$$\langle x - x_0 \rangle^* = \begin{cases} \frac{(x-(x_0+l_M))^2}{4l_M}, & \text{si } x \in [x_0 - l_M, x_0 + l_M] \,, \\ \langle x - x_0 \rangle, & \text{sinon} \,, \end{cases} \tag{7.1.3}$$

avec x_0 et l_M respectivement une valeur seuil et la demi-distance de lissage. Cette fonction MMF, visible en Figure 7.2, remplacera la fonction de Macaulay pour la modélisation des propriétés fonctionnelles des espèces (PFEs) en configuration 2D axisymétrique, *i.e.* la migration et la dédifférenciation des CMLVs.

7.1.3 Méthodes de couplages en domaine 2D axisymétrique

Les méthodes de couplages introduites en section 5.2.4 doivent être mises à jour, à l'exception du couplage biochimie/propriétés fonctionnelles des espèces qui reste identique à celui du cas monodimensionnel. Ci-dessous, nous développons les implications de la configuration 2D axisymétrique sur le couplage hémodynamique/biochimie en section 7.1.3.1, sur la gestion des critères de remodelages en section 7.1.3.2 et enfin sur la détection des événements de remodelage et leurs traitements en termes de modifications morphologiques de l'artère en section 7.1.3.3.

7.1.3.1 Les stimuli hémodynamiques modulent les biochimies compartimentales

Dans une artère axisymétrique, la contrainte pariétale hémodynamique (CPH) est maintenant variable sur toute la longueur de l'artère, *i.e.* $\boldsymbol{\tau}_p(z)$. La CPH stimulant chaque biochimie compartimentale est supposée être la norme du vecteur CPH issue du calcul CFD, $\tau_p(z)$ définie en (4.1.20b). La norme de la CPH, calculée au centre des faces de la surface endothéliale du maillage CFD, est interpolée à

l'aide de splines cubiques au centre des faces des compartiments situées sur la surface endothéliale (voir Figure 7.3). Cette méthodologie permet de considérer des maillages non-conformes entre la CFD luminale et le maillage de la paroi artérielle, *i.e.* non-coïncidence des sommets de chaque maille des domaines au niveau de la surface endothéliale.

7.1.3.2 Des critères de remodelage et d'équilibre pour chaque compartiment

Une stratégie spécifique a été développée pour le couplage entre l'hémodynamique et le remodelage de la paroi artérielle. À partir d'une séparation des échelles de temps de croissance des tissus et de l'hémodynamique, nous continuons à supposer un couplage faible entre la dynamique des tissus et l'hémodynamique sous l'hypothèse de remodelage hypertrophique vers l'intérieur (voir section 5.2.4.3). Comme proposé au chapitre précédent, le remodelage de l'ensemble du maillage luminal se produit si, pour n'importe quel compartiment, l'une des conditions suivantes est atteinte

$$\frac{V_{\text{all}}^{\text{j}} - V_w^{\text{j}}}{V_l^{\text{j}}} > 1 + \varepsilon\,, \tag{7.1.4a}$$

$$\frac{V_{\text{all}}^{\text{j}} - V_w^{\text{j}}}{V_l^{\text{j}}} < 1 - \varepsilon\,. \tag{7.1.4b}$$

ε est un paramètre de remodelage indiquant la sensibilité hémodynamique à la croissance des tissus. $V_{\text{all}}^{\text{j}}$ est le j$^{\text{ième}}$ volume compartimental total constant, calculé comme $V_{\text{all}}^{\text{j}} = \Delta z^{\text{j}} \pi (R_{\text{ext}}^{\text{j}})^2$ avec Δz^{j} et $R_{\text{ext}}^{\text{j}}$ respectivement la longueur et le rayon externe du j$^{\text{ième}}$ compartiment. V_w^{j} est le j$^{\text{ième}}$ volume de la paroi artérielle dépendant du temps défini à partir des dynamiques des espèces vasculaires (5.2.11). V_l^{j} est le j$^{\text{ième}}$ volume luminal. Ce volume V_l^{j} est uniquement dépendant de la génération morphologique artérielle, *i.e.* il est mis à jour à chaque nouvelle génération artérielle. Il est calculé comme $V_l^{\text{j}} = \Delta z^{\text{j}} \pi (R^{\text{j}})^2$ où R^{j} est le rayon luminal du j$^{\text{ième}}$ compartiment associé à la génération hémodynamique actuelle.

Dès qu'un remodelage est détecté à partir de (7.1.4), tous les volumes luminaux V_l^{j} sont mis à jour conformément à la nouvelle morphologie artérielle. Le critère (7.1.4a) correspond à une perte tissulaire avec un élargissement de la lumière, et le critère (7.1.4b) correspond à une croissance tissulaire avec rétrécissement luminal. Les deux critères (7.1.4) sont définis comme des événements terminaux, *i.e.* l'intégration temporelle s'arrête lorsqu'un événement se produit.

Une autre situation est le retour à un état d'équilibre de l'ensemble de la paroi lors de la résorption de la pathologie, ou lorsqu'un nouvel équilibre est atteint, *e.g.* comme dans le cas-test 1D présenté au Chapitre 6. Ainsi, nous ajoutons un critère d'équilibre non-terminal. Nous supposons que la paroi revient à l'équilibre si tous les compartiments vérifient

$$\left|\left| \left[\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{y}^\dagger}{\mathrm{d}t^\dagger} \right]^{\text{j}} \right|\right| < \epsilon\,, \tag{7.1.5}$$

où ϵ est le paramètre de sensibilité d'équilibre, $||\cdot||$ la norme L_2 et $\left[\mathrm{d}\boldsymbol{y}^\dagger/\mathrm{d}t^\dagger\right]^{\text{j}}$ la dérivée temporelle sans dimension de $\boldsymbol{y}$ du j$^{\text{ième}}$ compartiment (voir Table 6.2).

7.1.3.3 Détection des critères et mise à jour morphologique

En configuration monodimensionnelle, la détection et la mise à jour de la morphologie d'une artère sont triviales car nous ne considérons qu'un seul compartiment. En passant à une configuration 2D axisymétrique, après discrétisation de la paroi artérielle en N_{TG} compartiments, nous intégrons

N_{TG} fois le système d'équations (5.2.17) avec des conditions initiales dépendantes de la position longitudinale, *i.e.* $E^{\dagger\mathrm{EG}}(t_0, z)$ et $E^{\dagger\mathrm{EPL}}(t_0, z)$ (voir section 7.2). En lien avec la dynamique spatialement dépendante de l'HI, induite par la variation longitudinale de la CPH et/ou les conditions initiales, tous les compartiments peuvent développer des dynamiques tissulaires différentes. Ainsi, n'importe quel compartiment hors d'équilibre peut atteindre les critères (7.1.4). La stratégie pour gérer correctement la mise à jour entre deux générations artérielles successives est expliquée ci-après, en considérant l'exemple de la première génération artérielle.

À partir de N_{TG} historiques $\boldsymbol{h}(t < t_0, z)$ et conditions initiales $\boldsymbol{y}(t_0, z)$, les intégrations temporelles (voir section 4.3) démarrent jusqu'à l'instant final souhaité $t = t_f$. Si des compartiments expérimentent l'un des critères de remodelages terminaux (7.1.4), il faut localiser l'instant minimal parmi tous les événements détectés dans chaque compartiment. Cet instant minimal sera le prochain instant de redémarrage de la future intégration temporelle du système (5.2.17) pour tous les compartiments du maillage, noté t_{restart}. Il est défini comme

$$t_{\mathrm{restart}} = \min_{\forall \mathrm{j}}(t_f^{\mathrm{j}})\,, \tag{7.1.6}$$

avec t_f^{j} l'instant final d'intégration dans le $\mathrm{j}^{\mathrm{ième}}$ compartiment. Une fois le temps de redémarrage trouvé, nous évaluons tous les rayons luminaux des compartiments à $t = t_{\mathrm{restart}}$ pour définir la morphologie artérielle du prochain calcul CFD : $R_{k+1}(z) = R^{\mathrm{j}}(t_{\mathrm{restart}})$. En utilisant R_{k+1}, nous appliquons une déformation de maillage pour générer le suivant "$k+1$" et procéder à la simulation hémodynamique de la génération "$k+1$".

En considérant des changements morphologiques luminaux axisymétriques, nous pouvons gérer la déformation du maillage luminal avec une relation algébrique simple [120]. Nous supposons uniquement des déplacements radiaux des sommets des mailles. Une illustration d'un mouvement de maillage CFD est présentée en Figure 7.3 où le rayon compartimental discret $R_{\mathrm{l}}^{\mathrm{j}}$ et les changements morphologiques $R_{\mathrm{ll}}(z) = R_{\mathrm{l}}(t_{\mathrm{restart}})$ sont représentés. Une interpolation par splines cubiques est utilisée pour évaluer les rayons luminaux, calculés au centre des compartiments, aux sommets des mailles se trouvant sur la surface endothéliale $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{e}}$ (rayon noté R_1^{l,N_r} voir Figure 7.3).

Le passage à la génération $k+1$ s'opère en considérant la relation algébrique suivante sur la coordonnée radiale des sommets des mailles, notée $r_{k+1}^{l,n}$, :

$$r_{k+1}^{n} = r_0^{n}\mathrm{E}_{k+1}^{l}\,. \tag{7.1.7}$$

Les incréments longitudinal et radial sont respectivement l et n, $r_0^{l,n}$ est la position radiale en l, n de la génération initiale du maillage à $t = t_0$ et $\mathrm{E}_{k+1}^{l} = R_{k+1}^{l,N_r}/R^0$ est la déformation radiale par rapport à la configuration initiale.

La déformation des mailles doit conserver les métriques du maillage luminal dans un domaine de validité acceptable, *e.g.* non-orthogonalité (*"non-orthogonality"*) et l'asymétrie (*"skewness"*). Nous vérifions les qualités des déplacements de maillage en section 7.3.1.4.

Une fois le maillage mis à jour selon l'équation (7.1.7), un cycle suivant commence par le calcul d'une nouvelle CFD selon la nouvelle morphologie artérielle. Après calcul de la nouvelle norme de la contrainte pariétale $\tau_{p_{k+1}}(z)$, le système d'équations (5.2.17) est mise à jour et l'intégration temporelle du modèle HI est relancée jusqu'à atteindre t_f ou détecter un nouveau critère de remodelage et recommencer toute la procédure.

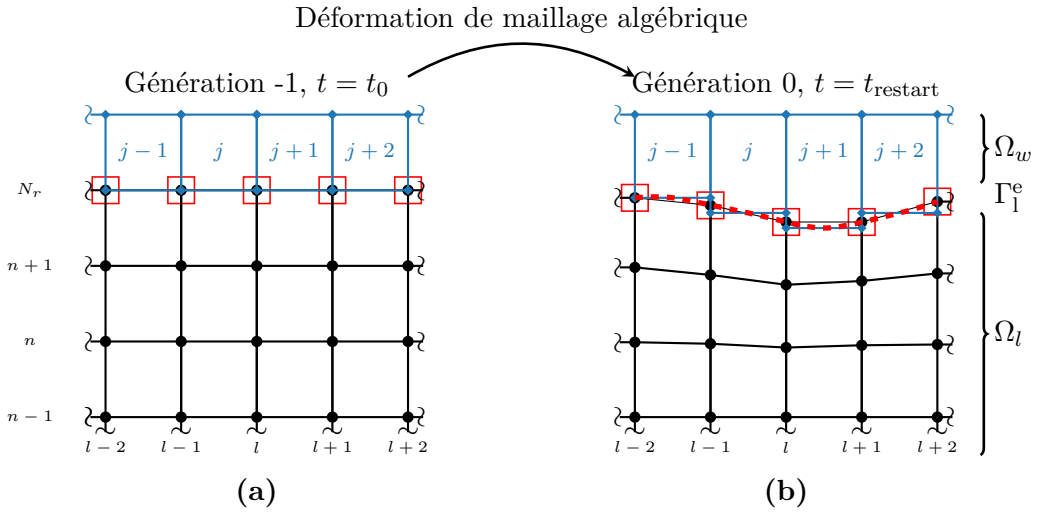


FIG. 7.3 : Stratégie de déformation algébrique d'un maillage entre deux configurations : **(a)** génération initiale droite $k = -1$ et **(b)** génération déformée $k = 0$ à $t = t_{\text{restart}}$. Les segments du maillage luminal Ω_{l} (traits continus avec sommets circulaires) et du maillage de la paroi Ω_w (traits continus avec sommets en losange et compartiments étiquetés avec l'incrément j) sont illustrés des deux côtés de la surface endothéliale $\Gamma_{\text{l}}^{\text{e}}$. l et n sont respectivement les incréments dans les directions longitudinale et radiale étiquetant les sommets des mailles. L'interpolation par des splines cubiques (trait pointillé sur **(b)**) du rayon luminal des compartiments à $t = t_{\text{restart}}$ permet d'évaluer de nouveaux sommets luminaux en $\Gamma_{\text{l}}^{\text{e}}$ noté R_1^{l,N_r} (entourés par des carrés). En utilisant la relation algébrique de déplacement du maillage (7.1.7), tous les sommets des mailles du domaine Ω_{l} sont déplacés selon la configuration illustrée par **(b)**.

7.2 Modèles de désendothélisations

En considérant la même approche que dans le cas-test 1D de validation du Chapitre 6, nous étudions la réponse d'une artère axisymétrique à deux modèles d'endommagements locaux induits mécaniquement à $t = t_0$. Ces blessures sont imposées comme conditions initiales pour les EDOs régissant l'évolution des cellules endothéliales (CEs) dans notre modèle de croissance tissulaire. Les endommagements sont limités à une région définie dans la direction longitudinale $z \in [z_\mathrm{l}, z_\mathrm{u}]$ avec z_l et z_u les bornes inférieure et supérieure des blessures.

Tout d'abord, nous considérons, à l'aide de fonctions tangentes hyperboliques, un endommagement appelé *"porte lisse"* (EPL) selon la formule

$$E_0^\dagger(z) = 1 + \frac{1 - d_0}{2}\left[\tanh\left(-\frac{(z - z_\mathrm{l}^\mathrm{EPL})}{\delta_z}\right) + \tanh\left(\frac{(z - z_\mathrm{u}^\mathrm{EPL})}{\delta_z}\right)\right], \tag{7.2.1}$$

avec $E^\dagger = E/E_\mathrm{max}$ le nombre de CEs E normalisé par leurs valeurs maximales dans les compartiments $E_\mathrm{max}(z)$, δ_z le paramètre d'ajustement de la longueur de transition entre la zone saine et endommagée, d_0 le paramètre d'endommagement initial et $z_\mathrm{l,u}^\mathrm{EPL}$ les limites de la zone endommagée.

Le deuxième modèle d'endommagement, appelé gaussien (EG), est appliqué en utilisant une fonction gaussienne de la forme

$$E_0^\dagger(z) = 1 - d_0 \exp\left(-\frac{(z - z_\mathrm{G})^2}{2\sigma_G^2}\right), \tag{7.2.2}$$

avec z_G le centre de la zone endommagée et σ_G le paramètre de contrôle de la longueur de la blessure. Les limites inférieure et supérieure de EG sont respectivement définies comme $z_\mathrm{l}^\mathrm{EG} = z_\mathrm{G} - 3\sigma_G$ et $z_\mathrm{u}^\mathrm{EG} = z_\mathrm{G} + 3\sigma_G$.

La Figure 7.4 présente les deux modèles d'endommagements choisis (7.2.1) et (7.2.2). Dans une région blessée de longueur équivalente, les endommagements considérés modélisent les deux types de désendothélisations suivantes :

- une blessure focale, où l'endothélium est fortement lésé sur la majeure partie de la zone endommagée et où la transition entre la zone saine et la zone endommagée est raide (modèle EPL) ;
- une blessure diffuse, où la désendothélisation est sévère sur une petite portion de la zone blessée avec une transition douce entre zone saine et zone endommagée (modèle EG).

Cette comparaison de deux atteintes initiales différentes vise à quantifier l'influence de la condition initiale sur l'évolution spatio-temporelle de la lésion prédite par le modèle d'HI en configuration 2D axisymétrique.

7.3 Résultats

Dans un premier temps, en section 7.3.1, nous présentons l'évolution spatio-temporelle macroscopique des lésions avec :

- en section 7.3.1.1, l'analyse de la dynamique de remodelage via la détection des critères (7.1.4), puis une discussion sur la dynamique du rayon luminal ;
- en section 7.3.1.3, la comparaison des résultats 1D et 2D axisymétrique en termes de rayon luminal et de CPH pour discuter des principales différences entre les deux hypothèses géométriques ;

Constante	Description	Valeur	Unité
Géométrie de l'artère 2D axisymétrique			
R_0	Rayon luminal initial	4×10^{-3}	m
R_{ext}	Rayon externe artériel	4.5×10^{-3}	m
L_I	Longueur d'entrée de l'artère	$15\ R_0$	m
L_M	Longueur du centre de l'artère	$15\ R_0$	m
L_O	Longueur de sortie de l'artère	$15\ R_0$	m
Modèle de blessure			
z_G	Centre de zone blessée	8×10^{-2}	m
σ_G	Longueur de blessure	6×10^{-3}	m
$z_{\text{l}}^{\text{EPL}}$	Borne inférieure de blessure	7.2×10^{-2}	m
$z_{\text{u}}^{\text{EPL}}$	Borne supérieure de blessure	8.8×10^{-2}	m
δ_z	Longueur de transition entre les zones	2×10^{-3}	m
Hémodynamique			
Re_0	Nombre de Reynolds initial	3.0×10^2	–
Modèle d'HI			
l_M	Demi-distance de lissage de la FMM	5×10^{-2}	–
t_m	Valeur seuil de migration	*	–
Intégration temporelle du modèle d'HI			
$\boldsymbol{y}_0(z)$	Conditions initiales de (5.2.17)	‡	
$\boldsymbol{h}_0(z)$	Historique de (5.2.17)	‡	

* $\text{t}_m = 1.8$ en section 7.3 et $\text{t}_m = 1.2$ en section 7.4

‡ Calculé d'après les valeurs de fractions volumiques de la Table 6.2. Les conditions initiales et historiques sont des fonctions du volume des compartiments, *i.e.* du maillage pariétale (voir section 6.1.1).

TAB. 7.3 : Liste des définitions, valeurs et unités des paramètres du modèle d'HI appliqué à une configuration 2D axisymétrique. Toutes les valeurs des paramètres présentées dans cette table ont été choisies. Pour les autres paramètres non-spécifiées dans cette table, se référer à la Table 5.1.

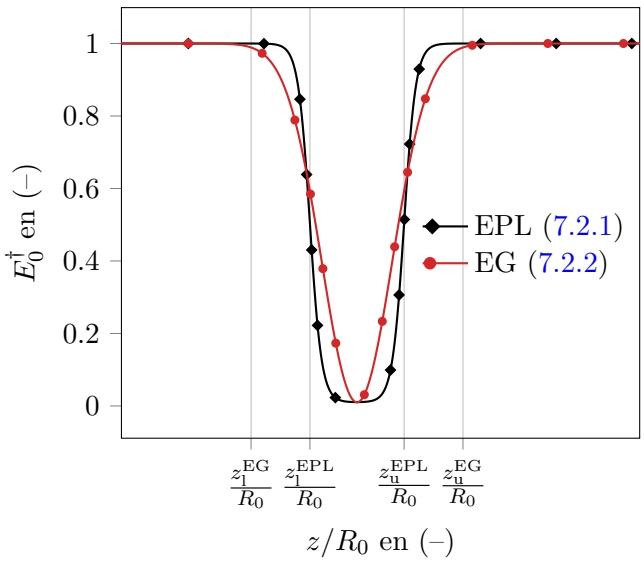


FIG. 7.4 : Modèles d'endommagements de l'endothélium à $t = t_0$: gaussien (EG) (cercles pleins) et porte-lisse (EPL) (losanges pleins). Ce graphique trace en fonction de la position longitudinale adimensionnée z/R_0, la valeur initiale des CEs normalisée $E_0^\dagger(z) = E_0(z)/E_{\max}(z)$, avec E le nombre de CEs et $E_{\max}(z)$ les valeurs compartimentales maximales.

- en section 7.3.1.4, une évaluation des procédures de déformation de maillage ainsi que des résolutions CFDs.

Enfin, nous passons au niveau microscopique en section 7.3.2. Les dynamiques macroscopiques sont induites par les dynamiques cellulaires que nous présentons avec :

- en section 7.3.2.1, les régénérations endothéliales ;
- en section 7.3.2.2, les diverses propriétés fonctionnelles des CMLs ;
- en section 7.3.2.3, la dynamique de la population de CMLSs dans l'intima et dans la média.

7.3.1 Évolution spatio-temporelle macroscopique des lésions

7.3.1.1 Détections des critères de remodelage

Dans un premier temps, nous présentons l'évolution spatio-temporelle de la détection des critères (7.1.4) induisant les remodelages hémodynamiques.

La Figure 7.5 présente, pour les cas EG et EPL, les instants où les remodelages hémodynamiques sont effectués. Pour chaque symbole de cette figure, un événement terminal des critères (7.1.4) a été localisé. En fonction des instants de remodelage, nous rapportons la position longitudinale normalisée du compartiment artériel expérimentant ce critère, noté z_c/R_0, ainsi que le rayon luminal normalisé du compartiment associé, noté R_c/R_0. Cette figure permet d'avoir un aperçu de la dynamique des lésions au travers des dynamiques des remodelages qui ont des comportements non-triviaux. La lecture de ce graphique permet de localiser les zones et les intervalles d'intérêt dans l'évolution des lésions.

Au temps court, entre 0 et 10 jours, les deux types d'endommagements présentent la même évolution de la détection des critères (7.1.4) spatialement et temporellement. La zone de forte croissance tissulaire est localisée au centre des zones endommagées ($z/R_0 \sim 20$) et la décroissance du rayon luminal R_c est

Constante	Description	Valeur	Unité
Maillage pariétal			
$N_{\mathrm{TG}}^{I,O}$	Nombre de compartiments pariétaux en entrée et sortie de l'artère de longueur $L_{I,O}$	1	–
N_{TG}^{M}	Nombre de compartiments pariétaux au centre de l'artère de longueur L_M	1000	–
N_{TG}	Nombre total de compartiments pariétaux	1002	–
Maillage luminal			
$N_{\mathrm{CFD},z}^{I,O}$	Nombre de points suivant $\boldsymbol{z}$ en entrée/sortie d'artère de longueur $L_{I,O}$	401	–
$N_{\mathrm{CFD},z}^{M}$	Nombre de points suivant $\boldsymbol{z}$ au centre de l'artère de longueur L_M	7000	–
$N_{\mathrm{CFD},y}$	Nombre de points suivant $\boldsymbol{y}$	51	–
Δy_{l}	Épaisseur de la cellule pariétale	2×10^{-5}	m
$N_{\mathrm{CFD}}^{\mathrm{cell}}$	Nombre de cellules du maillage luminal	389 950	–
Conditions limites CFD			
U_{max}	Vitesse maximale du profil de Poiseuille	2.45×10^{-1}	$\mathrm{m\,s^{-1}}$
R_{in}	Rayon de l'entrée	4×10^{-3}	m
p_{out}	Pression en sortie	0	Pa
Paramètres de résolution CFD			
N_{nnO}	Nombre de correction explicite non-orthogonale de SIMPLE	4	–
p^r	Tolérance du résidu de pression	1×10^{-6}	–
$\boldsymbol{u}^r$	Tolérance des résidus de vitesse	1×10^{-6}	–
N_{max}	Nombre maximal d'itération de SIMPLE	1000	–
α_u^{equ}	Facteur de relaxation de l'équation (4.2.14)	0.7	–
α_p^{equ}	Facteur de relaxation de l'équation (4.2.17)	0.7	–
$\alpha_u^{\mathrm{champ}}$	Facteur de relaxation du champ de vitesse (4.2.18a)	1	–
$\alpha_p^{\mathrm{champ}}$	Facteur de relaxation du champ de pression (4.2.18b)	0.3	–

Tab. 7.4 : Liste des définitions, valeurs et unités des paramètres utilisées pour la discrétisation de l'artère 2D axisymétrique. Les paramètres de discrétisation ont été choisis après étude de convergence (voir Annexe H). Une illustration des maillages luminal et pariétal est proposée en Figure H.1. Les directions longitudinale et radiale sont représentées respectivement par les vecteurs $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$.

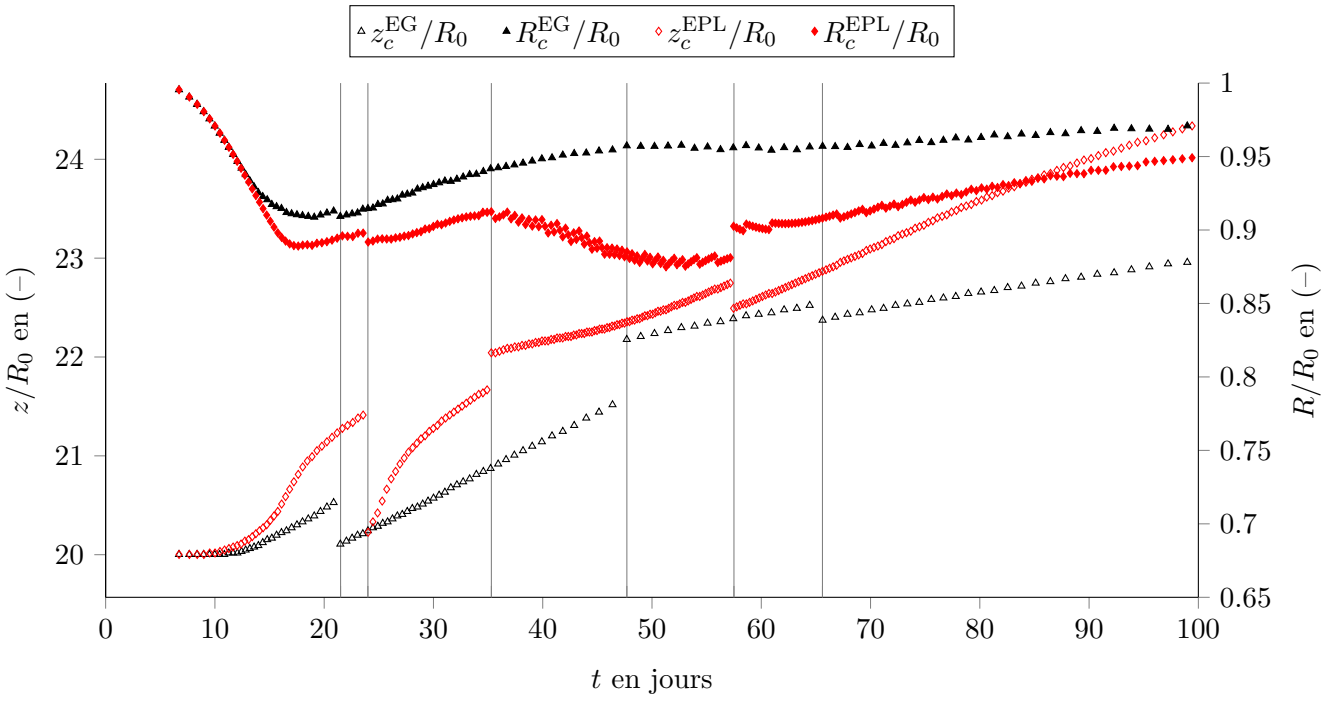


FIG. 7.5 : Instants des événements de rétrécissement et d'agrandissement luminaux (7.1.4) détectés à la suite des endommagements gaussien (symboles triangles) et porte-lisse (symboles losanges). Ordonnée de gauche : position longitudinale normalisée z/R_0. Ordonnée de droite : rayon luminal normalisé R/R_0. Des lignes verticales mettent en évidence le changement d'un type d'événement détecté à l'autre.

identique pour les cas EG et EPL. Il est à noter qu'au cours des dix premiers jours, la zone de forte croissance tissulaire se déplace en aval de la lésion maximale initiale à $z/R_0 = 20$.

À partir du jour 10, les cas EG et EPL cessent d'avoir le même comportement. Dans le cas EG, le R_c diminue lentement et atteint sa valeur minimale ($R_c = 0.91R_0$) au jour 19 en $z_c^{\mathrm{G}} = 20.4R_0$. Dans le cas EPL, R_c continue de diminuer jusqu'à atteindre un premier minimum ($R_c = 0.89R_0$) à $t = 17.6$ jours en $z_c^{\mathrm{P}} = 20.8R_0$. Pendant les deux phases de décroissance de R_c, les événements détectés sont tous de type rétrécissement (7.1.4b).

Comme les deux dynamiques de remodelage divergent vers le jour 20, nous discutons maintenant uniquement de l'évolution du cas EG, pour ensuite revenir sur le EPL au paragraphe suivant. Pour le cas EG, il y a un point de rupture dans la détection des critères de remodelage à 21.5 jours matérialisé par la détection d'un premier critère d'élargissement (7.1.4a) en $z_c^{\mathrm{EG}} = 20.1R_0$. Cette détection produit un saut dans l'évolution de z_c^{G}/R_0 (voir Figure 7.5). Cela reflète le fait qu'après ~ 20 jours dans la zone initialement endommagée, il y a une résorption de la lésion plus marquée que les croissances tissulaires ayant lieu en aval de l'endommagement initial (voir Figure 7.6). Cette résorption de la lésion, présentée dans le cas 1D au Chapitre 6, sera décrite au niveau cellulaire, via notamment les PFEs en section 7.3.2. Pour $t \in [21.5, 46.4]$ jours, seuls les critères d'élargissement sont détectés dans le cas EG. À $t = 47.7$ jours, un autre saut dans l'évolution de z_c^{EG}/R_0 est observé. Il indique la détection d'un critère de rétrécissement (7.1.4b) localisé en aval de la zone initialement endommagée à $z_c^{\mathrm{EG}} = 22.2R_0$. Enfin, un dernier saut, du critère de rétrécissement au critère d'élargissement, est constaté à $t = 65.6$ jours. Jusqu'à $t = 100$ jours, le rayon luminal R_c du cas EG augmente lentement.

Pour en revenir au cas EPL, le premier passage d'un critère de rétrécissement à élargissement est observé après celui du cas EG (à $t = 24$ jours en $z_c^{\mathrm{EPL}} = 20.2R_0$). Entre cet instant et jusqu'à $t = 35.3$ jours, seuls les événements d'élargissement sont détectés en aval et R_c^{EPL} augmente. Du jour 35.3 au jour 57.2, correspondant au dernier changement de type d'événement détecté, la lésion entre dans une autre phase de croissance en aval de la zone lésée. Celle-ci atteint le rayon luminal compartimental minimum ($R_c = 0.87R_0$) à $t = 51.3$ jours en $z_c^{\mathrm{EPL}}/R_0 \sim 22.5$. Enfin à partir du jour 57.5 jusqu'à $t = 100$ jours, les événements détectés sont de type élargissement (7.1.4a) et R_c^{EPL} croît lentement comme pour le cas EG.

En résumé, les nombres de critères détectés durant les 100 premiers jours, présentés en Figure 7.5, pour les lésions EG et EPL sont respectivement de 110 et 249 pour autant de CFD réalisées. À 100 jours, le cas EPL provoque environ deux fois plus de remodelage que le cas EG, alors qu'à $t \sim 40$ jours les nombres de critères détectés pour les cas EG et EPL sont respectivement de 63 et de 86. Cette importante différence, en termes de nombre de remodelages entre les deux cas, est causée par l'importante phase de croissance tissulaire en aval de la blessure initiale du cas EPL (voir Figure 7.6). Ainsi, la dynamique lésionnaire en aval de la blessure initiale, induite par la dynamique des espèces vasculaires sous-jacentes, dans le cas EPL est exacerbée par rapport au cas EG. Nous discuterons des phases de rétrécissement observées en aval des endommagements initiaux vues en Figure 7.5, pour le cas EPL entre $z_c^{\mathrm{EPL}}/R_0 \in [22, 22.7]$ et pour le cas EG entre $z_c^{\mathrm{EG}}/R_0 \in [22.2, 22.5]$, en section 7.3.2 en présentant les dynamiques des espèces vasculaires dans ces zones.

L'intervalle de temps minimal entre deux générations hémodynamiques successives est pour le cas EG et EPL respectivement de 0.38 jours ($\sim 3.2892 \times 10^4$ secondes) et 0.227 jours ($\sim 1.9613 \times 10^4$ secondes). Ce résultat conforte notre hypothèse de séparation des échelles de temps de croissance des tissus et de l'hémodynamique qui suppose une succession d'états quasi-statiques au fil du développement pathologique.

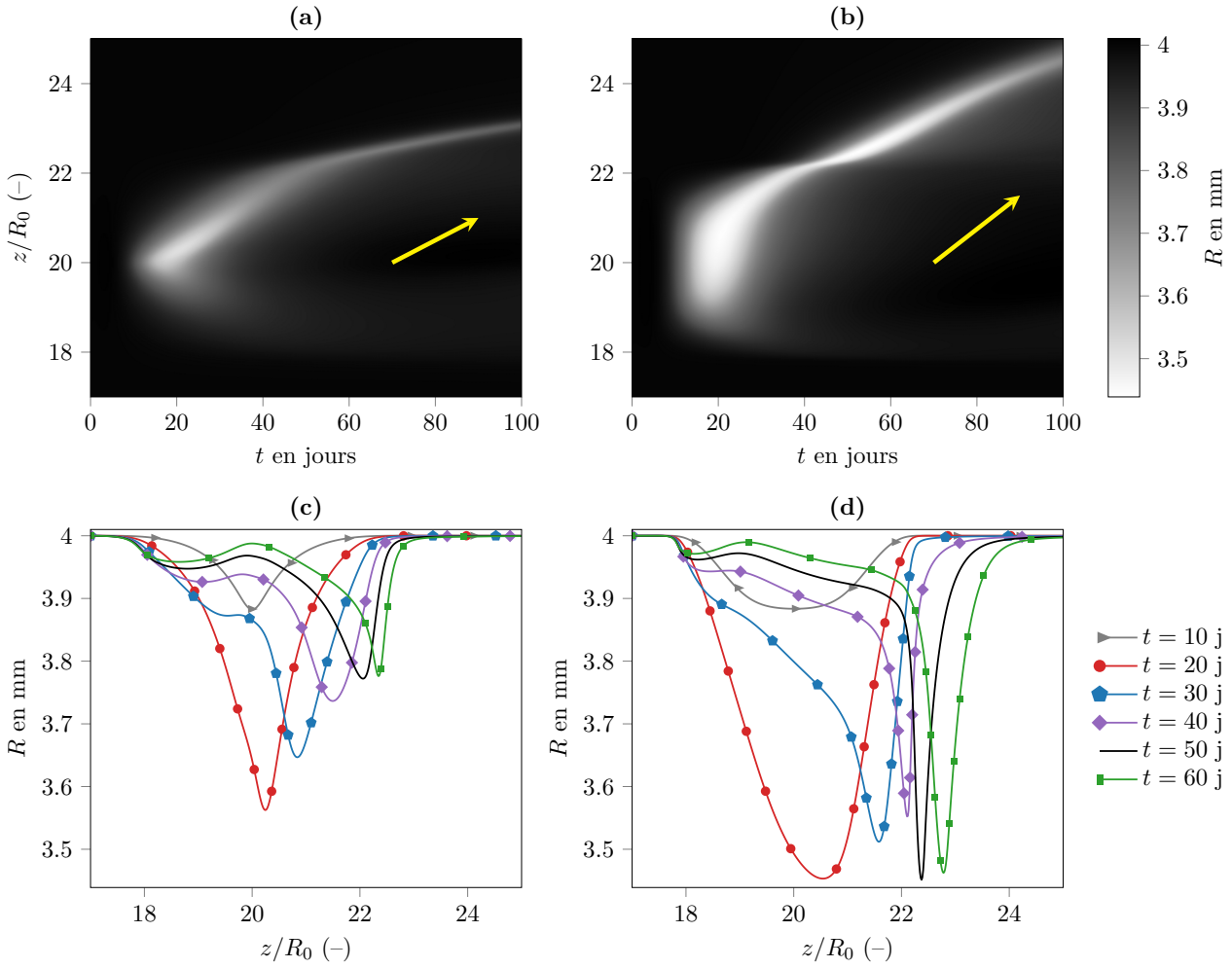


FIG. 7.6 : Pseudo-couleurs de l'évolution spatio-temporelle du rayon luminal $R(t, z)$ pour les endommagements initiaux gaussien (EG) **(a)** et porte-lisse (EPL) **(b)**. Pour **(a)** et **(b)**, le temps est reporté sur l'abscisse et la direction longitudinale normalisée z/R_0 est reportée sur l'ordonnée. Les flèches montrent le déplacement des lésions en aval des zones blessées initiales. Instantanés de $R(t, z)$ à t =20, 30, 40, 50 et 60 jours dans les cas EG **(c)** et EPL **(d)**.

7.3.1.2 Évolution des rayons luminaux

Nous décrivons les évolutions spatio-temporelles du rayon luminal des artères dans les cas EG et EPL présentées sous la forme de graphique en pseudo-couleurs en Figure 7.6 **(a)** et **(b)**. Les graphiques en pseudo-couleurs présentés dans ce manuscrit ont été obtenu avec une interpolation de Gouraud (bi-linéaire) des données des simulations compartimentales. Les graphiques permettent la visualisation globale de l'apparition des lésions et des déplacements en aval des zones lésées initialement. En complément, des instantanés des morphologies luminales sur plusieurs instants permettent une comparaison quantitative du rayon luminal entre les deux types de blessure en Figure 7.6 **(c)** et **(d)**,

Concernant la Figure 7.6 **(a)** et **(b)**, et comme déjà décrit lors de la présentation de la dynamique de remodelages hémodynamiques, nous observons, entre 0 et 20 jours, l'apparition des lésions dans les zones endommagées à la fois pour EG et EPL. Après 20 jours, les lésions se développent en aval de la lésion initiale, fortement pour le cas EPL puisque la lésion se trouve à $t = 100$ jours en $z \sim 24.1R_0$,

et dans une moindre mesure pour la lésion EG atteignant $z \sim 22.9R_0$ à $t = 100$ jours. Dans les deux cas, ce déplacement s'explique par la distribution de la CPH en aval de la lésion naissante entre 0 et 20 jours (voir Figures 7.9, 7.10) induisant une zone de croissance des tissus grâce aux hypothèses biochimies du modèle (voir Figure 7.13).

Dès que la lésion commence à se déplacer vers l'aval, cela initie l'auto-entretien de ce déplacement. En effet, en aval d'une sténose se développant, une nouvelle zone sujette à la croissance apparaîtra avec des faibles valeurs de CPH. Nous renvoyons le lecteur à la Figure 7.10 montrant l'évolution du minimum de CPH au cours du temps et de la position longitudinale. Ces répartitions de CPH expliquent le mouvement continu de la lésion vers l'aval souligné par les flèches en Figure 7.6 **(a)** et **(b)**. À noter que dans le cas EG, la lésion maximale est observée à $t = 20.9$ jours en $z \sim 20.3R_0$. À partir de cet instant, la lésion décroît au fur et à mesure qu'elle se déplace, *i.e.* la croissance tissulaire perd en intensité. Au contraire dans le cas EPL, la lésion maximale ($R = 3.439$ mm) est observée à $t = 54.1$ jours en $z \sim 22.5R_0$, mais à $t = 20$ jours en $z \sim 20.5R_0$ une croissance de même intensité ($R = 3.453$ mm) est observée (voir Figure 7.6 **(d)**). Cela met en évidence la principale différence entre les deux modèles de blessures : le cas EPL rencontre une nouvelle phase de croissance tissulaire, lors du déplacement aval de la lésion, plus importante que la croissance tissulaire initialement induite par la désendothélisation. Ainsi, les zones avales aux sténoses peuvent être plus sujettes à la croissance tissulaire, induite par les valeurs de contrainte pariétale, que la zone initialement endommagée. Cette différence est principalement due aux différences morphologiques des lésions à court terme qui pilote la variation longitudinale de la CPH (voir Figures 7.6 **(c,d)** et 7.9).

Dans le cas EG, la sténose est plus lisse que dans le cas EPL (voir Figure 7.6 **(c)** et **(d)** à $t = 40, 50, 60$ jours). Ces différences morphologiques induisent des CPHs plus faibles en aval de la lésion pour le cas EPL comme le montre la Figure 7.9 à partir de $t = 15$ jours. Notre modèle, associé à un endommagement porte-lisse, prédit donc une phase de croissance tissulaire importante non induite par la blessure initiale mais bien par les distributions de CPH promotrices de croissance tissulaire. Cette réponse macroscopique du modèle d'HI est consistante avec l'hypothèse des zones de faible CPH promotrices de pathologie [276] (revue en section 3.2.3.1). Cette réponse du modèle n'est construite qu'à partir des hypothèses faites sur les PFEs couplées à la biochimique à l'échelle de la cellule (voir Chapitre 5). Nous décrivons en section 7.3.2 la dynamique des espèces vasculaires induisant la croissance tissulaire dans les zones de faibles CPHs.

Comme déjà décrit au Chapitre 6, après la phase de croissance tissulaire, associée à un rétrécissement de la lumière, la phase de décroissance tissulaire, associée à un élargissement de la lumière, est également observée pour les deux modèles de blessures dans tous les compartiments du maillage pariétal (voir Figure 7.6 **(a)** et **(b)**).

7.3.1.3 Comparaison des configurations 1D-2D

Nous comparons maintenant les dynamiques lésionnaires macroscopiques au centre des artères ($z/R_0 = 20$) des deux cas 2D axisymétriques avec les résultats obtenus en configuration monodimensionnelle présentés au Chapitre 6.

La Figure 7.7 **(a)** présente l'évolution de la CPH au cours des générations hémodynamiques en 1D, et 2D axisymétrique. On observe la même dynamique globale de la CPH, dictée par les phases de rétrécissement et d'élargissement du lumen induisant respectivement la phase d'augmentation et de diminution de la CPH. Cependant, ces phases n'ont ni les mêmes temporalités ni les mêmes amplitudes. Nous expliquons ces différences car dans le cas 1D, nous supposons une artère infiniment pathologique

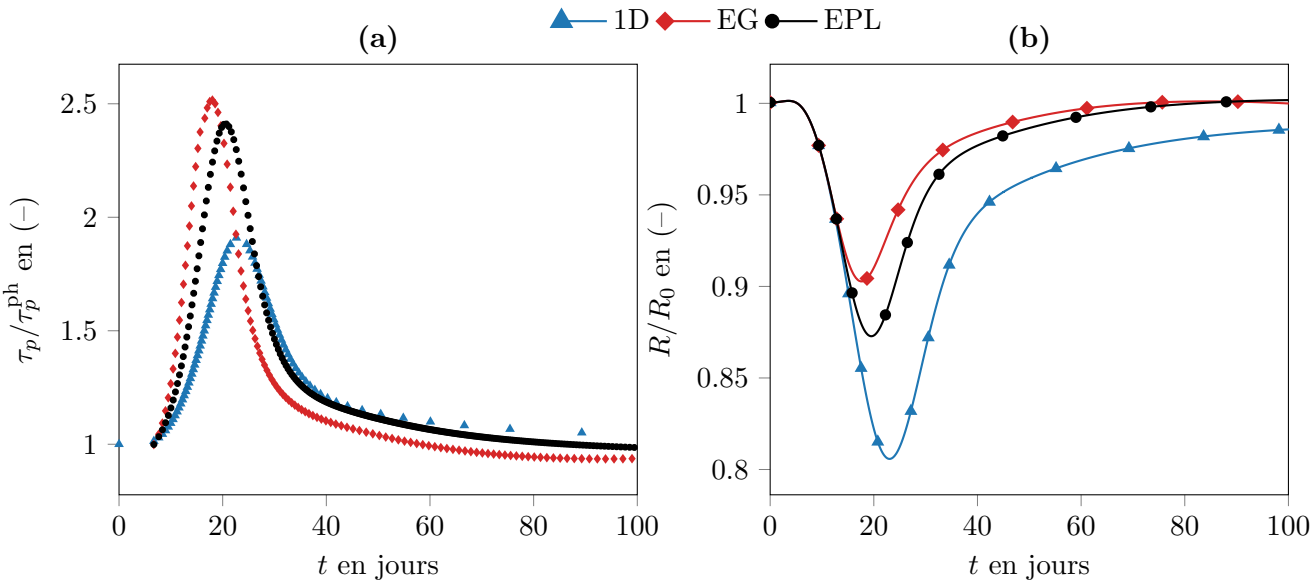


FIG. 7.7 : Comparaison entre le cas 1D (voir Chapitre 6) (symboles circulaires), endommagement gaussien (EG) (symboles losanges) et endommagement porte-lisse (EPL) (symboles triangles) au niveau du compartiment localisé à $z/R_0 = 20$ entre 0 et 100 jours. **(a)** Contrainte pariétale hémodynamiques normalisée par la valeur physiologique. **(b)** Rayon luminal normalisé par sa valeur initiale R_0.

sans tenir compte des zones de convergence et la divergence de l'écoulement en amont et en aval de la sténose résultant de la croissance. Ces zones d'accélération et de décélération de l'écoulement, de part et d'autre de la lésion, produisent cette augmentation observée de la CPH dans la configuration 2D axisymétrique.

Les déviations des échelles de temps caractéristiques des phases de croissance de la CPH, dans les cas EG ($\tau = 18$ jours) et EPL ($\tau = 20.7$ jours) par rapport au cas 1D ($\tau = 22.6$ jours), sont dues aux différences d'intensités des CPHs. En effet, comme vu au Chapitre 6 lors des études de sensibilité du modèle, lorsque la paroi artérielle est soumise à une CPH plus élevée que la valeur physiologique, le modèle favorise la résorption lésionnaire au détriment de la croissance tissulaire en raison de la biodisponibilité des facteurs de croissance. Plus la CPH est élevée, plus un état biochimique de protection contre la croissance des tissus est important et plus la phase de croissance tissulaire est courte, *e.g.* avec la phase minimale de croissance, *i.e.* $\tau = 18$ jours, pour les valeurs maximales de CPH. Ainsi, cette contraction de la durée de la croissance tissulaire est maximale dans le cas EG, par rapport aux autres cas, car les CPHs dans le cas EG sont plus élevées.

La Figure 7.7 **(b)** compare, en $z/R_0 = 20$, l'évolution du rayon luminal pour les trois cas. Comme pour la dynamique de la CPH visible en Figure 7.7 **(a)**, R/R_0 suit la même évolution phasique avec une croissance tissulaire suivie d'une perte tissulaire. Dans les cas bidimensionnels, les lésions, produites par la même désendothélisation initiale ($E_0^\dagger = 1 - d_0$), sont moins sévères que le cas 1D, principalement en raison de la CPH plus élevée discutée ci-dessous (voir Figure 7.7 **(a)**). Il ressort de cette comparaison que l'hypothèse d'un endommagement infiniment long, posée pour tester notre modèle dans une configuration monodimensionnelle simple, a une forte importance sur le développement lésionnaire en $z/R_0 = 20$. Pour preuve, en géométrie 2D axisymétrique à $t = 100$ jours, le rayon luminal revient, dans les deux cas étudiés, à une valeur de $R \sim R_0$ alors qu'en configuration 1D le modèle prédit $R(t = 100\text{j}) \sim 9.86 \times 10^{-1} R_0$.

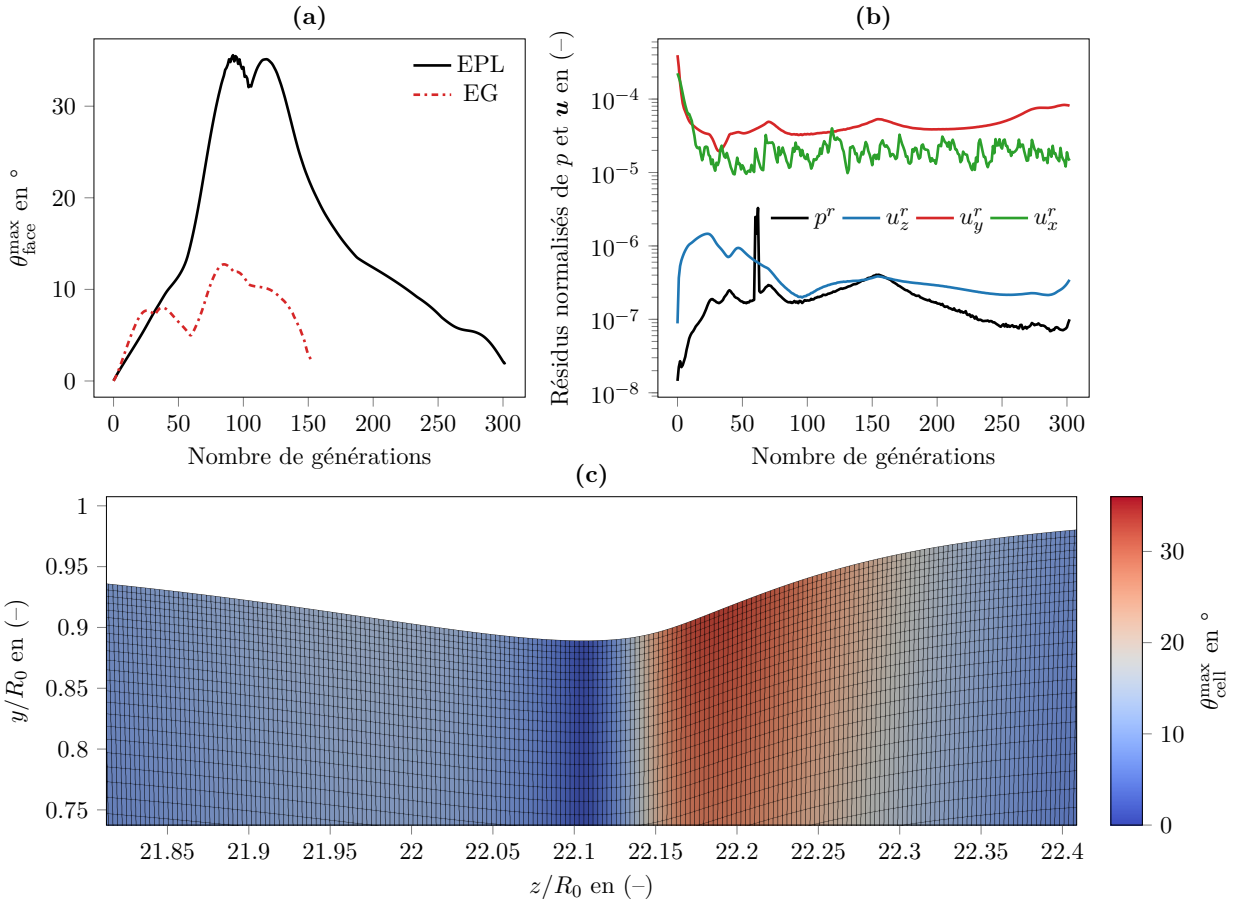


FIG. 7.8 : **(a)** Paramètre de non-orthogonalité maximal des faces $\theta^{\max}_{\text{face}}$ d'un maillage en fonction des maillages générés (nombre de générations artérielles calculées) pour les cas endommagement porte-lisse (EPL) (trait plein) et endommagement gaussien (EG) (trait pointillé). **(b)** Résidus normalisés de pression et vitesses de la dernière itération de SIMPLE en fonction des générations artérielles en EPL. **(c)** Visualisation `ParaView` du maillage de la génération artérielle $k = 84$ à $t = 39.9$ jours dans la zone de sténose en EPL. En pseudo-couleurs, le champ du paramètre de non-orthogonalité des cellules $\theta^{\max}_{\text{cell}}$ est présenté.

7.3.1.4 Résolutions CFD des générations artérielles

Pour évaluer la qualité du maillage lors des déformations de celui-ci dans les simulations hémodynamiques ainsi que la résolution CFD, nous focalisons l'analyse sur le cas présentant les déformations maximales, l'endommagement porte-lisse. En Figure 7.8 **(a)**, nous évaluons la qualité des maillages CFD des multiples générations artérielles en traçant le paramètre de non-orthogonalité maximal des faces $\theta^{\max}_{\text{face}}$ retourné par l'utilitaire `checkMesh` d'`OpenFOAM` pour tous les maillages des générations du cas EPL et du cas EG à titre indicatif. Comme nous pouvions le présager, dans le cas EG les variations de $\theta^{\max}_{\text{face}}$ (maximum de 12.74 ° à la génération $k = 85$) sont limitées par rapport au cas EPL qui prédit des morphologies luminales plus raides (voir Figure 7.6 **(d)**). Le paramètre $\theta^{\max}_{\text{face}}$ du cas EPL augmente jusqu'à un maximum (35.57 ° à la génération $k = 92$) puis diminue à mesure que la croissance tissulaire perd en intensité (voir Figure 7.6).

Pour illustrer un maillage obtenu par l'algorithme de déformation algébrique dans la période où $\theta^{\max}_{\text{face}} > 30°$, nous proposons une visualisation `ParaView` en Figure 7.8 **(c)** de la génération artérielle

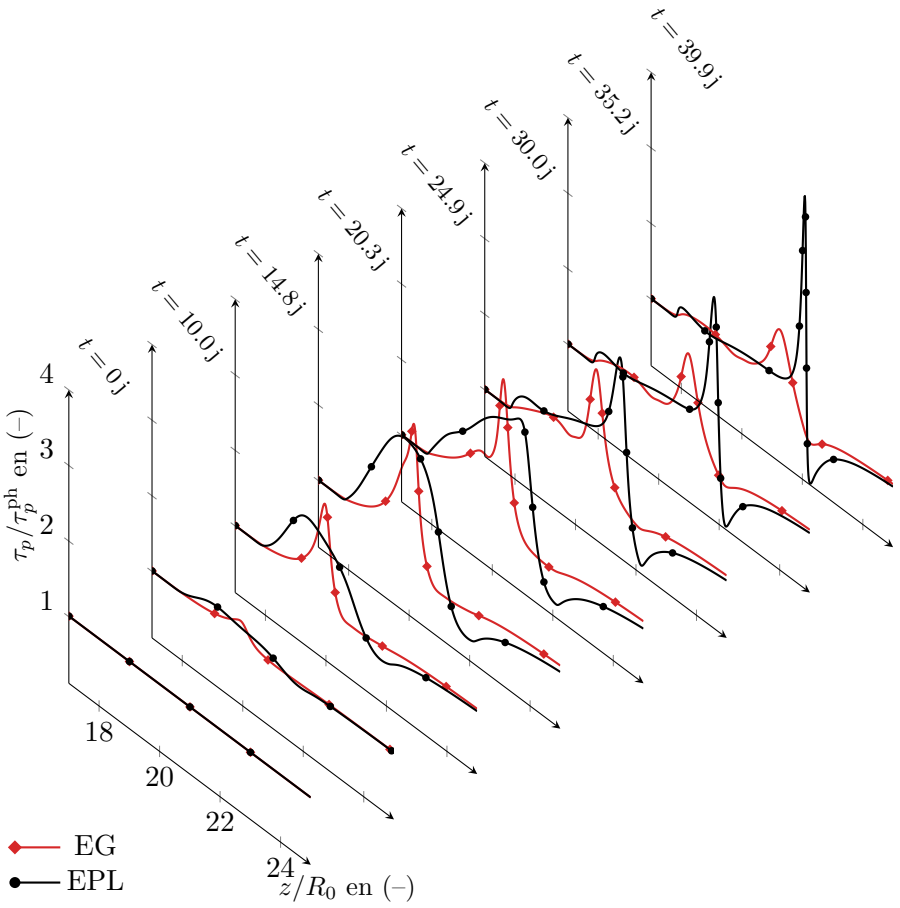


FIG. 7.9 : Évolution de la norme de la contrainte pariétale hémodynamique normalisée en fonction de plusieurs générations artérielles aux instants $t = 0, 10.0, 14.8, 20.3, 24.9, 30.0, 35.2, 39.9$ jours dans les cas EG (losanges) et EPL (cercles).

$k = 84$ en $t = 39.9$ jours. Le maillage, visible en trait noir, est coloré par le paramètre de non-orthogonalité des cellules $\theta_{\text{cell}}^{\max}$. La non-orthogonalité maximale est localisée en aval de la sténose et en proche paroi, dans la zone où les variations du rayon luminal sont les plus raides. D'après la valeur maximale de $\theta_{\text{face}}^{\max}$ en Figure 7.8 **(a)** et l'allure générale d'un maillage en morphologie artérielle raide en Figure 7.8 **(c)**, nous pouvons valider la stratégie de déformation algébrique de maillage dans les deux types de blessure considérées.

Nous étudions maintenant la convergence des simulations numériques hémodynamique au cours du développement pathologique. En Figure 7.8 **(b)**, nous traçons, en fonction des générations artérielles, les résidus finaux de pression et de vitesse de l'algorithme SIMPLE. Cette figure ne montre pas une évolution continue des résidus au cours d'une seule et même résolution CFD, mais bien les états finaux de chaque résolution hémodynamique. Ce graphique atteste que toutes les simulations numériques hémodynamiques sont suffisamment convergées. Les maximums des résidus normalisés pour toutes les générations sont respectivement $p^r_{\max} = 3.29 \times 10^{-6}$, $u^r_{z\max} = 1.46 \times 10^{-6}$, $u^r_{y_{\max}} = 3.96 \times 10^{-4}$, $u^r_{x\max} = 2.25 \times 10^{-4}$. Il est à noter que comme nous considérons une géométrie 2D axisymétrique, les valeurs des résidus de vitesse dans la direction circonférentielle u^r_x n'ont aucune signification car la vitesse circonférentielle est de l'ordre du zéro numérique. `OpenFOAM` ne proposant pas d'option pour ne pas calculer la direction circonférentielle, ce résidu est tracé, mais sa valeur est sans intérêt lorsqu'elle est faible.

Finalement pour conclure sur les variables macroscopiques, les variations spatio-temporelles de la

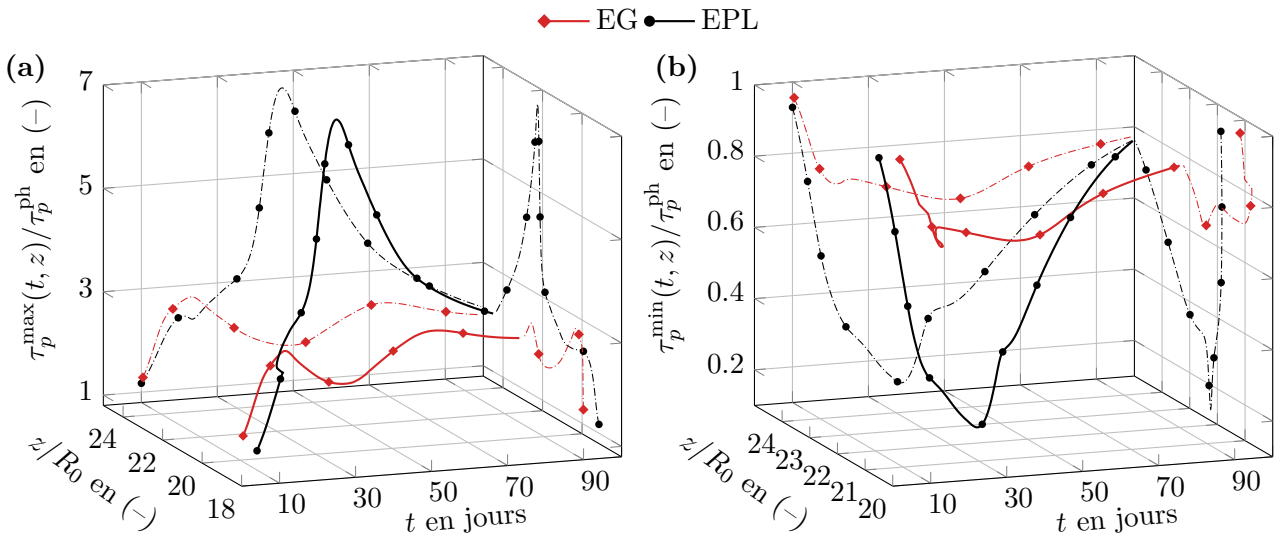


FIG. 7.10 : Trajectoires (traits pleins) des contraintes pariétales hémodynamiques normalisées maximale **(a)** et minimale **(b)** au cours des développements lésionnaires dans les cas EG (losanges) et EPL (cercle). Afin de mieux visualiser ces trajectoires tridimensionnelles, des projections sont proposées sur les plans (z, τ_p) et (t, τ_p) (traits pointillés).

contrainte pariétale hémodynamique (CPH) sont abordées. Nous présentons en Figure 7.9 les variations spatiales de la CPH sur plusieurs générations artérielles dans les cas EG et EPL. Étant donné que les deux modèles d'endommagements présentent des dynamiques lésionnaires différentes, il n'existe aucune génération artérielle ayant en commun le même instant de remodelage dans les cas EG et EPL. Or, souhaitant comparer les CPHs aux mêmes instants dans les deux cas, nous présentons en Figure 7.9 les générations hémodynamiques ayant des instants de remodelages proches. Ces instants, notés t_{k_G,k_P} avec k_G et k_P respectivement les indices des cas EG et EPL, des générations sont respectivement $t_{-1,-1} = 0$, $t_{6,6} = 10.0\,\text{j}$, $t_{17,18} = 14.8\,\text{j}$, $t_{28,32} = 20.3\,\text{j}$, $t_{36,41} = 24.9\,\text{j}$, $t_{48,55} = 30.0\,\text{j}$, $t_{57,69} = 35.2\,\text{j}$ et $t_{63,83} = 39.9\,\text{j}$.

Comme déjà comparé en $z/R_0 = 20$ (voir Figure 7.7), au temps court dans la zone fortement blessée, la CPH du cas EG est supérieure à celle du cas EPL. Rapidement, à partir de $t = 20$ jours, les maximums des CPHs dans les deux cas se déplacent en aval de la blessure initiale et une zone de faible CPH ($\tau_p/\tau_p^{\text{ph}} < 1$) apparaît en aval des maximums. La forme de l'endommagement initiale conditionne au temps court la forme prise par la lésion. Dans le cas gaussien, celle-ci forme un pic assez intense jusqu'à $t = 20$ jours (voir Figure 7.6) et nous retrouvons cette forme dans la variation spatiale de la CPH pour $t = 10, 14.8, 20$ jours avec une zone de contrainte plus faible en aval. En revanche, après 20 jours, les localisations les faibles CPHs exercées en aval de l'endommagement initiale sont corrélées, avec un effet de retard, avec les zones de croissances tissulaires responsables du déplacement macroscopique lésionnaire (voir Figure 7.6). Après 20 jours, la distribution des CPHs pilotent la dynamique lésionnaire d'après cette étude macroscopique. L'autre résultat important à tirer de cette figure est que le déplacement du maximum de CPH, ainsi que sa valeur, est exacerbée dans le cas EPL par rapport au cas EG. Cette remarque s'applique également aux minimums de CPH qui sont plus faibles en endommagement porte-lisse.

Afin de quantifier le déplacement et les valeurs des extremums de CPH durant les deux types de blessure, nous suivons respectivement les trajectoires du maximum et du minimum de CPH à chaque génération artérielle dans les cas EG et EPL, notées $\tau_p^{\max}(t,z), \tau_p^{\min}(t,z)$, en Figure 7.10 **(a)** et **(b)**.

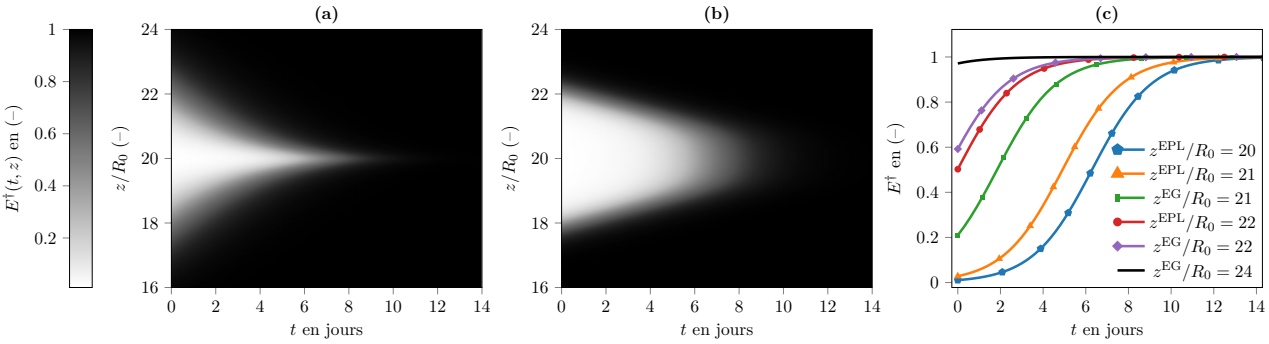


FIG. 7.11 : Pseudo-couleurs de l'évolution des cellules endothéliales normalisées par les valeurs maximales des compartiments, $E^\dagger(t,z) = E(t,z)/E_{\max}(z)$, au cours des 14 premiers jours pour l'EG **(a)** et l'EPL **(b)**. L'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps et la direction longitudinale normalisée z/R_0. **(c)** Évolutions de $E^\dagger(t)$ en plusieurs positions longitudinales caractéristiques.

Dans le cas EPL, le maximum de $\tau_p^{\max}(t,z)$ apparaît durant la phase de déplacement aval de la lésion, à $t = 47$ jours en $z/R_0 \sim 22.3$ alors qu'il est observé à $t = 23$ jours en $z/R_0 \sim 20.3$ dans le cas EG. Le minimum de $\tau_p^{\min}(t,z)$ intervient dans les cas EPL et EG respectivement à $t \sim 39$ jours en $z/R_0 = 22.2$ et à $t = 52.7$ jours en $z/R_0 = 22.5$. L'endommagement porte-lisse produit des valeurs de contrainte pariétale très faible $\tau_p^{\min}/\tau_p^{\mathrm{ph}} < 0.2$, par rapport au cas EG. De plus, d'après cette figure, aucune zone de recirculation, détectable lorsque $\tau_p^{\min} = 0$, n'est généré durant le développement des lésions. Pour quantifier le retard entre faible niveau de CPH et promotion de la croissance tissulaire prédite par le modèle, nous comparons l'instant et la localisation de la plus faible CPH dans le cas EPL ($t \sim 39$ jours en $z/R_0 = 22.2$) avec l'instant et la localisation du rayon luminal maximal ($t = 54.1$ jours en $z = 22.5R_0$). Nous constatons un décalage en temps d'environ 15 jours entre ces deux événements alors que spatialement ces deux extremums coïncident.

7.3.2 Évolutions spatio-temporelles microscopiques des espèces vasculaires

7.3.2.1 Régénérations de l'endothélium

Premièrement, nous analysons le processus de réendothélisation suivant les deux cas considérés. Les Figures 7.11 **(a)** et **(b)** montrent les évolutions spatio-temporelles de la population de cellules endothéliale (CEs) via la variable $E^\dagger(t,z) = E(t,z)/E_{\max}(z)$, le nombre de CEs $E(t,z)$ normalisé par les valeurs maximales des compartiments $E_{\max}(z)$. Les CEs suivent une dynamique logistique non-couplée avec les autres variables du modèle (voir Chapitre 5). La Figure 7.11 présente donc différentes dynamiques logistiques propres à chaque compartiment, où la seule différence entre les dynamiques réside dans la condition initiale appliquée $E^\dagger(t_0,z)$. Nous traçons en Figure 7.11 **(c)** la dynamique de régénération des CEs en quatre positions longitudinales respectivement $z/R_0 = 20, 21, 22$ et 24. La principale différence entre les cas EG et EPL concerne la longueur de la zone sévèrement endommagée ($E^\dagger(t_0, z \in [z_{\mathrm{l}}, z_{\mathrm{u}}]) < 0.5$ ou $d(t_0, z \in [z_{\mathrm{l}}, z_{\mathrm{u}}]) > 0.5$), selon nos conditions initiales de blessure définies en section 7.2. Selon le niveau de blessure initial, la réendothélisation complète est obtenue entre quelques heures (où $d_0 < 0.1$) et 14 jours (où $d_0 = 0.99$) (voir Figure 7.11 **(c)**). La régénération endothéliale dans les zones où $d_0 > 0.5$ étant plus longue à cause de la dynamique logistique, nous observons dans l'EPL qu'une grande partie de la zone initialement lésée l'est toujours à $t = 6$ jours par rapport au cas EG, où une fine bande centrée sur $z/R_0 = 20$ reste encore significativement blessée

($E^{\dagger} < 0.5$ à 6 jours).

Nous évaluons les conséquences de ces deux types de blessures sur les dynamiques des espèces vasculaires ci-après.

7.3.2.2 Les propriétés fonctionnelles des CMLs

Deuxièmement, nous discutons des évolutions spatio-temporelles des propriétés fonctionnelles (PFs) des CMLs liées à la biodisponibilité des facteurs de croissance et à la contrainte pariétale (voir section 5.2.4). La Figure 7.12 présente dans chaque ligne, l'évolution spatio-temporelle d'une propriété fonctionnelle pour les cas EG et EPL ainsi que les évolutions temporelles de celles-ci à plusieurs positions longitudinales de l'artère. Dans chaque graphique en pseudo-couleur, afin de visualiser précisément les localisations des événements importants dans l'évolution des PFs, nous traçons un contour en pointillé où les PFs s'annulent. Ces contours mettent en évidence les zones de transition entre activation-désactivation ou les zones de changement de signe d'une propriété.

La première ligne de la Figure 7.12 présente l'évolution spatio-temporelle de la dédifférenciation intimale $c_{\mathrm{i}}(t,z)$ des CMLCs en CMLSs pour le cas EG **(a)** et EPL **(b)**. L'évolution de c_{i} au cours du temps et de la position artérielle longitudinale est globalement la même pour les deux endommagements avec une activation au centre de la zone endommagée dès le début de la simulation et une désactivation autour du jour 22 dans cette même région. Dans les régions en aval des endommagements initiaux, et dans une moindre mesure en amont, les c_{i} continuent d'être exprimés (voir le contour de $c_{\mathrm{i}} = 0$ en pointillé en Figure 7.12 **(a)** et **(b)**) avec même une augmentation de son intensité. Dans les zones endommagées, l'intervalle de temps où c_{i} est activé (utilisation de MMF) et les intensités de cette activation sont les mêmes pour les cas 2D axisymétriques et le cas 1D entre 0 et 30 jours (voir Figure 7.12 **(c)**). Les deux différences entre EG et EPL se voient au niveau :

- de la longueur de l'artère soumise à cette propriété fonctionnelle, plus importante dans le cas EPL en raison d'une blessure focale (voir Figure 7.4) ;
- de l'intensité de la dédifférenciation en aval des zones endommagées. L'expression de la dédifférenciation est plus marquée dans le cas EPL que dans le cas EG comme le montre la Figure 7.12 **(c)**.

La deuxième ligne de la Figure 7.12 présente pour l'EG **(d)** et l'EPL **(e)** le taux de migration au sein de la couche intima $m_{\mathrm{i}}(t,z)$. Au centre de l'endommagement, l'intensité de la migration et la durée de migration sont équivalentes pour les deux types de blessures. La longueur de l'artère sujette à la migration est logiquement plus grande sur le cas EPL, en raison de la nature de la dénudation focale du cas EPL (voir Figure 7.4). Contrairement à $c_{\mathrm{i}}(t,z)$, la migration n'est pas déclenchée en dehors des zones d'endommagements initiaux, que ce soit en aval ou en amont, dans les deux simulations 2D axisymétriques (voir Figure 7.12 **(d)** et **(e)**). Cette non-activation en dehors des zones endommagées est principalement due au choix de la valeur seuil de migration $\mathrm{t_m} = 1.8$, supérieure à la valeur seuil de dédifférenciation $\mathrm{t_c} = 1.1$. La Figure 7.12 **(f)** compare au centre des zones endommagées ($z/R_0 = 20$) les taux de migration dans le cas 1D, EG et EPL. À cette position, tous les cas sont équivalents en intensité et en durée d'expression de la propriété fonctionnelle, avec une migration commençant au jour 3.5 et finissant autour du jour 17. La seule légère différence concerne l'instant de fin de migration qui apparaît avant dans les simulations 2D axisymétriques.

La dernière ligne de la Figure 7.12 se concentre sur le taux de régénération des CMLSs — *i.e.* le taux de prolifération moins le taux apoptose ($r_{\mathrm{i}} = p_{\mathrm{i}} - a_{\mathrm{i}}$) — pour le cas EG en **(g)**, EPL en **(h)** et une comparaison 1D, EG et EPL aux positions $z/R_0 = 20, 22$ en **(i)**. Comme pour les processus

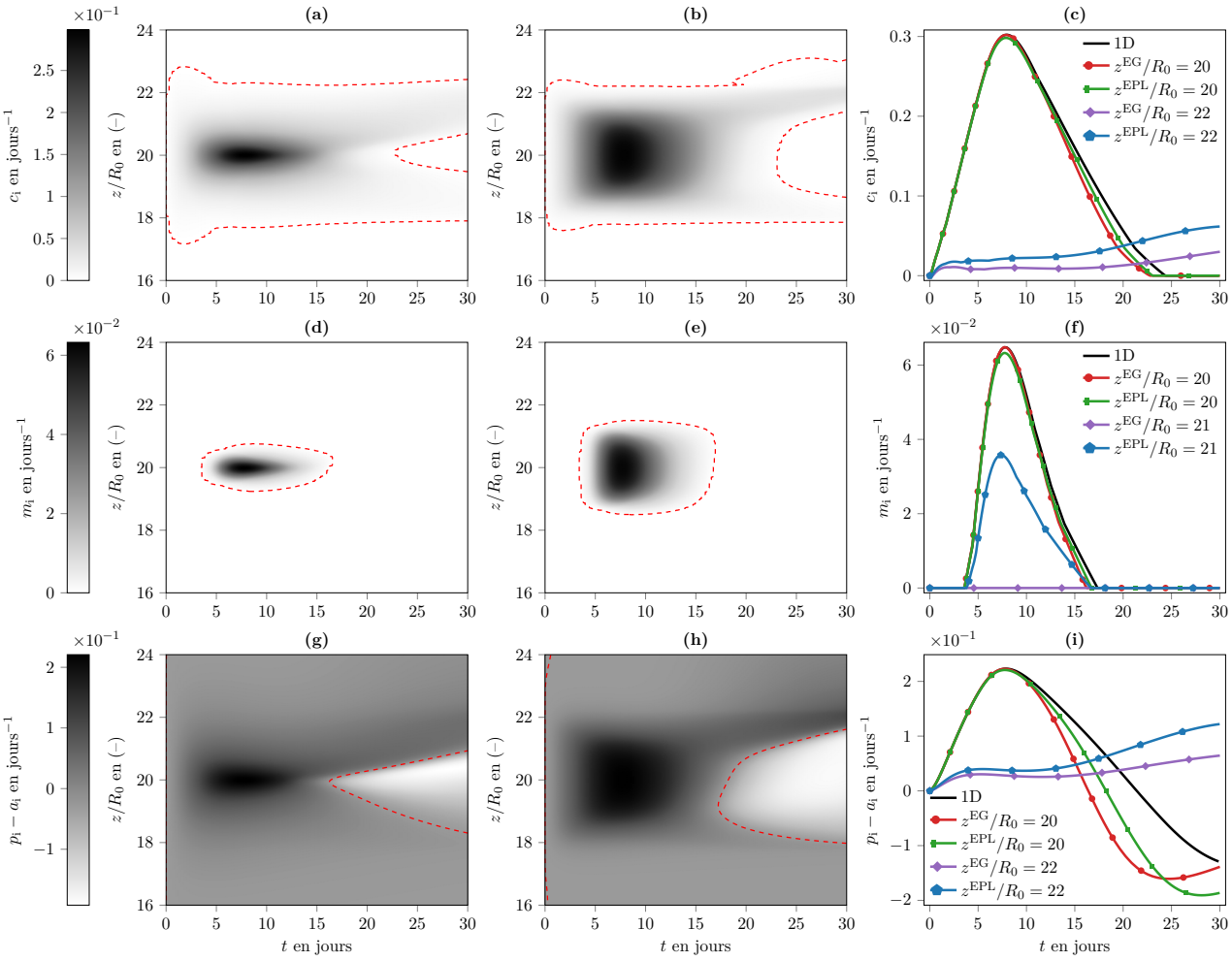


FIG. 7.12 : Évolutions des propriétés fonctionnelles (PFs) des CMLs dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 30 jours. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle d'une propriété fonctionnelle en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Première ligne : taux de dédifférenciation intimale des CMLCs en pseudo-couleurs $c_i(t, z)$ dans le cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $c_i(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(c)**. Deuxième ligne : taux de migration intimale des CMLs en pseudo-couleurs $m_i(t, z)$ dans la cas EG **(d)**, dans le cas EPL **(e)** et évolution temporelle de $m_i(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(f)**. Troisième ligne : taux de régénération intimal des CMLSs en pseudo-couleurs $r_i(t, z)$ dans la cas EG **(g)**, dans le cas EPL **(h)** et évolution temporelle de $r_i(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(i)**.

de migration et de dédifférenciation, la principale différence entre les cas EG et EPL concerne la longueur de l'artère sujette à une forte hyperplasie cellulaire, *i.e.* la zone où $r_\mathrm{i} > 0.1$. Le contour $r_\mathrm{i} = 0$ met en évidence d'après environ 15 jours, la zone prône à l'hyperplasie se déplace en aval de l'endommagement initial. Ce déplacement est plus marqué dans le cas EPL avec $r_\mathrm{i} > 0.1$ après 25 jours (voir Figure 7.12 **(h)** et **(i)**). À 30 jours, la quasi-intégralité de la zone initialement dénudée ($z/R_0 \in [19, 21]$) exprime des taux de régénération des CMLSs négatifs. Seules les zones avales ont des taux de régénérations positifs.

Comme en configuration 1D, pendant les deux premières semaines, le déséquilibre entre la prolifération et l'apoptose conduit à l'apparition des lésions dans les zones blessées (voir Figure 7.6). En $z/R_0 = 20$, les instants de changement de signe de r_i ont lieu dans le cas EG à $t = 16$ jours et dans le cas EPL à $t = 18$ jours. Les deux instants apparaissent avant celui du cas 1D à $t = 21$ jours. En Figure 7.12 **(i)**, nous présentons l'évolution de r_i dans une région en aval des endommagements initiaux en $z/R_0 = 22$. Cette région n'est pas initialement blessée significativement, *i.e.* $d_0 \leq 0.5$, (voir Figure 7.4 **(c)**), mais nous observons une augmentation au cours du temps de la propriété fonctionnelle r_i dans les cas EG et EPL, plus marquée pour cette dernière. Cette augmentation du taux de régénération des CMLSs est à l'origine du développement lésionnaire observé en aval de la blessure initiale, visible en Figure 7.6, et elle est due aux faibles CPHs exercées dans cette zone sur cet intervalle de temps (voir Figures 7.9 et 7.10 pour $t \in [10, 30]$ jours).

7.3.2.3 Dynamique des populations de CMLSs

Enfin, nous présentons en Figure 7.13 les dynamiques des CMLSs prédites par le modèle au sein des couches intimale et médiale entre 0 et 100 jours pour les deux cas considérés. Ces dynamiques présentées dans cette section découlent directement des évolutions spatio-temporelles de leurs propriétés fonctionnelles décrites ci-dessus.

La première ligne de la Figure 7.13 montre la dynamique des CMLSs intimaux par le tracé en pseudo-couleur de $S_\mathrm{i}^\dagger(t, z)$, le nombre de CMLSs $S_\mathrm{i}(t, z)$ divisé par le nombre physiologique de CMLSs des compartiments $S_\mathrm{i}^\mathrm{ph}(z)$. Les deux endommagements initiaux déclenchent une hyperplasie au centre des zones endommagées à court terme ($t < 15$ jours). Rapidement, les lésions se résorbent dans la région centrale comme visible en Figure 7.13 **(c)**. Ces deux phases de rétrécissement et d'élargissement, déjà observées dans le cas 1D, sont pilotées par la dynamique des propriétés fonctionnelles des espèces, elle-même pilotée par la dynamique des facteurs de croissance et la dynamique de la contrainte pariétale (la biochimie est illustrée en Figure I.1 pour référence). Une hyperplasie intimale importante dans les régions en aval des blessures initiales ($z/R_0 > 20$) n'est observée, ni dans le cas EG, ni dans le cas EPL alors que les taux de régénération $r_\mathrm{i}^\mathrm{EG,EPL} > 0$ et les taux de dédifférenciation $c_\mathrm{i}^\mathrm{EG,EPL} > 0$ sont propices à la définition de zones favorisant la pathologie. Ce manque d'HI significatif dans ces régions est dû l'absence de migration des cellules de la média vers l'intima vue en Figure 7.12 **(d,e,f)**. Une autre conséquence de l'absence d'expression de la migration cellulaire est la prédiction de l'hyperplasie médiale dans les zones en aval dont nous discutons maintenant.

La deuxième ligne de la Figure 7.13 présente les populations de CMLSs médiaux adimensionnées $S_\mathrm{m}^\dagger(t, z)$. Dans les cas EG et EPL, nous observons une dynamique spatio-temporelle d'une hyperplasie se développant dans les zones endommagées au temps court ($t < 15$ jours). Ensuite, celle-ci se déplace principalement et de façon soutenue vers l'aval des zones blessées initialement, pour les deux types d'endommagements.

Comme décrit au chapitre 6, à court terme, la lésion est provoquée par la dénudation de l'en-

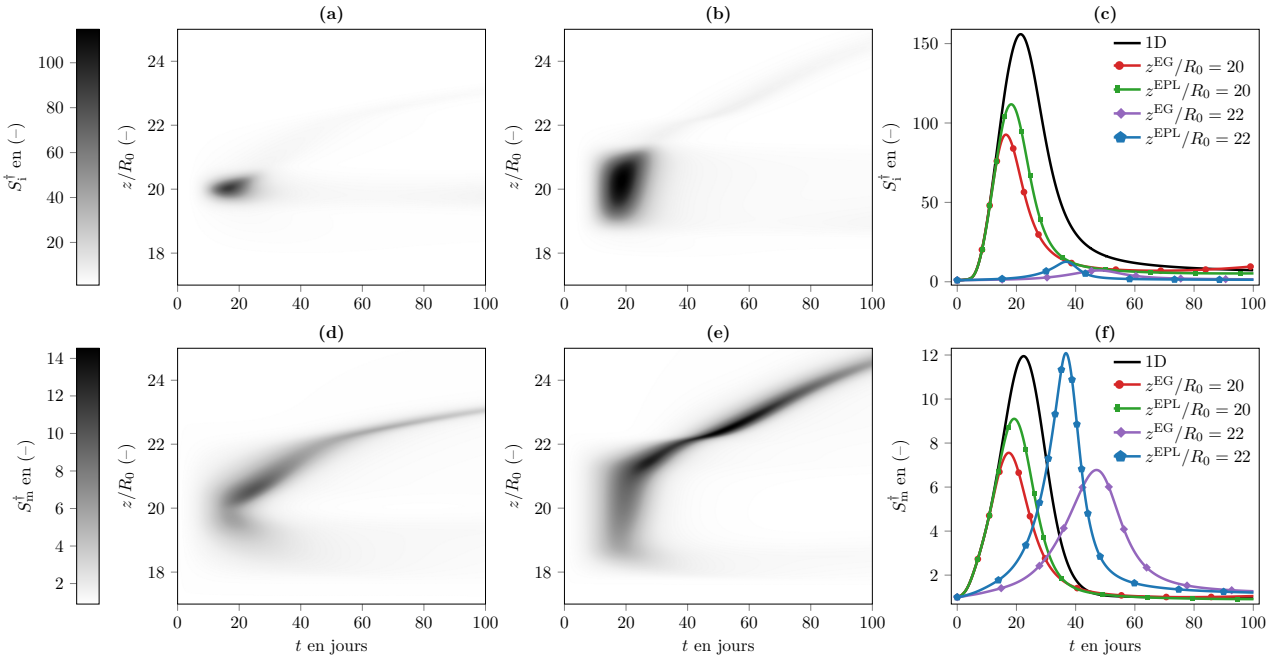


FIG. 7.13 : Évolutions des populations de CMLSs normalisées dans l'intima et la média $S^\dagger_{i,m}$, dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 100 jours. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle d'une propriété fonctionnelle en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Première ligne : CMLSs intimales en pseudo-couleurs $S^\dagger_i(t,z)$ dans le cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $S^\dagger_i(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(c)**. Deuxième ligne : CMLSs médiales en pseudo-couleurs $S^\dagger_m(t,z)$ dans le cas EG **(d)**, dans le cas EPL **(e)** et évolution temporelle de $S^\dagger_m(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique en **(f)**.

dothélium qui active les propriétés fonctionnelles des CMLs pro-croissance. Les phases d'hyperplasie intimale et médiale prédites dans les zones lésées sont plus courtes et plus faibles que celles du cas 1D (Figure 7.13 **(c)** et **(f)** en $z/R_0 = 20$). Comme le montre la Figure 7.12 **(i)** du taux de régénération intimale, ces courtes phases d'hyperplasies sont provoquées par des intervalles de temps sujets à la prolifération cellulaire plus courts ($r_{\mathrm{i,m}} > 0$). Dans le cas EPL, il est important de souligner que l'intensité de l'hyperplasie médiale est maximale dans les régions en aval où les endommagements endothéliaux initiaux étaient négligeables (voir Figure 7.11). Ainsi, on trouve les maximums de CMLs médiaux : pour EG $S_{\mathrm{m}}^{\dagger,\max} = 10.89$ à $t = 24.57$ jours en $z/R_0 = 20.59$ et pour EPL $S_{\mathrm{m}}^{\dagger,\max} = 14.54$ à $t = 52.28$ jours en $z/R_0 = 22.46$.

Les phases de rétrécissement luminales en aval des endommagements initiaux discutés en section 7.3.1, pour EPL en $z^{\mathrm{EPL}}/R_0 \in [22, 22.6]$ et pour EG en $z^{\mathrm{EG}}/R_0 \in [22.2, 22.4]$ (voir Figure 7.5), sont les conséquences des évolutions spatio-temporelle des CMLSs présentées dans cette partie. L'augmentation de r_{i} et l'activation de c_{i} dans les régions en aval des endommagements initiaux sont dues à la distribution de CPH qui a, du fait du développement des lésions dans la zone endommagée, des valeurs inférieures à celles physiologiques, *i.e.* $\tau_p/\tau_p^{\mathrm{ph}} < 1$ (voir Figure 7.9 et 7.10). Ces stimuli favorisent significativement la croissance des tissus prédites par le modèle. Dans ce type de zones d'écoulement, il est prouvé que la production de facteurs de croissance par les CEs et la perméabilité aux molécules plasmiques sont perturbées, ce qui est appelé dysfonction endothéliale dans la littérature (voir synthèse en section 3.2.3.1). Notre modèle réussi à reproduire, au moins qualitativement, les caractéristiques de ces zones sujettes à la croissance tissulaire, avec $r_{\mathrm{i}} > 0$ et $c_{\mathrm{i}} > 0$, dans l'intima des deux cas 2D axisymétrique (voir Figure 7.12) et dans la média (données non présentées). La seule propriété fonctionnelle des CMLs non-exprimée dans les régions avales est la migration. Au chapitre 5, nous avions choisi une valeur seuil pour la migration de $\mathrm{t}_m = 1,8$ pour correspondre aux découvertes expérimentales sur la migration cellulaire commençant autour de $t \in [2, 4]$ jours. Cette valeur élevée de seuil provoque l'absence de migration et le développement d'une hyperplasie médiale dans les zones avales. En section 7.4, nous évaluons l'influence de la diminution de ce paramètre dans les développements lésionnaires des cas EG et EPL.

En comparant les prédictions du modèle d'HI suivant les deux types d'endommagement, nous observons une croissance tissulaire fortement modulée par la morphologie de la sténose. En effet, nous notons qu'en présence d'une sténose ayant une morphologique lisse/diffuse, comme celle induite par l'EG à $t = 20$ jours (voir Figure 7.6 **(c)**), la réponse hyperplasique du modèle de croissance tissulaire en aval de cette sténose est moindre que celle produite par la désendothélisation initiale. Au contraire, pour une sténose ayant une morphologique raide/focale, comme celle induite par l'EPL à $t = 20$ jours (voir Figure 7.6 **(d)**), la réponse hyperplasique du modèle de croissance tissulaire en aval de cette sténose est d'une intensité similaire que celle induite par la désendothélisation.

Le lecteur est orienté en complément vers l'Annexe I, où les variations spatio-temporelles des facteurs de croissance ainsi que des fractions volumiques des CMLVs et de la MEC sont présentées. L'évolution pathologique, jusqu'à une année post-blessure, est présentée en Figure I.3 en termes de fractions volumiques des CMLVs et de MEC. La Figure I.3 compare également l'évolution lésionnaire intimale au temps long prédite en configuration 2D axisymétrique et en configuration 1D. La composition à un an de la lésion, dans le cas d'un EPL, en termes de fraction volumique intimale est de 20.4% de MEC et 72.7% de CMLVs (voir Figure I.3 **(f)**). Ces valeurs sont consistantes quantitativement avec les données issues de la littérature [179, 43, 126]. Contrairement au cas 1D (voir Figure 6.6), ces valeurs ne sont pas quasiment atteintes après deux mois dans les deux types de blessures considérées (voir Figure I.3 **(e,f)**).

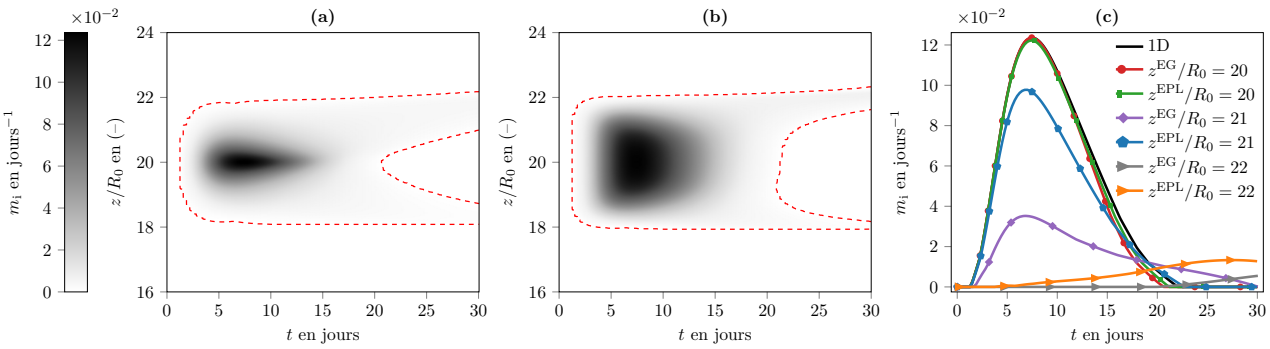


FIG. 7.14 : Évolutions du taux de migration des CMLs dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 30 jours en considérant un seuil de migration $t_m = 1.2$. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle de $m_i(t)$ en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Taux de migration intimale des CMLs en pseudo-couleurs $m_i(t, z)$ dans la cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $m_i(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique **(c)**.

7.4 Étude de sensibilité du paramètre de seuil à la migration

Dans cette section, nous analysons l'influence d'une valeur inférieure du paramètre de seuil à la migration sur l'activation de la propriété fonctionnelle de migration des CMLVs et sur l'hyperplasie intimale qui en résulte. Dans la section précédente, nous avons observé une très faible hyperplasie intimale (voir Figure 7.13) avec les deux modèles d'endommagements (EG et EPL) se développant en aval de la blessure lorsque le seuil de migration été fixé à $t_m = 1.8$. Nous présentons ici, dans les mêmes conditions d'endommagements et de simulations numériques, les résultats de notre modèle d'HI, mais avec une valeur de seuil migratoire de $t_m = 1.2$.

Nous présentons en Figure 7.14 les évolutions spatio-temporelles du taux de migration $m_i(t, z)$ avec les deux modèles de blessure. Grâce aux contours délimitant les zones d'activations du taux de migration en Figure 7.14 **(a,b)**, nous observons une activation de la migration dans les zones en aval (en $z/R_0 > 20$ pour $t > 20$ jours) et en amont (en $z/R_0 < 20$ pour $t > 20$ jours) de la blessure pour les deux cas considérés. Avec $t_m = 1.8$, ces zones n'exprimaient pas la propriété fonctionnelle (voir Figure 7.12).

Avec $t_m = 1.2$, il est à noter que la zone où $m_i(t, z) > 0$ est plus grande en aval qu'en amont de l'endommagement initial, et ceux pour les deux types de blessures. Au niveau des zones aval et amont, les différences observées sur l'activation de $m_i(t, z)$ entre les deux endommagements s'expriment en termes d'intensité et de taille des zones pour $t \in [20, 30]$ jours. Le cas EG présente des zones d'activation plus large que dans le cas EPL, mais celles-ci sont moins intenses.

La zone de migration se déplace vers l'aval ($z/R_0 \geq 22$) au cours du temps pour les deux blessures. Jusqu'à 30 jours, ce déplacement est légèrement visible en Figure 7.14 mais, sur une échelle de temps plus longue, ce déplacement de la zone où $m_i(t, z) > 0$ suit le déplacement de la lésion vers l'aval (voir les Figures I.3 et I.2). En effet, il y a concordance ente les zones où $\varphi_i^{\text{CMLVs}} > 0.5$ (voir Figure I.3) et les zones où la migration est activée (voir Figure I.2). Il est à noter que dans le cas EPL avec $t_m = 1.2$, la migration s'exprime toujours après 300 jours, dans la zone $z/R_0 > 25$ (voir Figure I.2 **(a)**).

La diminution du seuil de migration t_m à un triple effet sur m_i :

- Premièrement, il induit une migration plus importante au centre ($z/R_0 = 20$) dans les deux

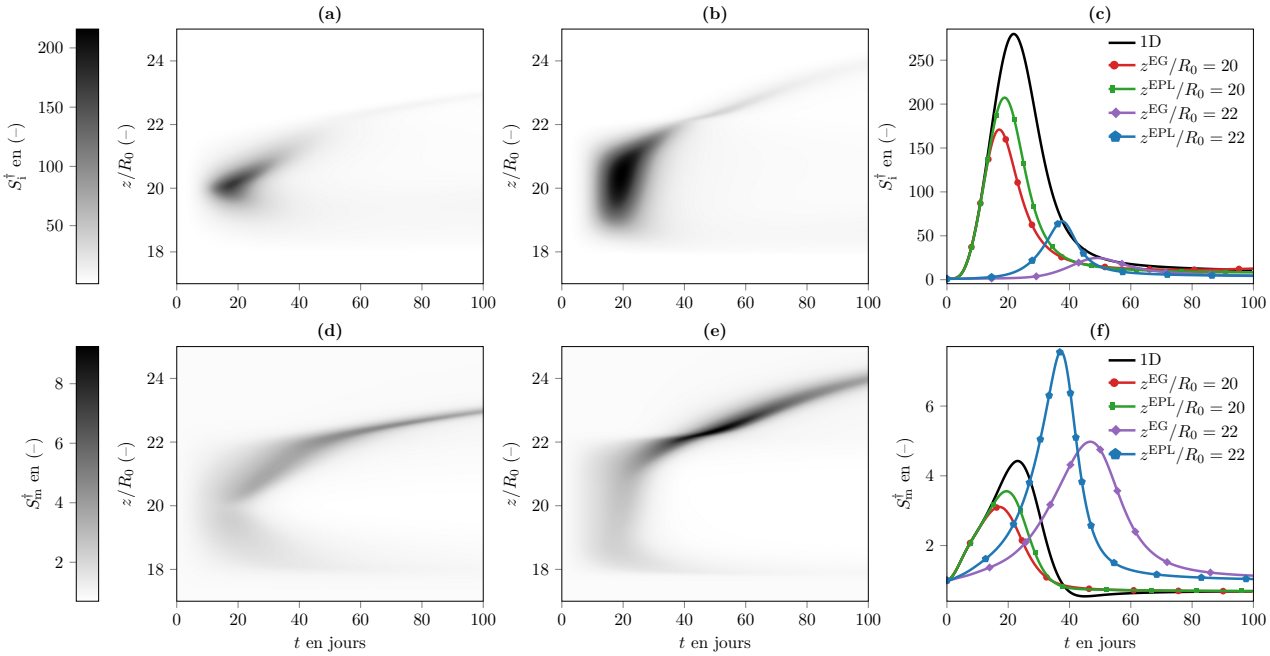


FIG. 7.15 : Évolutions des populations de CMLSs dans l'intima et la média $S^\dagger_{i,m}$, dans les cas EG, EPL et 1D entre 0 et 100 jours en considérant un seuil de migration $t_m = 1.2$. Deux types de graphiques sont proposés : pseudo-couleurs où l'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 ; évolution temporelle de $S^\dagger_{i,m}(t)$ en plusieurs positions longitudinales caractéristiques. Première ligne : CMLSs intimales normalisées en pseudo-couleurs $S^\dagger_i(t,z)$ dans le cas EG **(a)**, dans le cas EPL **(b)** et évolution temporelle de $S^\dagger_i(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique **(c)**. Deuxième ligne : CMLSs médiales normalisées en pseudo-couleurs $S^\dagger_m(t,z)$ dans le cas EG **(d)**, dans le cas EPL **(e)** et évolution temporelle de $S^\dagger_m(t)$ à plusieurs positions caractéristiques en 1D et 2D axisymétrique **(f)**.

cas, avec un doublement de la valeur maximale du taux de migration (voir Figure 7.12 **(f)** et 7.12 **(c)**) ;

- Deuxièmement, la diminution de t_m provoque une activation de la migration sur une plus large portion de l'artère, mais aussi une activation intervenant plus tôt dans la physiopathologie simulée de l'HI. En effet, avec $t_m = 1.2$, la migration débute à 1.6 jours en $z/R_0 = 20$ (voir Figure 7.14 **(c)**), alors qu'avec $t_m = 1.8$, la migration débute à 3.5 jours en $z/R_0 = 20$ (voir Figure 7.12 **(f)**) ;
- Enfin, l'objectif premier qui nous a poussé à expérimenter cette diminution de t_m est atteint, *i.e.* la propriété fonctionnelle de migration est exprimée en aval et en amont de la zone initialement fortement endommagée. L'intensité du taux de migration en aval est moindre qu'en zone centrale, avec un facteur 6 entre la valeur maximale du taux de migration en $z/R_0 = 20$ et en $z/R_0 = 22$ (voir Figure 7.14 **(c)**).

Les implications de la diminution de t_m en termes de populations de CMLSs sont maintenant abordées. En gardant la même structure qu'en Figure 7.13, nous présentons les évolutions spatio-temporelles des populations de CMLSs normalisées dans l'intima et dans la média $S^\dagger_{i,m}(t,z)$ pour les deux types d'endommagements avec $t_m = 1.2$. Ces résultats sont condensés en Figure 7.15.

La première ligne de la Figure 7.15 présente la dynamique de $S^\dagger_i(t,z)$. Nous notons l'influence directe de la diminution de $t_m = 1.2$ sur l'hyperplasie intimale maximale ayant lieu au centre de la zone

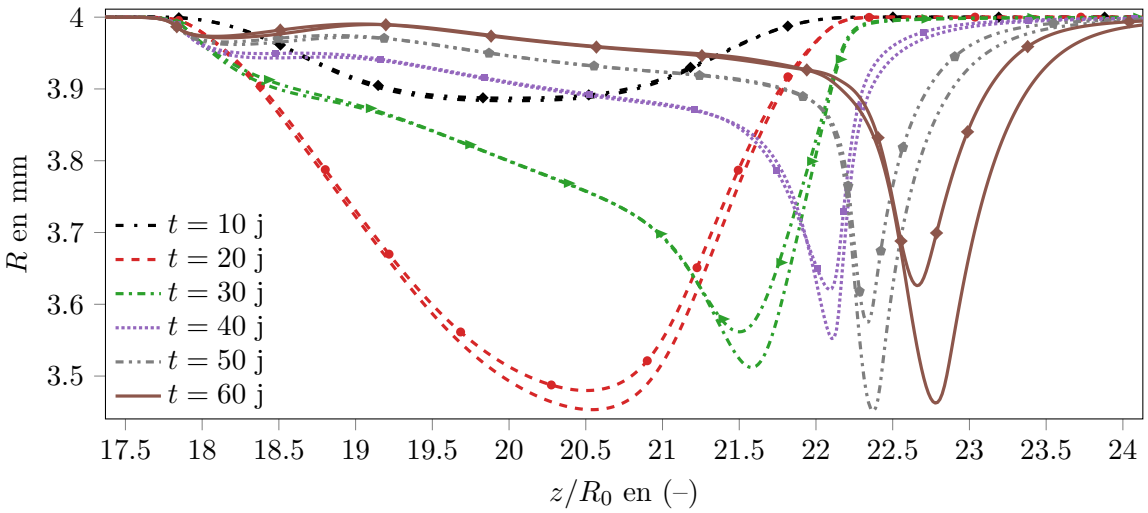


FIG. 7.16 : Variations spatiales du rayon luminal à plusieurs instants dans le cas endommagement porte-lisse pour $t_m = 1.2$ (avec symboles) et $t_m = 1.8$ (sans symboles).

endommagée. Celle-ci est quasiment deux fois plus importante que dans le cas où $t_m = 1.8$. En effet, en endommagement porte-lisse avec $t_m = 1.2$, nous obtenons un maximum de $S_i^\dagger(t = 19.7\text{j}, z/R_0 = 20.5) = 215.6$, alors qu'avec $t_m = 1.8$ le modèle prédit $S_i^\dagger(18.7\text{j}, z/R_0 = 20.3) = 114.9$.

Dans la zone aval en $z/R_0 = 22$ et pour l'EPL, l'activation de la migration induit une hyperplasie intimale 5.5 fois plus importante que dans les simulations sans migration cellulaire. En effet, comme le montre la Figure 7.15 **(c)**, la population maximale de CMLSs dans l'intima est de $S_i^{\dagger,\max} = 66$ à $t = 37$ jours avec $t_m = 1.2$. Avec la valeur $t_m = 1.8$, le maximum est de $S_i^{\dagger,\max} = 12.6$ à $t = 37$ jours (voir Figure 7.13 **(c)**). Dans le cas $t_m = 1.2$, même si l'hyperplasie intimale est présente en aval de la blessure initiale, celle-ci est bien moins intense que dans la zone centrale pour les deux types de blessures.

La deuxième ligne de la Figure 7.15 présente les dynamiques des $S_m^\dagger(t, z)$. Les hyperplasies centrales, dans les deux cas d'endommagements, sont fortement réduites par rapport aux cas avec $t_m = 1.8$. La même observation est valable avec les zones avales. En $z/R_0 = 22$ en EPL avec $t_m = 1.2$, le maximum de $S_m^\dagger$ intervient à $t = 40$ jours avec $S_m^{\dagger,\max} = 7$. Cette valeur est à comparer avec le maximum au même instant pour $t_m = 1.8$: $S_m^{\dagger,\max} = 12$ (voir Figure 7.13 **(f)**).

Pour les cas EG et EPL avec $t_m = 1.2$, les hyperplasies médiales sont plus fortes en aval que dans la zone initialement endommagée (voir Figure 7.15 **(f)**), tandis qu'avec $t_m = 1.8$, les croissances cellulaires avales étaient de même intensité ou inférieure à la croissance centrale (voir 7.13 **(f)**).

La modification du paramètre de seuil migratoire t_m influence les dynamiques des populations de CMLSs au niveau de leurs intensités d'hyperplasies. Cependant, l'évolution spatio-temporelle générale de $S_{i,m}^\dagger(t, z)$ reste la même :

- au temps court, nous observons un développement lésionnaire dans la zone de la blessure initiale ;
- à partir de 20 jours, la lésion centrale se déplace en aval à cause d'hyperplasies intimales et médiales modulables en fonction de la valeur du seuil de migration t_m.

Finalement, nous évaluons l'influence du paramètre t_m macroscopiquement sur la morphologie de la lésion au cours du temps. La Figure 7.16 présente plusieurs instantanés de la variation longitudinale du rayon luminal $R(z)$ en endommagement porte-lisse (EPL) pour les valeurs $t_m = 1.2, 1.8$. Macroscopiquement, la variation de ce paramètre a une importance négligeable au temps cours sur le

développement de la lésion dans la zone centrale. En revanche, dès l'instant où la lésion se déplace vers l'aval, nous observons une réduction de la gravité de la sténose lorsque le paramètre t_m diminue, *e.g.* à l'instant $t = 60$ jours $R^{\min}_{\mathrm{t}_m=1.8} = 0.95 \times R^{\min}_{\mathrm{t}_m=1.2}$.

À première vue, cette modification des zones d'activations de la migration a une influence contre-intuitive sur le développement lésionnaire aval. En effet, lorsque la migration est activée en aval, la lésion est finalement moins sévère alors que cette propriété fonctionnelle favorise l'hyperplasie intimale. Bien que contre-intuitif, la diminution de la sévérité de la lésion en aval lorsque $\mathrm{t}_m = 1.2$ s'explique par la forte diminution de l'hyperplasie médiale avale. En effet, même si cette diminution s'accompagne d'une augmentation de l'hyperplasie intimale, il n'en reste pas moins que les CMLSs sont majoritairement à l'état physiologique dans la média. Ainsi, une croissance médiale atténuée à un fort impact sur le rayon luminal car cette dernière est, en grande proportion, responsable de l'augmentation du volume (épaisseur) de la paroi. Étant donnée que nous présentons les résultats en variables normalisées par rapport aux conditions physiologiques initiales ($X^{\dagger}(t,z) = X(t,z)/X^{\mathrm{ph}}(z)$), nous discutons des dynamiques en relatif par rapport à l'état physiologique. Ainsi, une augmentation de l'hyperplasie intimale en zone avale s'accompagne d'une réduction de l'hyperplasie médiale, qui macroscopiquement se traduit par une diminution de la sévérité de la lésion en comparaison avec le cas où $\mathrm{t}_m = 1.8$.

Enfin, la lésion simulée avec $\mathrm{t}_m = 1.8$ se déplace plus vite vers l'aval que celle produite avec $\mathrm{t}_m = 1.2$. En effet, à l'instant $t = 60$ jours, les minimums de rayon luminaux sont localisés pour $\mathrm{t}_m = 1.2$ et $\mathrm{t}_m = 1.8$ respectivement en $z/R_0 = 22.66$ et $z/R_0 = 22.78$. La différence de vitesse de déplacement est d'autant plus visible après une année en Figure I.2, où les zones d'activations des propriétés fonctionnelles (zones lésionnaires) sont localisées pour $\mathrm{t}_m = 1.2$ et $\mathrm{t}_m = 1.8$ respectivement en $z/R_0 \sim 26$ et $z/R_0 \sim 28$.

La différence de vitesse de déplacement s'explique par les différences de sévérité et de raideurs des lésions avales. En effet, comme vu en section 7.3 les sténoses plus sévères et raides induisent des zones de promotrice de pathologie plus importantes. Ainsi, le cas $\mathrm{t}_m = 1.8$ produisant une lésion plus sévère, le mécanisme d'auto-entretien de la croissance tissulaire est exacerbé et la lésion se déplace finalement plus vite vers l'aval que dans le cas où $\mathrm{t}_m = 1.2$.

7.5 Conclusion

Dans ce chapitre, le modèle d'HI proposé en Chapitre 5 a été appliqué en configuration d'artère idéalisée 2D axisymétrique dans laquelle une hémodynamique stationnaire est considérée. Les évolutions spatiale et temporelle de la lésion initiale ont été simulés à partir de deux modèles d'endommagements de l'endothélium.

L'objectif principal de ce chapitre était d'évaluer les réponses du modèle de croissance tissulaire dans deux zones de l'écoulement d'intérêt, *e.g.* les zones de faibles et de fortes contraintes pariétales. Dans un deuxième temps, nous souhaitions également apprécier l'influence du modèle de désendothélisation sur le développement pathologique prédit par le modèle d'HI dans cette configuration 2D axisymétrique. Enfin, cette approche visait également à comparer les prédictions du modèle dans sa configuration 2D axisymétrique avec celles de la configuration monodimensionnelle présentée au Chapitre 6.

En considérant deux modèles d'endommagement, nous avons pu évaluer l'influence de cette condition initiale sur les évolutions spatio-temporelles des lésions. Les deux endommagements initiaux, focal pour celui appelé porte-lisse (EPL), et diffus pour celui appelé gaussien (EG), induisent, dans la zone désendothélisée, des lésions de morphologiquement similaire. Dans ces zones, des lésions hyperplasiques de type focale ou diffuse se développent sur une période de 20 jours après la blessure initiale. Ensuite,

celles-ci se résorbent et les lésions deviennent de plus en plus fibreuses. Au-delà du 20$^{\text{ième}}$ jour, alors que la sténose est maximale dans la zone blessée, notre modèle d'HI prédit un nouveau développement hyperplasique en aval de la sténose en EPL et en EG. Cette croissance tissulaire est induite par des zones de faibles CPHs en aval de la sténose provoquée par la désendothélisation.

Un déplacement lésionnaire est prédit dans les deux endommagements à la suite de l'apparition des sténoses dans les zones initialement désendothélisées. La lésion se déplace vers l'aval de façon progressive avec une vitesse de déplacement influencée principalement par la morphologie de la sténose. Ce déplacement est auto-entretenue au cours du temps par, à la fois, les niveaux de contraintes pariétales élévés dans la zone de sténose maximale favorisant la décroissance tissulaire, et d'autre part, en aval de la sténose par les faibles contraintes pariétales favorisant la croissance tissulaire.

Macroscopiquement, la sensibilité du modèle aux zones de protection et de promotion de la pathologie est qualitativement consistante avec les résultats expérimentaux [276, 195]. Cependant, nous n'avons pas pu valider quantitativement les prédictions de notre modèle en termes de déplacement lésionnaire avale. En effet, à notre connaissance, il n'existe pas de données expérimentales sur l'évolution spatio-temporelle des lésions d'hyperplasie intimale que nous pourrions transposer sur les expériences *in silico* d'artères idéalisée subissant des désendothélisations proposées dans ce chapitre.

La modélisation des hypothèses biologiques et biochimiques venant de l'échelle cellulaire (voir Table 5.4) permet de retrouver des comportements macroscopiques observés expérimentalement avec des zones protectrices et promotrices de pathologie. D'après les simulations présentées dans ce chapitre, l'endommagement initial jouent un rôle central dans la genèse de l'hyperplasie intimale, tandis que la contrainte hémodynamique pariétale locale pilote l'évolution spatio-temporelle des lésions.

Nous constatons également que la morphologie de la sténose a une incidence sur la dynamique du modèle de croissance tissulaire : une morphologie de la sténose plus lisse/diffuse, comme celle induite par le modèle EG, entraîne une réponse hyperplasique moindre qu'une morphologie raide, induite par le modèle EPL.

En se basant sur les paramètres proposés pour le cas-test 1D au Chapitre 6, nous observons en configuration 2D axisymétrique que notre modèle simule une hyperplasie médiale et quasiment pas d'hyperplasie intimale en zone avale. Ce résultat provient de la non-activation de la migration des CMLs en aval de la lésion initiale. Dans ces zones, les autres PFs pro-croissance sont pourtant bien activées, *i.e.* dédifférenciation et taux de régénération positif. Dans le but de simuler le développement en aval d'une hyperplasie intimale, nous avons diminué la valeur du seuil de migration t_m en section 7.4. Avec $\mathrm{t}_m = 1.2$, le modèle d'HI prédit une lésion se déplaçant vers l'aval en exprimant une hyperplasie intimale. Nous avons constaté que la valeur de seuil migratoire t_m influence notablement l'évolution spatio-temporelle macroscopique de la lésion.

D'après nos comparaisons des cas 1D et 2D axisymétrique, les principaux résultats validant le modèle en 1D sont observés dans cette nouvelle configuration. Cependant, la dynamique prédite par le modèle en 2D axisymétrique au centre de la désendothélisation (en $z/R_0 = 20$) est légèrement différente de celle du cas 1D. Ces principaux résultats retrouvés en 2D axisymétrique en $z/R_0 = 20$ sont : une hyperplasie intimale au temps court provoquant une lésion majoritairement cellulaire et peu fibreuse ; une maturation au temps long induisant une lésion majoritairement fibreuse.

Dans le chapitre suivant, nous évaluons l'influence de l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée couplée au modèle de croissance tissulaire, en termes de prédiction du développement lésionnaire faisant suite à un endommagement gaussien de l'endothélium.

Chapitre 8

Influence d'une hémodynamique pulsée sur le modèle d'hyperplasie intimale

Table des matières

8.1 Hémodynamique pulsée et modèle d'hyperplasie intimale 173
8.2 Comparaison des lésions induites par des écoulements stationnaire et pulsé 175
8.2.1 Évolution spatio-temporelle macroscopique de la lésion 175
8.2.2 Impact d'une hémodynamique pulsée sur la dynamique des espèces vasculaires 183
8.3 Conclusion 183

Ce chapitre est dédié à la caractérisation de l'influence d'une hémodynamique pulsée sur notre modèle d'hyperplasie intimale (HI) qui était couplé jusqu'à présent avec une hémodynamique stationnaire. Dans l'étude originelle proposant le modèle d'HI sur lequel nous avons basé nos travaux, Donadoni et al. [68] couplent leur modèle de croissance tissulaire avec une hémodynamique pulsée. Ils considèrent la moyenne temporelle sur un cycle cardiaque de la contrainte pariétale hémodynamique (CPH) comme stimuli des biochimies compartimentales.

Nous testons cette hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) sur le cas présenté en section 7.4 d'une artère idéalisée axisymétrique souffrant d'un endommagement gaussien (EG) avec un seuil de migration $t_m = 1.2$. Tous les autres paramètres du modèle d'HI sont identiques à ceux proposés au Chapitre 5. Nous comparons les résultats du modèle d'HI en HEP avec les prédictions du modèle en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES).

En section 8.1, nous introduisons les méthodes utilisées pour simuler un écoulement pulsé et son couplage avec notre modèle de croissance tissulaire. En section 8.2, nous comparons macroscopiquement les différences entre une croissance tissulaire couplée avec un écoulement pulsé d'une croissance tissulaire couplée avec un écoulement stationnaire. Enfin en section 8.3, une conclusion de cette étude comparative est proposée.

8.1 Hémodynamique pulsée et modèle d'hyperplasie intimale

Dans ce chapitre, nous modélisons l'hémodynamique artérielle comme l'écoulement laminaire pulsé d'un fluide newtonien dans une conduite considérée comme rigide sur l'échelle de temps de l'hémodynamique (voir section 5.2.4). En partant de la méthodologie proposée en section 7.1, mais en considérant une HEP, la CPH dépend maintenant du temps $\boldsymbol{\tau}_p(t, z)$. Dans ce chapitre, nous conservons l'hypothèse de couplage faible suggérée par la séparation des échelles de temps de l'hémodynamique et de la

croissance tissulaire (voir section 5.2.4.3). Ainsi, nous supposons que le vecteur de contrainte pariétale moyenné sur un cycle cardiaque stimule notre modèle d'HI. Nous définissons ce vecteur comme

$$\overline{\boldsymbol{\tau}_p} = \frac{1}{T}\int_t^{t+T} \boldsymbol{\tau}_p(t,z)\mathrm{d}t\,, \tag{8.1.1}$$

avec T la période d'un cycle cardiaque et $\boldsymbol{\tau}_p(t,z)$ le vecteur instantané de contrainte pariétale. Comme en section 7.1.1, nous couplons la norme de la moyenne de la CPH, notée $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, avec les biochimies compartimentales.

Pour l'hémodynamique numérique dans le lumen de notre artère axisymétrique, dont une illustration de la géométrie initiale est proposée en Figure 7.1, nous simulons à présent un écoulement pulsé. Par rapport aux méthodes utilisées en écoulement stationnaire (voir section 7.1.1), nous modifions :

- La condition limite d'entrée pour la vitesse. En utilisant les données de débit volumique au repos au niveau de l'artère iliaque de Taylor et al. [254], nous imposons un profil de vitesse de Womersley (4.1.30) en entrée sur $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{in}}$ à nombre de Reynolds moyen $\mathrm{Re} = 315.37$ et nombre de Womersley $\mathrm{Wo} = 5.85$. Le débit volumique, le profil de vitesse à plusieurs instants du cycle cardiaque et la CPH instantanée sont visibles en Figure 4.3 ;

- La condition limite de sortie pour la pression. La simple imposition d'une pression nulle en $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{out}}$ est inadéquate en condition d'écoulement pulsé [266, 188]. Une condition de couplage entre pression et débit volumique appelée Windkessel à trois éléments est appliquée en sortie $\Gamma_{\mathrm{l}}^{\mathrm{out}}$. Cette condition limite est décrite en Annexe F ;

- L'algorithme de résolution des équations de Navier–Stokes. Nous utilisons le solveur PIMPLE à pas de temps adaptatif basé sur un nombre de Courant (4.2.19) maximal. Un diagramme explicatif de l'algorithme est visible en Figure 4.6.

  Pour chaque simulation d'écoulement pulsé, quatre cycles cardiaques sont simulés pour que l'écoulement soit temporellement développé. Afin d'optimiser le temps de résolution des multiples générations hémodynamiques qui seront calculées, nous utilisons une fonctionnalité d'`OpenFOAM` permettant d'avoir deux jeux de paramètres de résolution numérique. Ce double paramétrage permet : de résoudre "grossièrement" les trois premiers cycles développant temporellement la solution ; de résoudre plus finement le cycle cardiaque final d'intérêt. La valeur moyenne de la CPH (8.1.1) est calculée d'après la résolution du dernier cycle simulé. Tous les paramètres numériques utilisés pour ces résolutions d'écoulements pulsés sont reportés en Table 8.1.

  Enfin, la discrétisation de l'opérateur temporel des équations de Navier-Stokes (4.1.3) est réalisée avec un schéma de Crank–Nicolson (`CrankNicolson` avec un coefficient de décentrage de 0.9 [256]). Les discrétisations spatiales proposées en Table 7.2 sont une nouvelle fois appliquées dans ce chapitre.

Afin de limiter le temps de calcul de cette étude comparative, nous utilisons un maillage CFD plus grossier qu'au Chapitre 7 pour la simulation du modèle d'HI avec écoulement pulsé, mais aussi pour la simulation comparative du modèle d'HI avec écoulement stationnaire. Ainsi, les simulations réalisées et comparées dans ce chapitre auront la même résolution spatiale pour le maillage luminal, mais aussi pour le maillage pariétal. Les caractéristiques du maillage ainsi que les paramètres de résolution et de conditions limites sont visibles en Table 8.1.

Pour les comparaisons, le régime de l'écoulement stationnaire initial de l'artère est défini comme un écoulement de Poiseuille au Reynolds moyen de l'écoulement pulsé, *i.e.* $\mathrm{Re} = 315.37$. Les paramètres des conditions limites stationnaires sont également reportées en Table 8.1.

Par rapport à la simulation d'endommagement gaussien de la section 7.4 et pour être en accord avec les données de débit volumique de Taylor et al. [254], nous considérons une hémodynamique avec un Reynolds légèrement supérieur, *i.e.* Re = 315.37, dans le présent chapitre. Au Chapitre 7, le nombre de Reynolds considéré était de Re = 300.

La valeur de la norme de la contrainte pariétale physiologique est définie par $\tau_p^{\text{ph}} = 2\mu^2\text{Re}/(\rho R^2)$. Nous utiliserons cette valeur pour normaliser les contraintes pariétales que nous présenterons en section 8.2.1.

8.2 Comparaison des lésions induites par des écoulements stationnaire et pulsé

Dans cette étude comparative des hypothèses d'écoulement pulsé et stationnaire, nous présentons l'évolution spatio-temporelle des lésions au niveau macroscopique en section 8.2.1, puis au niveau microscopique en 8.2.2.

Les comparaisons des hypothèses hémodynamiques ont été menées pour $t \in [0, 60]$ jours. Ce choix a été dicté par le fait que nous avons pu simuler le cas d'écoulement pulsé uniquement jusqu'à l'instant $t = 61.17$ jours. Selon cette limitation, causée par le temps de calcul de l'hémodynamique pulsée, nous avons donc comparé les deux hypothèses hémodynamiques jusqu'au $60^{\text{ième}}$ jour. En effet, la simulation en HEP a nécessitée beaucoup d'heures de calcul puisque les détections des critères de remodelage ont demandé les résolutions de 123 générations artérielles. En moyenne, la résolution de l'hémodynamique pulsée pour quatre cycles cardiaques, exécutée en parallèle sur dix processeurs, nécessite 5 heures (temps CPU). Ainsi, dans le temps imparti, nous avons pu simuler le développement lésionnaire jusqu'à $t = 61.17$ jours en considérant un écoulement pulsé. Cette simulation a demandé environ 25 jours de calculs sur dix processeurs, uniquement pour résoudre les écoulements des différentes générations artérielles.

Les intervalles de temps minimaux entre deux générations hémodynamiques successives sont en HEP et en HES respectivement de 0.19 jours ($\sim 1.6 \times 10^4$ secondes) et 0.40 jours ($\sim 3.5 \times 10^4$ secondes). Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse de départ sur la séparation des échelles de temps de croissance des tissus et de l'hémodynamique en hypothèse stationnaire comme en hypothèse pulsée. Il est à noter que l'intervalle minimal en HEP se situe entre les générations à $t_{k=116} = 59.547$ jours et $t_{k=117} = 59.735$ jours. Étant donné que nous avons simulé en HEP jusqu'à $t = 61.17$ jours, il n'est pas exclu que l'intervalle de temps minimal entre deux générations soit plus faible ensuite, pour $t > 61.17$ jours.

8.2.1 Évolution spatio-temporelle macroscopique de la lésion

Premièrement, nous discutons des différences en termes de développement lésionnaire macroscopique après un endommagement gaussien. En Figure 8.1, nous comparons les évolutions spatio-temporelles du rayon luminal en HES **(a)** et en HEP **(b)**. Au temps court ($t < 20$j), les deux lésions ont des dynamiques similaires, déjà discutées en section 7.3.1. À partir de 20 jours, les dynamiques de $R(t, z)$ commencent à diverger et elles développent leurs propres évolutions. Déjà à cet instant ($t = 20$j), l'hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) prédit une lésion légèrement plus sévère que celle avec l'hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) (voir Figure 8.1 **(c, d)**).

Au cours du temps, alors que la croissance tissulaire en hypothèse stationnaire perd en intensité à mesure que la lésion se déplace en aval, la croissance tissulaire avec écoulement pulsé gagne en

Constante	Description	Valeur	Unité
Géométrie de l'artère 2D axisymétrique			
	Voir Table 7.3		
Maillage luminal			
$N^{I,O}_{\mathrm{CFD},z}$	Nombre de points suivant $\boldsymbol{z}$ en entrée/sortie d'artère de longueur $L_{I,O}$	401	–
$N^{M}_{\mathrm{CFD},z}$	Nombre de points suivant $\boldsymbol{z}$ au centre de l'artère de longueur L_M	2001	–
$N_{\mathrm{CFD},y}$	Nombre de points suivant $\boldsymbol{y}$	41	–
Δy_{l}	Épaisseur de la cellule pariétale	2×10^{-5}	m
$N^{\mathrm{cell}}_{\mathrm{CFD}}$	Nombre de cellules du maillage luminal	112 000	–
Conditions limites CFD pulsé			
T	Période d'un cycle cardiaque	0.9	s
Q_n	11 modes complexes de débit volumique	Table A.1	$\mathrm{m^3\,s^{-1}}$
R_d	Résistance des vaisseaux distaux	1.8511×10^{8}	$\mathrm{kgm^{-4}s^{-1}}$
R_p	Résistance des vaisseaux proximaux	1.773×10^{7}	$\mathrm{kgm^{-4}s^{-1}}$
C	Compliance totale du lit vasculaire aval	5.9×10^{-9}	$\mathrm{m^4s^2kg^{-1}}$
p_{ext}	Pression en bout de réseau aval	0	Pa
Conditions limites CFD stationnaire			
$U_{\max}$	Vitesse maximale du profil de Poiseuille en $\Gamma^{\mathrm{in}}_{\mathrm{l}}$	2.5758×10^{-1}	$\mathrm{m\,s^{-1}}$
R_{in}	Rayon de l'entrée en $\Gamma^{\mathrm{in}}_{\mathrm{l}}$	4×10^{-3}	m
p_{out}	Pression en sortie en $\Gamma^{\mathrm{out}}_{\mathrm{l}}$	0	Pa
Paramètres de résolution CFD pulsé			
N_{Out}	Nombre de boucle PIMPLE	4	–
$N_{\mathrm{Out},f}$	Nombre de boucle PIMPLE du cycle final	8	–
N_{Corr}	Nombre de boucle PISO	2	–
N_{nnO}	Nombre de correction explicite non-orthogonale de pression	2	–
Co	Nombre de Courant maximal	5	–
Co_f	Nombre de Courant maximal du cycle final	2	–
p^r	Tolérance du résidu de pression	1×10^{-3}	–
$\boldsymbol{u}^r$	Tolérance des résidus de vitesse	1×10^{-3}	–
p^r_f	Tolérance du résidu de pression du cycle final	1×10^{-4}	–
$\boldsymbol{u}^r_f$	Tolérance des résidus de vitesse du cycle final	1×10^{-4}	–
α_u^{equ}	Facteur de relaxation de l'équation (4.2.14)	0.9	–
α_p^{equ}	Facteur de relaxation de l'équation (4.2.17)	0.9	–
$\alpha_u^{\mathrm{champ}}$	Facteur de relaxation du champ de vitesse (4.2.18a)	1	–
$\alpha_p^{\mathrm{champ}}$	Facteur de relaxation du champ de pression (4.2.18b)	0.3	–
Paramètres de résolution CFD stationnaire			
	Voir Table 7.4		
Discrétisation des opérateurs de l'équation (4.1.3)			
	Opérateurs spatiaux voir Table 7.2		
CN	Opérateur temporel de Crank–Nicolson avec décentrage :	0.9	–
Endommagement initial gaussien			
	Voir Table 7.3		
Modèle d'HI et fluide			
l_M	Demi-distance de lissage de la FMM	5×10^{-2}	–
$\mathrm{t_m}$	Valeur seuil de migration	1.2	–
Autres paramètres du modèle d'HI et paramètres du fluide : voir Table 5.1			

TAB. 8.1 : Liste des définitions, valeurs et unités des paramètres utilisés pour les simulations d'écoulements pulsé et stationnaire. Les données R_d, R_p et C proviennent de Pant et al. [188], alors que les données de débit volumique $Q_v(t)$ proviennet de Taylor et al. [254]. Les directions longitudinale et radiale sont représentées respectivement par les vecteurs $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$. Une illustration des maillages luminal et pariétal est proposée en Figure H.1.

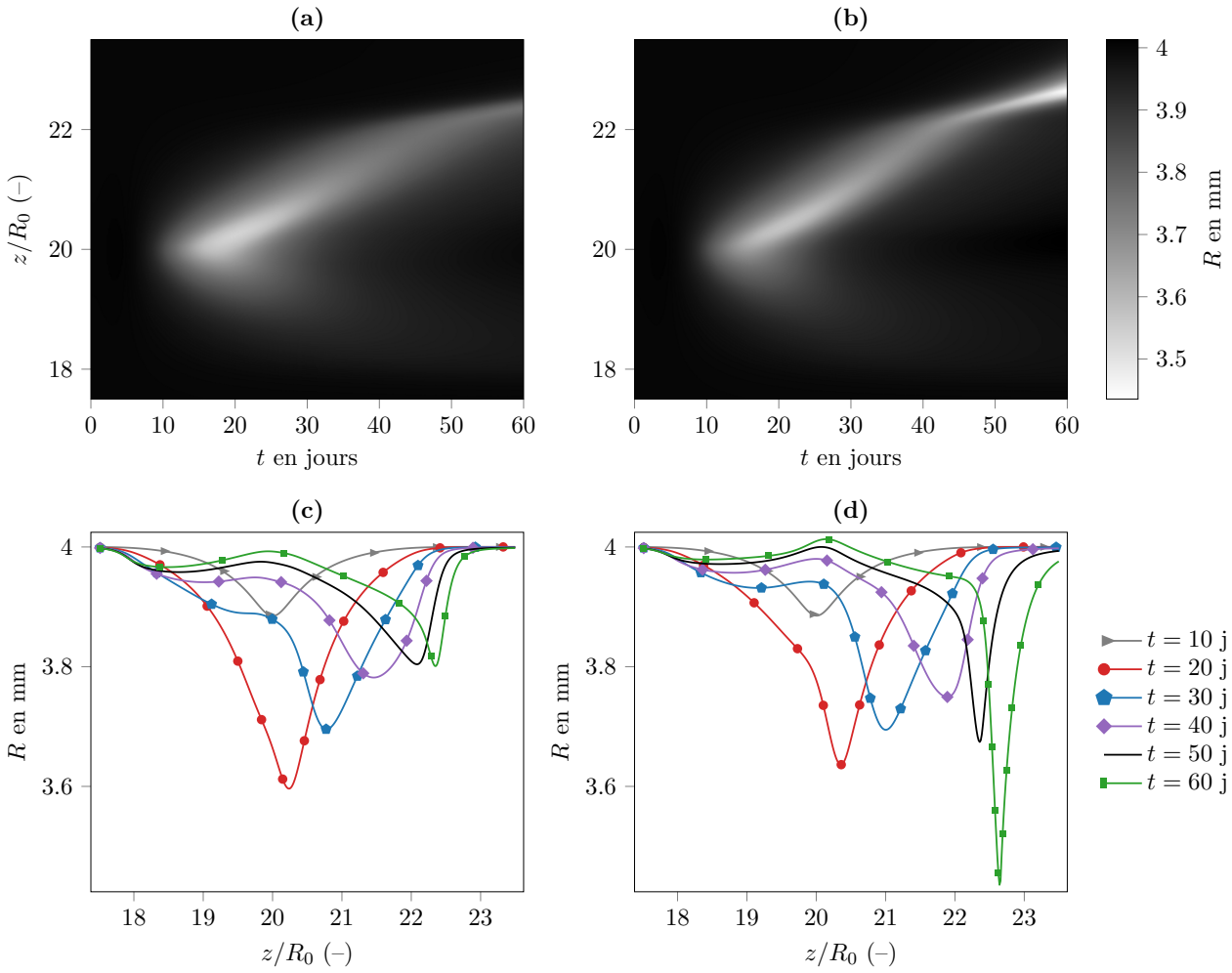


FIG. 8.1 : Pseudo-couleurs de l'évolution spatio-temporelle du rayon luminal $R(t, z)$ pour un endommagement initial gaussien en hypothèse d'écoulement stationnaire **(a)** et pulsé **(b)**. Pour **(a)** et **(b)**, le temps t en jours et la direction longitudinale normalisée z/R_0 sont respectivement reportés sur les abscisses et sur les ordonnées. Instantanés de $R(z)$ à $t = 10$, 20, 30, 40, 50 et 60 jours en écoulement stationnaire **(c)** et pulsé **(d)**.

intensité (voir Figure 8.1). En effet, en HEP à 60 jours, notre modèle de croissance tissulaire prédit une lésion plus sévère que dans la zone centrale initialement blessée avec $R(t = 60\text{j}, z/R_0 = 22.6) = 3.44$ mm. Pour comparaison, en écoulement stationnaire à cet instant, le modèle prédit $R(t = 60\text{j}, z = /R_0 = 22.3) = 3.8$ mm. De plus, à l'instar des précédentes comparaisons faites au Chapitre 7, nous remarquons une différence de vitesse de déplacement de la lésion en fonction du type d'hypothèse faite sur l'hémodynamique.

Des comparaisons en termes de contraintes pariétales hémodynamiques (CPHs) seront faites ci-dessous. Mais avant de traiter des différences de stimuli hémodynamiques, nous remarquons que le résultat sur les dynamiques similaires au temps court est tout à fait logique compte tenu de la configuration artérielle initiale. En effet, comme énoncé en section 4.1.6.2, un écoulement pulsé laminaire d'un fluide newtonien en conduite axisymétrique droite (écoulement de Womersley) moyenné sur sa période est strictement équivalent à un écoulement permanent au même régime (écoulement de Poiseuille), *i.e.* $\overline{\boldsymbol{u}^{\text{Wo}}(t,r)} = \boldsymbol{u}^{\text{Pois}}(r)$, $\overline{\boldsymbol{\tau}_p^{\text{Wo}}(t)} = \boldsymbol{\tau}_p^{\text{Pois}}$. Ainsi, au temps court lorsque l'artère n'est que très faiblement sténosée (voir Figure 8.1), il est logique que, en considérant une artère droite comme configuration initiale, les contraintes pariétales moyennées sur un cycle soient sensiblement équivalentes aux contraintes en écoulement permanent (voir Figures 8.2 et 8.3 pour $t < 10$ jours). Les compartiments pariétaux développent donc une dynamique lésionnaire équivalente durant une courte période post-endommagement (voir Figure 8.1 **(a,b)** pour $t < 10$ jours). En revanche, dès lors que les degrés de sténoses deviennent plus importants, nous observons deux dynamiques de $R(t, z)$ bien différentes. Il est important de noter que cette similarité des dynamiques spatio-temporelles de $R(t, z)$ n'auraient pas été observée au temps court dans une configuration d'artère non-axisymétrique, où dès la génération artérielle initiale les deux hypothèses hémodynamiques induiraient deux stimuli distincts de contraintes pariétales.

Nous discutons dans ce paragraphe des variations spatio-temporelles de la CPH en fonction du type d'écoulement considéré. Nous présentons en Figure 8.2 les variations spatiales de la norme de la CPH en écoulement stationnaire, notée τ_p, ainsi que la norme de la moyenne de la CPH en écoulement pulsé, notée $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, sur plusieurs générations artérielles en endommagement gaussien. Comme discuté en section 7.3.1, dans les deux simulations, il n'existe aucune génération artérielle ayant en commun le même instant de remodelage. Nous comparons ainsi les générations artérielles ayant les instants les plus proches Ces instants sont notés $t_{k_{\text{puls}},k_{\text{statio}}}$ avec k_{puls} et k_{statio} respectivement les indices des générations en HEP et en HES. En Figure 8.2, nous traçons les CPHs à $t_{-1,-1} = 0\,\text{j}$, $t_{5,5} = 10.1\,\text{j}$, $t_{16,17} = 15.2\,\text{j}$, $t_{25,26} = 20.4\,\text{j}$, $t_{37,36} = 26.1\,\text{j}$, $t_{46,44} = 30.3\,\text{j}$, $t_{56,52} = 36.0\,\text{j}$, $t_{62,56} = 40.2\,\text{j}$, $t_{71,60} = 45.9\,\text{j}$ et $t_{82,63} = 50.8\,\text{j}$.

Comme observé au paragraphe précédent, les distributions de CPH au temps court sont relativement équivalentes pour les deux hémodynamiques considérées. Dès l'instant $t = 15.2$ jours, la norme de la moyenne de la CPH en écoulement pulsé $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$ est déjà bien supérieure à τ_p en zone centrale ($z/R_0 \sim 20$) et inférieur à τ_p en zone avale de la sténose ($z/R_0 \sim 20.9$). En écoulement pulsé, sur le laps de temps où les lésions sont macroscopiquement ressemblantes (voir Figure 8.1 **(c,d)** pour $t \in [0, 30]$ jours), ces tendances s'accentuent. Puis, après 30 jours, les deux stimuli n'ont plus aucune similitude puisque la simulation en HEP prédit une accentuation de la sévérité de la sténose en aval de la zone blessée à $t = t_0$ et un déplacement aval plus rapide qu'en HES. Au dernier instant présenté en Figure 8.2, à $t = 50.8$ jours, le minimum et le maximum de $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|/\tau_p^{\text{ph}}$ en HEP sont respectivement de 0.13 et 4.82, à comparer aux valeurs de $\tau_p/\tau_p^{\text{ph}}$ en HES respectivement de 0.68 et 1.51.

Au cours du développement lésionnaire, les mesures du frottement pariétal considéré dans le couplage hémodynamique/modèle d'HI en écoulement pulsé et stationnaire sont de plus en plus différentes.

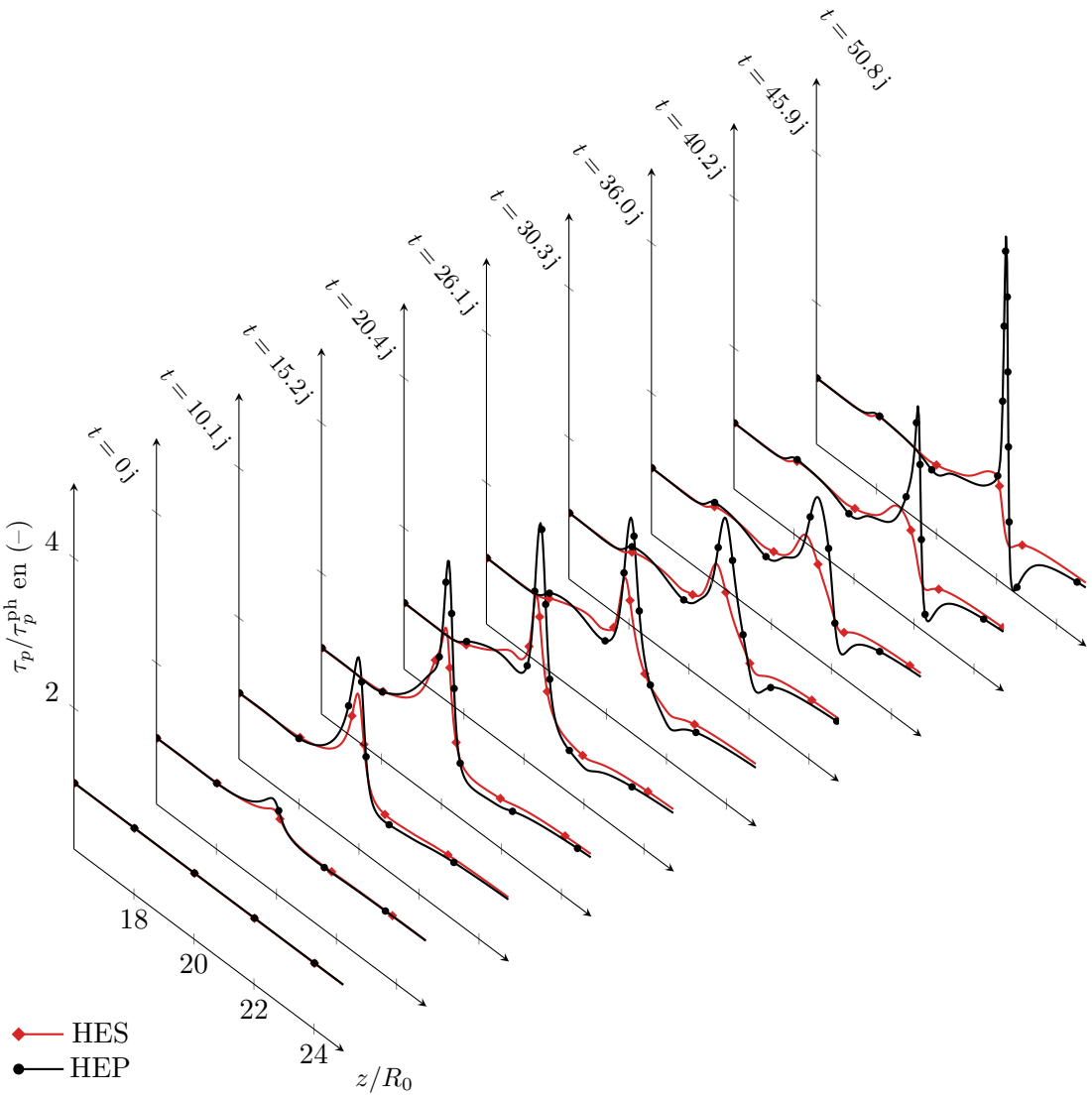


FIG. 8.2 : Évolution de la norme de la contrainte pariétale hémodynamique normalisée $\tau_p/\tau_p^{\mathrm{ph}}$ en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) et de la norme de la moyenne temporelle du vecteur contrainte pariétale normalisée $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|/\tau_p^{\mathrm{ph}}$ en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) dans le cas du développement lésionnaire à la suite d'un endommagement gaussien (EG). Les générations artérielles considérées sont aux instants $t = 0, 10.1, 15.2, 20.4, 26.1, 30.3, 36.0, 40.2, 45.9, 50.8$ jours.

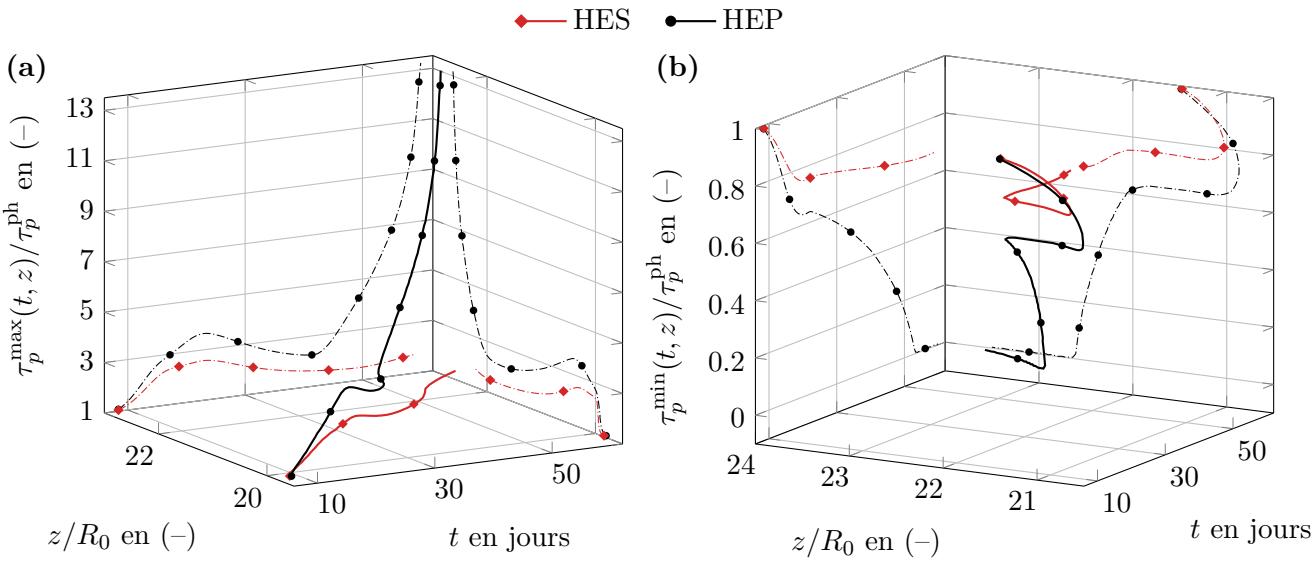


FIG. 8.3 : Trajectoires (traits pleins) des contraintes pariétales hémodynamique normalisées maximale $\tau_p^{\max}(t,z)/\tau_p^{\text{ph}}$ **(a)** et minimale $\tau_p^{\min}(t,z)/\tau_p^{\text{ph}}$ **(b)** au cours du développement lésionnaire en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) (symboles losanges) et en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) (symboles cercles) à la suite d'un endommagement gaussien. Afin de mieux visualiser ces trajectoires tridimensionnelles, des projections sont proposées sur les plans (z,τ_p) et (t,τ_p) (traits pointillés).

C'est la raison pour laquelle, nous avons observé une divergence de $R(t,z)$ en fonction de l'hypothèse hémodynamique choisie (voir Figure 8.1).

Nous proposons en Figure 8.3 la même démarche de suivie des zones de fortes et de faibles CPHs proposée au Chapitre 7. Celle-ci permet de quantifier le déplacement et la sévérité de la lésion au cours du temps. Nous suivons respectivement les trajectoires du maximum et du minimum de contrainte pariétale à chaque génération artérielle, notées $\tau_p^{\max}(t,z), \tau_p^{\min}(t,z)$, en HEP ainsi qu'en HES sur les Figures 8.3 **(a)** et **(b)**. En partant des mêmes extremums de contraintes pariétales, les trajectoires des extremums en écoulements pulsé et en stationnaire divergent à partir de $t > 10$ jours.

En ce qui concerne le maximum en Figure 8.3 **(a)**, celui de l'écoulement pulsé atteint une valeur 13 fois supérieure à la contrainte physiologique à $t = 60$ jours en $z/R_0 = 22.6$, tandis qu'en écoulement stationnaire cette valeur n'est que 2 fois supérieure à la valeur physiologique au même instant et en $z/R_0 = 22.2$. La principale différence entre les deux trajectoires est visible pour $t > 40$ jours avec une très forte croissance du $\tau_p^{\max}(t,z)$ en HEP passant d'une valeur de 2.2 à 13.2 fois la valeur physiologique en 20 jours.

Le minimum de contrainte pariétale $\tau_p^{\min}(t,z)$ en écoulement pulsé tend vers zéro à partir de 53 jours et pour $z/R_0 \geq 22.6$. Jusqu'à 60 jours, ce minimum continue à se déplacer vers l'aval. En HEP, le minimum de contrainte pariétale se déplace bien plus loin qu'en HES, pour une durée d'étude fixe de 60 jours (voir Figures 8.3). Ce résultat montre qu'en écoulement pulsé, la vitesse de déplacement vers l'aval de la blessure initiale est plus élevée que celle en écoulement stationnaire.

Un minimum tendant vers zéro nous renseigne sur l'apparition de zones de recirculations moyennes (sur la période de l'écoulement) dont nous présentons un exemple en Figure 8.4. Les valeurs nulles de contrainte sont situées aux extrémités des zones de recirculation (voir Figure 8.4 **(a)**). À partir de $t > 50$ jours, la forte diminution du minimum de la norme de la CPH moyenne $\tau_p^{\min}(t,z)$, jusqu'à une valeur nulle, est corrélée avec la forte croissance tissulaire prédite par le modèle en HEP à partir du 50$^{\text{ième}}$ jours visible en Figure 8.1 **(b, d)**. Cette analyse fait apparaître que le modèle d'hyperplasie

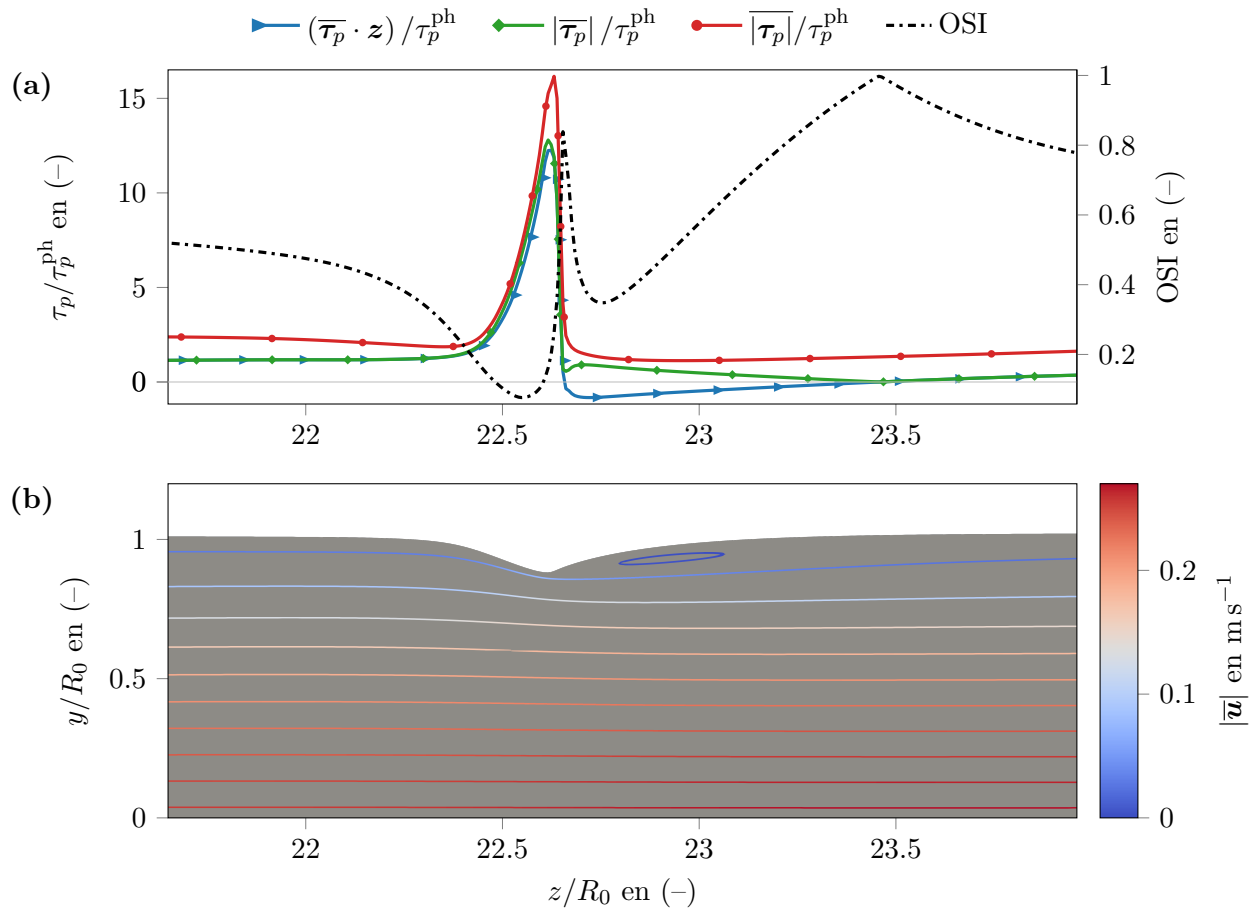


FIG. 8.4 : Caractéristiques hémodynamiques de la génération artérielle $k = 115$ à l'instant $t = 59.35$ jours. **(a)** Ordonnée de gauche : Contraintes pariétales hémodynamiques (CPHs) normalisées par la CPH physiologique en fonction de la position longitudinale normalisée z/R_0. Plusieurs métriques sont tracées : composante longitudinale de la CPH moyennée sur un cycle cardiaque, $(\overline{\boldsymbol{\tau}_p} \cdot \boldsymbol{z})\,//\tau_p^{\mathrm{ph}}$, norme de la CPH moyenne sur un cycle, $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, et enfin moyenne sur un cycle de la norme de la CPH, $\overline{|\boldsymbol{\tau}_p|}$. Ordonnée de droite : *"Oscillatory shear index"* (OSI), défini en (8.2.2), en fonction de la position longitudinale normalisée z/R_0. **(b)** Morphologie artérielle de la zone sténosée et lignes de courant de l'écoulement pulsé moyen sur un cycle colorées par la norme du vecteur vitesse moyen $|\overline{\boldsymbol{u}}|$.

intimale est sensible aux zones de recirculations.

Nous documentons ci-dessous le cas d'une génération artérielle présentant une zone de recirculation moyenne et nous discutons le choix de la métrique utilisée pour coupler le frottement pariétal avec notre modèle d'hyperplasie intimale, la norme de la moyenne du vecteur contrainte pariétale $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$.

Étant donné notre hypothèse de couplage entre hémodynamique et croissance tissulaire, ce sont les caractéristiques de l'écoulement moyen sur un cycle qui sont étudiées ci-dessous. La Figure 8.4 présente la morphologie de l'artère en hypothèse d'écoulement pulsé à $t = 59.35$ jours ainsi que plusieurs métriques du frottement pariétal moyen. En Figure 8.4 **(b)**, une visualisation `ParaView` présente la morphologie de la génération artérielle $k = 115$ à $t = 59.35$ jours. Sur cette figure, des lignes de courant de l'écoulement moyen sont tracées et colorées par la norme du champ de vitesse moyen sur un cycle

$$|\overline{\boldsymbol{u}}| = \left| \frac{1}{T} \int_t^{t+T} \boldsymbol{u}(t, z, y) \mathrm{d}t \right| . \tag{8.2.1}$$

Ces lignes de courant mettent en exergue une zone de recirculation moyenne en aval de la sténose

localisée en $z/R_0 \sim 22.6$. En HES, aucune zone de recirculation n'a été prédite ni dans la phase de genèse de la lésion au niveau du site de blessure, ni dans la phase de déplacement aval de cette lésion.

En Figure **(a)**, nous traçons plusieurs métriques caractérisant le frottement pariétal moyen au niveau de la surface endothéliale Γ_1^e pour la génération artérielle considérée. Nous présentons dans un premier temps la composante longitudinale de la moyenne temporelle de la CPH normalisée, notée $\left(\overline{\boldsymbol{\tau}_p} \cdot \boldsymbol{z}\right)/\tau_p^{\text{ph}}$, dans la zone d'intérêt. Cette métrique permet de localiser la zone de recirculation moyenne lorsque $\left(\overline{\boldsymbol{\tau}_p} \cdot \boldsymbol{z}\right)/\tau_p^{\text{ph}} < 0$. Cette zone débute à $z/R_0 = 22.66$ et se termine en $z/R_0 = 23.46$, pour une longueur totale de $0.8R_0$. Nous traçons ensuite la métrique utilisée pour coupler l'hémodynamique avec notre modèle d'HI, la norme de la CPH moyenne $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, que nous normalisons par τ_p^{ph}. Aux abords de la zone de recirculation, cette métrique a des variations abruptes du fait de l'utilisation de l'opérateur norme. Lorsque la morphologie artérielle induit l'apparition de zone de recirculation, nous considérons que cette particularité de la métrique $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$ peut s'avérer problématique dans une modélisation compartimentale sans couplage longitudinal entre les compartiments comme proposée dans notre méthodologie (voir discussion en section 7.1.2). En effet, ces fortes variations de $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$ autour des points de stagnations pourraient engendrer d'importants gradients bio-physiques pouvant être accentués au cours de la simulation par l'isolement des compartiments de notre maillage pariétal.

En hémodynamique pulsée d'autres métriques permettent de rendre compte de l'aspect instationnaire de l'écoulement. Ku et al. [139] ont proposé un indice, appelé *"oscillatory shear index"* (OSI), qui permet de quantifier des oscillations de la contrainte pariétale hémodynamique au cours d'un cycle cardiaque. Cette indice est corrélé avec les zones de développement pathologique dans plusieurs études citées dans la revue de Peiffer et al. [195]. Nous calculons cet indice comme

$$\text{OSI} = 1 - |\overline{\boldsymbol{\tau}_p}| \Big/ \overline{|\boldsymbol{\tau}_p|}\,, \tag{8.2.2}$$

avec $\overline{|\boldsymbol{\tau}_p|}$ la valeur moyenne de la norme du vecteur CPH et $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$ la norme de la CPH moyenne. L'OSI, selon sa définition (8.2.2), est une mesure relative du frottement pariétale moyenne sur un cycle, variant entre 0 et 1. Les zones d'écoulements avec des fortes oscillations de direction du vecteur CPH ont une valeur d'OSI tendant vers l'unité, alors que les zones de CPH monodirectionnelle, en moyenne sur un cycle cardiaque, ont un OSI tendant vers zéro. Dans la littérature, on trouve souvent un facteur 1/2 multipliant la relation (8.2.2).

En Figure 8.4 **(a)**, nous reportons les variations de cet indice sur l'ordonnée de droite. Par rapport à notre métrique utilisée pour le couplage avec le modèle de croissance tissulaire $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, l'OSI discrimine le point de stagnation aval de la zone de recirculation ($\text{OSI} \sim 9.97 \times 10^{-1}$) plutôt que celui de l'amont ($\text{OSI} \sim 8.37 \times 10^{-1}$). D'après ces variations, ce point aval serait le plus prône à la croissance tissulaire en favorisant des dysfonctions endothéliales. Dès l'apparition de zone de recirculation moyenne, notre modèle prédira, avec l'utilisation de $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$, deux zones équivalentes (autour des deux points de stagnations) ayant des CEs dysfonctionnantes, sans faire de distinction entre les zones amont et aval de la zone de recirculation comme cela est fait avec l'OSI.

Notre choix de considérer $|\overline{\boldsymbol{\tau}_p}|$ comme métrique de couplage avec notre modèle de croissance tissulaire été motivé par plusieurs considérations :

- De façon incrémentale par rapport au Chapitre 7, cette métrique est la généralisation en HEP de celle choisie en HES ;
- Les données expérimentales reliant l'intensité des frottements pariétaux aux propriétés fonctionnelles des cellules endothéliales s'expriment en fonction de l'intensité de la CPH et non de l'indice OSI [108, 5] ;

- Cette métrique est majoritairement utilisée dans les études antérieures comme celle de Donadoni et al. [68].

8.2.2 Impact d'une hémodynamique pulsée sur la dynamique des espèces vasculaires

Dans cette section, nous présentons les évolutions spatio-temporelles des espèces vasculaires de notre modèle d'HI en Figure 8.5, lorsque nous considérons une hémodynamique pulsée ou stationnaire.

Sur la première ligne de la Figure 8.5, nous traçons les variations spatiales de la population de CMLSs dans l'intima à plusieurs instants. Dans la phase de développement précoce centrale, l'hypothèse stationnaire induit une hyperplasie intimale légèrement plus importante que l'hypothèse pulsée. Cette observation s'explique par le fait que dans cet intervalle de temps, les CPHs centrales en HEP sont plus élevées qu'en HES (voir Figure 8.3 **(a)**). En effet, les fortes CPHs ont un rôle inhibiteur sur la croissance tissulaire prédite par notre modèle (voir Chapitre 7).

En HEP, en aval de l'endommagement initial, après le déplacement de la lésion dans cette direction, nous observons l'apparition d'une hyperplasie intimale focalisée et bien plus importante qu'en HES. À $t = 60$ jours, celle-ci se situe autour du maximum de $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ égale à 79 en $z/R_0 = 22.6$. Cette hyperplasie intimale avale est moins intense que celle prédite au centre de la zone endommagée induite par la désendothélisation initiale, *i.e.* $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}(t = 20\mathrm{j}, z/R_0 = 20.33) = 147.2$.

Sur la deuxième ligne, dans la couche médiale, il n'y a pas de différence significative entre les deux dynamiques cellulaires des CMLSs mise à part en zone avale $z/R_0 > 22$ pour $t \geq 40$ jours. Dans cette zone avale à 60 jours en HEP, le nombre de CMLSs dans la média normalisé $S_{\mathrm{m}}^{\dagger}$ est plus de deux fois supérieur à ceux : de la zone centrale en HEP, de la zone avale en HES (voir Figure 8.5 **(c, d)**).

La troisième et la quatrième ligne de la Figure 8.5 présentent les évolutions du collagène jeune normalisé respectivement dans la couche intimale $C_{y_{\mathrm{i}}}^{\dagger}$ et dans la couche médiale $C_{y_{\mathrm{m}}}^{\dagger}$. Ces évolutions suivent celles des populations de CMLSs dans les couches. Au temps court, les dynamiques sont semblables en HEP et en HES. Durant le déplacement aval de la lésion produisant une forte hyperplasie intimale et médiale (voir à $t = 60$ jours la Figure 8.5 **(b, d)**), nous observons également des pics de $C_{y_{\mathrm{i,m}}}^{\dagger}$ dans ces zones (voir Figure 8.5 **(f, h)**).

La genèse de la pathologie hyperplasie intimale étant pilotée par la dynamique des CMLSs, il est évident que, dans la zone avale voyant se développer la pathologie, les différences les plus significatives se trouvent au niveau de la population de CMLSs en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP).

L'important développement lésionnaire décrit macroscopiquement en HEP dans la zone avale $z/R_0 \geq 22.5$ à partir du $50^{\text{ième}}$ jours (voir Figure 8.1) est dû à des hyperplasies intimale et médiale des CMLSs accompagnées de productions de fibres de collagène (voir Figure 8.5).

8.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons expérimenté l'influence de l'hypothèse d'un écoulement pulsé, par rapport à l'hypothèse d'un écoulement stationnaire, couplé avec notre modèle d'hyperplasie intimale. La configuration testée était celle d'une artère idéalisée axisymétrique souffrant d'une désendothélisation de type gaussienne (7.2.2).

L'objectif de cette étude comparative n'était pas d'évaluer la validité des hypothèses d'écoulement stationnaire ou pulsé mais bien de quantifier les éventuelles différentes réponses du modèle d'hyperplasie intimale lorsqu'il est couplé avec ces deux types d'hémodynamiques. Même en partant d'une

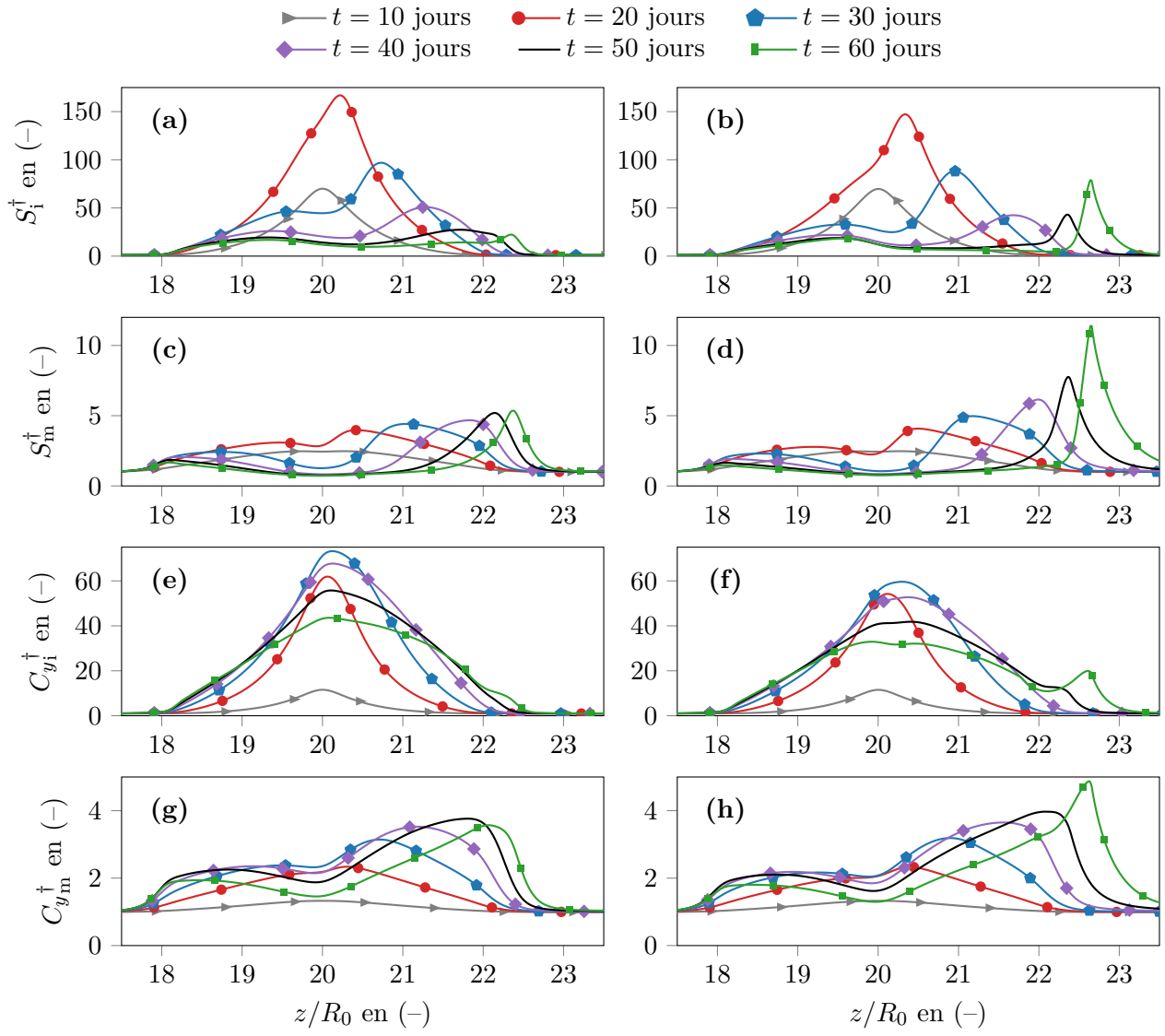


FIG. 8.5 : Variations spatiales des espèces vasculaires à plusieurs instants en hypothèse d'écoulement stationnaire (HES) sur les graphiques de gauche et en hypothèse d'écoulement pulsé (HEP) sur les graphiques de droite. CMLSs intimales $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$ en HES **(a)** et en HEP **(b)**. CMLSs médiales $S_{\mathrm{m}}^{\dagger}$ en HES **(c)** et en HEP **(d)**. Collagène jeune intimale $C_{y\mathrm{i}}{}^{\dagger}$ en HES **(e)** et en HEP **(f)**. Collagène jeune médiale $C_{y\mathrm{m}}{}^{\dagger}$ en HES **(g)** et en HEP **(h)**.

configuration d'artère 2D axisymétrique, la dynamique lésionnaire avec hypothèse d'écoulement pulsé devient rapidement très différente (en environ 40 jours) de celle prédite en écoulement stationnaire. Ces résultats suggèrent, avec les paramètres considérés dans cette étude et en endommagement gaussien, que l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée soit déterminante sur la dynamique lésionnaire prédite par notre modèle. Dans cette configuration d'artère axisymétrique, ne disposant pas de résultats expérimentaux pour valider notre modèle en HEP ou HES, nous pouvons uniquement conclure que cette hypothèse hémodynamique a une très forte influence sur la prédiction du développement spatio-temporelle de l'hyperplasie intimale simulée numériquement.

En HEP, lors du déplacement aval de la lésion, nous avons observé l'apparition de zones de recirculations moyennes à partir de $t = 53$ jours en $z/R_0 \geq 22.6$. Ces zones de recirculations n'ont pas été prédites en HES dans le cadre de cette étude comparative, ni dans le cadre des simulations présentées au Chapitre 7. L'apparition de ces zones est corrélée avec de fortes réponses de croissances tissulaires du modèle d'HI. Ainsi, il apparaît que le modèle d'HI est sensible à ces zones d'écoulements.

Cette étude appelle d'autres expérimentations sur ce sujet, d'autant plus que nous souhaitons adresser une pathologie se développant dans des conditions hémodynamiques hautement pulsées, *i.e.* les efforts physiques [78]. Il serait intéressant de :

- continuer la simulation en hypothèse d'écoulement pulsé présentée dans ce chapitre pour évaluer les prédictions du modèle par rapport à cette forte croissance tissulaire avale naissante observée en $z/R_0 = 22.6$ et à partir de $t > 50$ jours ;
- considérer la même simulation mais avec un débit volumique d'entrée d'artère non plus au repos mais à l'effort. Ces données sont disponibles au niveau de l'artère iliaque dans l'article de Taylor et al. [254] pour un effort léger et modéré ;
- évaluer la sensibilité du modèle aux zones de recirculations ;
- évaluer les prédictions du modèle avec l'autre d'endommagement de type porte-lisse en hypothèse d'écoulement pulsé ;
- coupler notre modèle et l'hémodynamique pulsée avec d'autres métriques du frottement pariétal afin d'évaluer l'influence de ce choix sur les prédictions du modèle en termes de développement lésionnaire.

Chapitre 9

Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre final, nous proposons, en section 9.1, une conclusion de ce travail de modélisation et de simulation de l'endofibrose/hyperplasie intimale. En section 9.2, diverses perspectives à cette thèse sont abordées, au niveau de la modélisation de la pathologie, mais aussi au niveau des conditions d'expériences *in silico* futures qui pourraient poursuivre la démarche d'exploration des prédictions du modèle multiéchelle proposé dans ce manuscrit.

9.1 Conclusions

Dans un premier temps, un travail de compréhension de l'endofibrose/hyperplasie intimale a été réalisé et présenté aux Chapitres 2 et 3. Ceux-ci réunissent les connaissances expérimentales et théoriques biologique, biochimique, hémodynamique, physiopathologique, étiologique disponibles sur cette artériopathie multiéchelle et multifactorielle. Cette étude bibliographique a été le socle sur lequel nous avons bâti les procédures de modélisation de la pathologie étudiée et de validation de notre modèle.

En se basant sur des travaux de modélisations précédents de pathologies vasculaires, nous avons proposé un modèle multiéchelle de croissance tissulaire appliqué à la pathologie d'intérêt. La dynamique des espèces vasculaires et la biochimie pariétale sont modélisées grâce à un système d'équations phénoménologiques différentielles aux dérivées ordinaires et à retards. L'hémodynamique est modélisée par les équations de Navier–Stokes. Ce modèle multiphysique pose une hypothèse de couplage faible entre l'hémodynamique et la croissance tissulaire. Notre méthodologie de couplage propose des détections des instants de remodelage automatisés via les définitions de critères de remodelage. Enfin, le modèle a été construit pour décrire un état d'équilibre stable, apparenté à l'état homéostatique d'une artère, lorsque la paroi est dans des conditions physiologiques.

Notre modèle et son implémentation numérique forment un cadre multiphysique que nous avons utilisé dans le but de comprendre les mécanismes contrôlant la croissance tissulaire et le développement pathologique. Ce modèle a été appliqué à plusieurs simulations numériques dans le but d'une validation et d'une exploration de ses prédictions. La méthodologie, itérative et incrémentale, de l'élaboration d'un modèle de développement d'une pathologie vasculaire (voir Figure 1.3) suivie dans ce manuscrit a conduit à considérer les simulations numériques suivantes :

- Au Chapitre 6, nous avons proposé une validation du modèle dans la configuration simple d'une artère monodimensionnelle subissant une désendothélisation, *i.e.* une perturbation de l'équilibre homéostatique. La dynamique tissulaire prédite par le modèle a été validée au temps court et au temps long dans ce cas-test 1D par rapport aux données expérimentales de la littérature. Notre modèle simule des dynamiques complexes d'espèces vasculaires suivant deux phases, l'une

au temps court et l'autre au temps long, couplées à l'hémodynamique et à la biochimie. Cette simulation a notamment mis en lumière le rôle central de la biochimie pariétale dans la physiopathologie simulée. Notre expérience de perturbation de l'équilibre initiale du modèle par un endommagement initial a montré que la paroi artérielle atteint au temps long un nouvel état d'équilibre en fonction de nouveaux stimuli hémodynamique et biochimique.

De plus, la sensibilité du modèle à ses paramètres a été explorée dans cette configuration de cas-test. Les paramètres clés du modèle ont été discriminés, suggérant d'éventuelles améliorations du modèle.

- Au Chapitre 7, une application du modèle en configuration d'artère idéalisée 2D axisymétrique a été considérée. Nos simulations numériques supposent une hémodynamique stationnaire ainsi que des désendothélisations, avec deux modèles d'endommagement différents, initiant la rupture de l'équilibre homéostatique. Ces simulations ont permis de valider les comportements du modèle : protecteur de pathologie dans les zones de fortes contraintes pariétales ; promoteur de pathologie dans les zones de faibles contraintes pariétales. En étant cohérent qualitativement avec les résultats expérimentaux sur ces zones d'écoulements, notre modèle prédit un déplacement continu vers l'aval d'une lésion d'hyperplasie intimale.

- Au Chapitre 8, dans les conditions de simulation d'une artère 2D axisymétrique initialement blessée, nous avons étudié l'influence des hypothèses d'écoulement stationnaire et pulsé sur l'évolution spatio-temporelle de la lésion. Nous avons observé que les prédictions du modèle, selon les deux hypothèses hémodynamiques, divergent rapidement.

  En hypothèse d'écoulement pulsé, le développement lésionnaire prédit par le modèle d'HI a conduit à l'apparition, sur plusieurs générations artérielles, de zones de recirculations moyennes sur un cycle cardiaque. Ces zones de recirculations n'ont ni été prédite dans la simulation comparative en hypothèse d'écoulement stationnaire du chapitre 8, ni dans les simulations présentées au Chapitre 7. En corrélant l'apparition de ces zones avec la forte croissance tissulaire prédite, nous avons observé que notre modèle d'HI est sensible à ces zones d'écoulements.

  Cette étude a montré une forte dépendance du développement pathologique par rapport au type d'hémodynamique considérée dans l'artère. Ces résultats suggèrent que le régime d'écoulement puisse être un facteur clé du développement pathologique, surtout dans le cadre de l'endofibrose artérielle, dont l'étiologie est centrée sur les variations hémodynamiques entre les phases de repos et d'efforts physiques.

L'approche monodimensionnelle du Chapitre 6 a été indispensable dans le processus itératif de révision du modèle qui a permis l'élaboration de celui-ci, comme présenté au Chapitre 5 et validé au Chapitre 6. Il aurait été inenvisageable de réaliser la totalité de la phase de révision du modèle en configuration 2D axisymétrique à cause de son coût de calcul important, provenant des discrétisations des domaines luminal et pariétal.

Les perspectives de ce travail et des résultats présentés sont abordées dans la section suivante.

9.2 Perspectives

Ce travail a permis d'élaborer un nouveau modèle de croissance tissulaire appliqué à l'endofibrose/hyperplasie intimale et de réaliser des premières simulations de validation et d'exploration. Les

résultats présentés dans ce manuscrit ouvrent la voie vers de futures recherches en termes de modélisation mais aussi d'expériences.

Tout d'abord, différentes perspectives sont proposées au niveau de l'approche modélisatrice :

- En utilisant les méthodes de sensibilité, tester diverses hypothèses de couplages entre biochimie et dynamique cellulaire pour cibler les hypothèses les plus significatives et identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques. Dans cet objectif, le cas-test d'artère 1D offre une expérience numérique intéressante car elle demande peu de calculs par rapport à la configuration d'artère 2D axisymétrique.
- Notre modélisation ne tenant pas compte des états de contraintes intra-pariétales au cours de l'évolution pathologique, il serait intéressant d'incorporer cet aspect de la contrainte mécanique dans le modèle d'hyperplasie intimale. En effet, durant le développement lésionnaire, les propriétés structurelles de la paroi évoluent (fraction volumique de collagène, de cellules musculaires lisses) et ces évolutions doivent moduler les caractéristiques mécaniques de la paroi, *e.g.* élasticité, rigidité. Les multiples expérimentations décrivant les contraintes mécaniques circonférentielles et axiales comme modulatrices des propriétés fonctionnelles des espèces incitent à explorer cette voie d'enrichissement du modèle [17, 108, 16].
- Nous avons considéré dans notre modèle un remodelage hypertrophique vers l'intérieur. Or, comme décrit au Chapitre 3.1.3, la croissance tissulaire peut également s'opérer dans la direction longitudinale en perturbant l'équilibre mécanique des vaisseaux qui deviennent tortueux [117]. En conservant l'approche compartimentale, la prise en compte d'un remodelage longitudinal, avec une modélisation de la mécanique pariétale, peut permettre d'étudier le développement de la tortuosité artérielle de l'endofibrose.
- Enfin, nous orientons le lecteur vers les multiples axes d'améliorations du modèle, déjà proposés en section 6.4.

Nous proposons finalement ci-dessous des expériences *in silico* pour poursuivre le travail, débuté dans cette thèse, d'exploration des réponses du modèle développé en :

- Évaluant l'influence de la rhéologie sanguine sur les prédictions du modèle de croissance tissulaire dans le cas d'une artère 2D axisymétrique subissant une désendothélisation ;
- Imaginant d'autres conditions d'expériences numériques de perturbation de l'équilibre homéostatique du modèle. Par exemple, pour se rapprocher d'expérimentations existantes [276, 133, 235], il pourrait être intéressant d'évaluer les réponses de notre modèle à des variations de débits volumiques sans endommagement de l'endothélium. Ou encore, dans le cadre de l'étude des mécanismes de genèse de l'endofibrose, il serait possible d'évaluer la réponse du modèle en configuration d'une artère 1D soumise à des cycles répétés d'augmentations et de diminutions du débit volumique, modélisant des conditions hémodynamiques cycliques de repos et d'efforts physiques. Finalement, dans la lignée des simulations numériques réalisées en 2D axisymétrique, il peut être intéressant d'évaluer la prédiction du modèle, en configuration d'artère tridimensionnelle, *e.g.* en condition de blessure endothéliale tridimensionnelle asymétrique.

Annexes

Annexe A

Compléments de mécanique des fluides

A.1 Description d'une particule fluide

Une particule fluide est une vue de l'esprit. C'est un élément de volume infinitésimal où les propriétés du fluide sont homogènes, *e.g.* pression, vitesse. Cependant, cet élément est suffisamment grand pour garantir les hypothèses de milieu continu valable.

En premier lieu, disons quelques mots sur la description du mouvement d'une particule fluide. Pour décrire le mouvement d'une particule fluide, il existe deux types de descriptions :

- **Lagrangienne**, décrivant l'ensemble des trajectoires des particules fluides par rapport aux positions initiales. Cette approche est peu utilisée en mécanique des fluides. En revanche, elle est préférée à la description eulérienne (ci-dessous) pour décrire des mouvements périodiques à faible amplitude ou encore des problèmes à surface libre.
- **Eulérienne**, décrivant d'un champ de vitesse en chaque point de l'espace et du temps. Celle-ci est la plus répandue en mécanique des fluides et elle sera adoptée pour décrire l'écoulement du sang dans ces travaux.

La trajectoire d'une particule fluide est décrite par une fonction ϕ bijective et différentiable. Durant la déformation d'une particule fluide, de sa position initiale $\boldsymbol{X}$ à sa position courante $\boldsymbol{x}$, les relations suivantes sont applicables :

$$\boldsymbol{x} = \phi(\boldsymbol{X}, t), \qquad \boldsymbol{X} = \phi^{-1}(\boldsymbol{x}, t)\ . \tag{A.1.1}$$

Soit Θ, une propriété quelconque d'une particule fluide. Elle est descriptible en fonction de la position courante $\boldsymbol{x}$ (description eulérienne), ou en fonction de la position initiale $\boldsymbol{X}$ (description lagrangienne) selon

$$\Theta = \hat{\Theta}(\boldsymbol{x}, t) \equiv \overline{\Theta}(\boldsymbol{X}, t)\,. \tag{A.1.2}$$

Le vecteur vitesse, noté $\boldsymbol{u}$, et le vecteur accélération, noté $\boldsymbol{a}$, en description lagrangienne, sont très intuitivement calculables d'après (A.1.1) selon

$$\boldsymbol{u} = \frac{\partial \boldsymbol{x}}{\partial t}\,, \quad \boldsymbol{a} = \frac{\partial^2 \boldsymbol{x}}{\partial t^2}\,. \tag{A.1.3}$$

En description eulérienne, les propriétés du fluide sont également dépendantes de la position courante. Par différentiation totale de la position $\boldsymbol{x}$, on définit la dérivée particulaire comme $\frac{D}{Dt} = \frac{\partial}{\partial t} + u_j \frac{\partial}{\partial x_j}$.

La dérivée par rapport au temps d'une propriété fluide, scalaire ou vectorielle, en eulérien s'écrit

$$\frac{\mathrm{D}\Theta}{\mathrm{D}t} = \frac{\partial\hat{\Theta}}{\partial t} + u_j \frac{\partial\hat{\Theta}}{\partial x_j}\,, \tag{A.1.4}$$

ou en notation vectorielle

$$\frac{\mathrm{D}\hat{\Theta}}{\mathrm{D}t} = \frac{\partial\hat{\Theta}}{\partial t} + (\boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{\nabla})\,\hat{\Theta}\,. \tag{A.1.5}$$

Ainsi, l'accélération d'une particule fluide en description eulérienne s'écrit selon

$$\boldsymbol{a} = \frac{\mathrm{D}\boldsymbol{u}}{\mathrm{D}t} = \frac{\partial\boldsymbol{u}}{\partial t} + (\boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{\nabla})\,\boldsymbol{u}\,. \tag{A.1.6}$$

Lors du suivi d'une particule fluide dans son mouvement, celle-ci occupe un volume dépendant du temps, noté $\mathcal{D}(t)$. La variation temporelle d'une propriété de la particule fluide, notée $\hat{\Theta}(\boldsymbol{x},t)$, durant son mouvement s'écrit

$$\frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}t}\int_{\mathcal{D}(t)} \hat{\Theta}\,\mathrm{d}V\,. \tag{A.1.7}$$

Or, comme le domaine $\mathcal{D}(t)$ se déplace au cours du temps en accord avec la vitesse du fluide $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{x},t)$, la variation temporelle (A.1.7) se calcule comme

$$\frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}t}\int_{\mathcal{D}(t)} \hat{\Theta}\,\mathrm{d}V = \int_{\mathcal{D}(t)} \left[\frac{\partial\hat{\Theta}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla}\cdot(\hat{\Theta}\boldsymbol{u})\right]\mathrm{d}V\,. \tag{A.1.8}$$

Cette équation est appelée théorème de transport de Reynolds. En utilisant le théorème de la divergence, (A.1.8) s'écrit

$$\frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}t}\int_{\mathcal{D}(t)} \hat{\Theta}\,\mathrm{d}V = \int_{\mathcal{D}(t)} \frac{\partial\hat{\Theta}}{\partial t}\,\mathrm{d}V + \int_{\mathcal{S}(t)} \left(\hat{\Theta}\boldsymbol{u}\right)\cdot\mathrm{d}\boldsymbol{S}\,, \tag{A.1.9}$$

avec $\mathcal{S}(t)$ les surfaces de la particule fluide et $\boldsymbol{S} = S\boldsymbol{n}$ le vecteur normal multiplié par la surface.

En choisissant $\hat{\Theta} = 1$, l'équation (A.1.8) devient

$$\frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}t}\int_{\mathcal{D}(t)} \mathrm{d}V = \int_{\mathcal{D}(t)} \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u}\,\mathrm{d}V\,. \tag{A.1.10}$$

D'après cette équation, un écoulement défini par un champ de vitesse $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{x},t)$ est dit isovolume, ou incompressible, si et seulement si le volume $\mathcal{D}$ est constant au cours du déplacement, *i.e.* $\int_{\mathcal{D}(t)} \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u}\,\mathrm{d}V = 0$.

A.2 Lois de conservations

Nous introduisons les équations de conservations écrites sous une forme conservative d'après Galdi et al. [87] :

- La conservation de la masse locale d'une particule fluide

$$\frac{\partial\rho}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla}\cdot[\rho\boldsymbol{u}] = 0\,. \tag{A.2.1}$$

  avec $\rho(\boldsymbol{x},t)$ la masse volumique et $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{x},t)$ le champ de vitesse de l'écoulement.

- La conservation de la quantité de mouvement locale d'une particule fluide

$$\frac{\partial \rho \boldsymbol{u}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla} \cdot [\rho \boldsymbol{u} \otimes \boldsymbol{u}] = \boldsymbol{f}_s + \boldsymbol{f}_v \,, \tag{A.2.2}$$

avec $\boldsymbol{f}_s(\boldsymbol{x}, t)$ et $\boldsymbol{f}_v(\boldsymbol{x}, t)$ respectivement les forces surfaciques, *e.g.* pression, frottement visqueux, et volumiques, *e.g.* champ gravitationnel.

Les efforts surfaciques $\boldsymbol{f}_s$ impliqués dans l'équation (A.2.2) doivent être explicités. D'après l'hypothèse de Cauchy, les efforts surfaciques ne dépendent que des normales relatives aux surfaces de contact de la particule fluide

$$\boldsymbol{f}_s(\boldsymbol{x}, t)|_{\partial\Omega} = \boldsymbol{f}_s(\boldsymbol{x}, t, \boldsymbol{n}) \,,$$

avec $\boldsymbol{n}$ la normale sortant de la surface considérée. Le principe de l'action et de la réaction ($3^{\text{ième}}$ loi de Newton) implique que $\boldsymbol{f}_s(\boldsymbol{x}, t, \boldsymbol{n}) = -\boldsymbol{f}_s(\boldsymbol{x}, t, -\boldsymbol{n})$.

Pour définir ces efforts surfaciques, un tenseur d'ordre 2, noté $\boldsymbol{\sigma}$, est introduit et appelé tenseur des contraintes de Cauchy. Celui-ci est symétrique ($\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}^T$) et selon cette propriété, il ne dispose que de six composantes indépendantes. L'effort surfacique appliqué à une surface est défini comme

$$\boldsymbol{f}_s = \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{n} \,. \tag{A.2.3}$$

Grâce à la définition (A.2.3) et l'utilisation du théorème de la divergence, l'équation de conservation de la quantité de mouvement (A.2.2) s'écrit

$$\frac{\partial \rho \boldsymbol{u}}{\partial t} \boldsymbol{\nabla} \cdot [\rho \boldsymbol{u} \otimes \boldsymbol{u}] = \boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{\sigma} + \boldsymbol{f}_v \,. \tag{A.2.4}$$

Une loi de comportement reliant le tenseur des contraintes de Cauchy aux déformations de la particule fluide doit être définie pour fermer le problème de description du mouvement composé des équations (A.2.4) et (A.2.1).

Dans ces travaux, le sang est considéré comme un fluide incompressible, *i.e.* à masse volumique ρ constante ($\rho(\boldsymbol{x}, t) = \rho$). Selon cette hypothèse, le tenseur $\boldsymbol{\sigma}$ est décomposé comme la somme

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\boldsymbol{I} + \boldsymbol{\tau}_{\text{v}} \,, \tag{A.2.5}$$

avec p la pression, définie mathématiquement comme $p = -\frac{1}{3}\text{Tr}(\boldsymbol{\sigma})$ avec Tr l'opérateur trace, et $\boldsymbol{\tau}_{\text{v}}$ le tenseur des contraintes visqueuses. Le tenseur de Cauchy est décomposé en une partie sphérique $-p\boldsymbol{I}$ et en une partie déviatorique $\boldsymbol{\tau}_{\text{v}}$ [1]. Cette décomposition est unique si $\boldsymbol{\tau}_{\text{v}}$ est bien un tenseur déviatorique, *i.e.* $\text{Tr}(\boldsymbol{\tau}_{\text{v}}) = 0$ [87].

Le tenseur $\boldsymbol{\tau}_{\text{v}}$ est dépendant de la partie symétrique du gradient de vitesse, $\boldsymbol{L} = \boldsymbol{\nabla}\boldsymbol{u}$, noté $\boldsymbol{D}$. Celui-ci, aussi appelé tenseur des taux de déformation, est calculé à partir de $\boldsymbol{L}$ comme

$$\boldsymbol{D} = \frac{1}{2}\left(\boldsymbol{L} + \boldsymbol{L}^T\right) \,. \tag{A.2.6}$$

Pour un fluide newtonien, le tenseur des contraintes visqueuses $\boldsymbol{\tau}_{\text{v}}(\boldsymbol{D})$ s'écrit

$$\boldsymbol{\tau}_{\text{v}} = 2\mu\boldsymbol{D} - \frac{2}{3}\mu\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u}\boldsymbol{I} \,, \tag{A.2.7}$$

[1] L'opérateur matriciel déviateur est défini pour un tenseur d'ordre 2 $\boldsymbol{A}$ comme $\text{dev}(\boldsymbol{A}) = \boldsymbol{A} - \frac{\text{Tr}(\boldsymbol{A})}{3}\boldsymbol{I}$.

Pour un fluide incompressible, ou un écoulement incompressible ($\boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u}=0$), cette relation se réduit à $\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} = 2\mu\boldsymbol{D}$.

Pour un fluide incompressible de Reiner–Rivlin du premier ordre, introduit en section 4.1.2, le tenseur des contraintes visqueuse s'écrit

$$\boldsymbol{\tau}_{\mathrm{v}} = 2\mu(\dot{\gamma})\boldsymbol{D}\,. \tag{A.2.8}$$

Les équations (A.2.1) et (A.2.4) se réécrivent en utilisant la décomposition (A.2.5), en négligeant les efforts volumiques et en prenant la masse volumique ρ du fluide constante selon :

- l'hypothèse de fluide newtonien

$$\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla}\cdot(\boldsymbol{u}\otimes\boldsymbol{u}) = -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla}p + \nu\boldsymbol{\Delta}\boldsymbol{u} + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{f}_v\,, \tag{A.2.9a}$$

$$0 = \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u}\,; \tag{A.2.9b}$$

- l'hypothèse de fluide de Reiner–Rivlin

$$\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + \boldsymbol{\nabla}\cdot(\boldsymbol{u}\otimes\boldsymbol{u}) = -\frac{1}{\rho}\boldsymbol{\nabla}p + \nu(\dot{\gamma})\boldsymbol{\Delta}\boldsymbol{u} + 2\boldsymbol{D}\cdot\boldsymbol{\nabla}\nu(\dot{\gamma}) + \frac{1}{\rho}\boldsymbol{f}_v\,, \tag{A.2.10a}$$

$$0 = \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{u}\,. \tag{A.2.10b}$$

A.3 Solution analytique en hémodynamiques pulsée

Considérant l'écoulement laminaire d'un fluide newtonien incompressible dans une conduite cylindrique ayant une symétrie de révolution, le champ de vitesse s'exprime comme

$$\boldsymbol{u} = u_z(r,t)\boldsymbol{e}_z \tag{A.3.1}$$

avec $\boldsymbol{e}_z$ le vecteur unitaire dans la direction longitudinale. D'après l'écriture du champ de vitesse (A.3.1), les équations (A.2.9) en coordonnées cylindriques se réduisent à

$$0 = -\frac{\partial p}{\partial r}\,, \tag{A.3.2a}$$

$$\frac{\partial u_z}{\partial t} = -\frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial z} + \frac{\nu}{r}\left[\frac{\partial}{\partial r}\left(r\frac{\partial u_z}{\partial r}\right)\right]\,. \tag{A.3.2b}$$

Il est d'usage de considérer dans les équations (A.3.2) une variable définie positive pour caractériser le gradient de pression qui anime l'écoulement pulsé. On écrira par la suite

$$G(t) = -\frac{\partial p}{\partial z}\,.$$

L'équation de conservation de la quantité de mouvement suivant la direction longitudinale (A.3.2b) se réécrit

$$\frac{1}{\nu}\frac{\partial u_z}{\partial t} = \frac{G(t)}{\mu} + \frac{1}{r}\left[\frac{\partial}{\partial r}\left(r\frac{\partial u_z}{\partial r}\right)\right]\,, \tag{A.3.3}$$

avec ν la viscosité cinématique $\nu = \mu/\rho$. Sous l'hypothèse d'écoulement pulsé, de période T, l'opposé du gradient de pression $G(t)$ peut être décomposé en une série de Fourier comme

$$G(t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} G_n \exp\left(j\Omega n t\right)\,, \tag{A.3.4}$$

avec $j^2 = -1$ l'imaginaire pur, $\Omega = 2\pi/T$ la pulsation fondamentale et G_n les modes complexes de Fourier ayant la propriété suivante $G_{-n} = [G_n]^\star$ (* désignant le complexe conjugué). L'équation (A.3.3) étant linéaire, l'écoulement fluide répond linéairement à chaque mode de la décomposition (A.3.4). Ainsi, le champ de vitesse, et le débit volumique associé, peuvent également se décomposer en série de Fourier selon

$$u_z(r,t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} u_{z,n}(r)\exp\left(j\Omega n t\right) , \tag{A.3.5a}$$

$$Q_v(t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} Q_{v,n}\exp\left(j\Omega n t\right) , \tag{A.3.5b}$$

avec $u_{z,n}(r)$ et $Q_{v,n}$ respectivement les modes complexes de vitesse et de débit volumique. En écrivant l'équation (A.3.3) pour chaque mode de vitesse $u_{z,n}$, il vient

$$r^2\frac{\mathrm{d}^2 u_{z,n}}{\mathrm{d}r^2} + r\frac{\mathrm{d}u_{z,n}}{\mathrm{d}r} + r^2\frac{G_n}{\mu} = \frac{j\Omega n}{\nu}r^2 u_{z,n} , \quad \forall n \in \mathbb{Z}^* . \tag{A.3.6}$$

La décomposition modale transforme une équation aux dérivées partielles en une équation aux dérivées ordinaires (EDO) du second ordre. Pour $n = 0$, la solution de (A.3.6) est la solution de Poiseuille $u_{z,0}(r) = \frac{R_\mathrm{l}^2 G_0}{4\mu}\left(1 - (r/R)^2\right)$, avec R_l le rayon luminal.

Pour $n \in \mathbb{Z}^*$, il faut résoudre l'équation différentielle ordinaire non homogène (A.3.6). Pour ce faire, celle-ci est décomposée en une EDO homogène et une solution particulière. La solution particulaire de (A.3.6) s'écrit

$$u_{z,n}^p = \frac{G_n}{j\rho\Omega n} , \quad \forall n \in \mathbb{Z}^* . \tag{A.3.7}$$

En utilisant le changement de variable $z^2 = -j\Omega n r^2/\nu$, l'équation homogène de (A.3.6) peut s'écrire sous la forme de l'équation de Bessel d'ordre zéro

$$z^2\frac{\mathrm{d}^2 u_{z,n}}{\mathrm{d}z^2} + z\frac{\mathrm{d}u_{z,n}}{\mathrm{d}z} + z^2 u_{z,n} = 0 \, \forall n \in \mathbb{Z}^* , \tag{A.3.8}$$

ayant pour solution $u_{z,n}^h = A_n J_0(r) + B_n Y_0(z)$ avec A_n et B_n des constantes d'intégrations et J_0 et Y_0 respectivement les fonctions de Bessel de première et deuxième espèce. Au voisinage de $r = 0$, la solution $u_{z,n}^h$ devant rester bornée, on prendra $B_n = 0 \ \forall n$. La solution totale de (A.3.6) s'écrit

$$u_{z,n} = u_{z,n}^h + u_{z,n}^p = A_n J_0(z) + \frac{G_n}{j\rho\Omega n} \, \forall n \in \mathbb{Z}^* . \tag{A.3.9}$$

Enfin, en appliquant la condition limite à la paroi $u_{z,n} = 0 \ \forall n$, la composante modale de vitesse dans un écoulement de Womersley s'écrit sous la forme

$$u_{z,n}(z) = \frac{G_n}{j\rho n\Omega}\left(1 - \frac{J_0(z)}{J_0(z_R)}\right) , \tag{A.3.10}$$

Le champ de vitesse total vérifiant l'équation (A.3.3) et la décomposition (A.3.4) s'écrit finalement, dans une forme faisant apparaître le nombre de Womersley (voir équation (4.1.4)),

$$u_z(\xi,t) = \frac{R_\mathrm{l}^2 G_0}{4\mu}\left(1 - \xi^2\right) + \sum_{n\in\mathbb{Z}^*}\frac{R_\mathrm{l}^2 G_n}{jn\mu\mathrm{Wo}^2}\left(1 - \frac{J_0(\beta_n\xi)}{J_0(\beta_n)}\right)\exp\left(j\Omega n t\right) , \tag{A.3.11}$$

avec $\beta_n = \mathrm{Wo}\sqrt{-jn}$ et $\xi = r/R_\mathrm{l}$.

Modes	Valeur en $\mathrm{m}^3\,\mathrm{s}^{-1}$
$Q_{v,0}$	$6.4736 \times 10^{-6} + 0.0000j$
$Q_{v,1}$	$1.7970 \times 10^{-6} - 2.5027 \times 10^{-6}j$
$Q_{v,2}$	$-2.3988 \times 10^{-6} - 3.3615 \times 10^{-6}j$
$Q_{v,3}$	$-7.8338 \times 10^{-7} + 2.0336 \times 10^{-6}j$
$Q_{v,4}$	$2.4116 \times 10^{-7} + 2.7850 \times 10^{-7}j$
$Q_{v,5}$	$-9.4912 \times 10^{-10} + 2.6106 \times 10^{-7}j$
$Q_{v,6}$	$1.7839 \times 10^{-7} + 1.6805 \times 10^{-7}j$
$Q_{v,7}$	$1.6986 \times 10^{-7} - 2.2084 \times 10^{-8}j$
$Q_{v,8}$	$-9.8636 \times 10^{-10} - 5.1241 \times 10^{-8}j$
$Q_{v,9}$	$4.7544 \times 10^{-8} + 1.0052 \times 10^{-9}j$
$Q_{v,10}$	$-1.3332 \times 10^{-9} - 4.8490 \times 10^{-8}j$

Tab. A.1 : Modes de la décomposition en série de Fourier du débit volumique visible en Figure 4.3 avec $j^2 = -1$ l'imaginaire pur. Les modes d'indice négatif sont les complexes conjugués des modes d'indice positif, *i.e.* $Q_{v,-i} = [Q_{v,i}]^\star$ (avec * désignant le complexe conjugué).

Expérimentalement et en conditions de laboratoire, il est très difficile de mesurer de façon non-invasive un gradient de pression. Cette remarque rend toute mesure de pression impossible à réaliser dans des conditions *in vivo* chez l'animal ou le patient. En revanche, des mesures de débit sont bien plus simples à acquérir que se soit en condition de laboratoire ou d'examen clinique. En intégrant l'équation (A.3.11) sur la section de la conduite, on peut exprimer le débit comme

$$Q_v(t) = \frac{\pi R_1^4}{8\mu} G_0 + \frac{\pi R_1^4}{j\mu \mathrm{Wo}^2} \sum_{n \in \mathbb{Z}^*} \frac{G_n}{n} \left[1 - F_W(\beta_n)\right] \exp\left(j\Omega n t\right) , \tag{A.3.12}$$

avec la fonction de Womersley

$$F_W(\beta_n) = \frac{2J_1(\beta_n)}{\beta_n J_0(\beta_n)} . \tag{A.3.13}$$

En identifiant terme à terme dans l'équation (A.3.12), on peut déduire les relations entre chaque mode de $G(t)$ et de $Q(t)$. Ces relations linéaires s'écrivent

$$G_0 = \frac{8\mu Q_{v,0}}{\pi R_1^4} \quad \text{pour } n = 0, \quad G_n = \frac{j\mu \mathrm{Wo}^2 n Q_{v,n}}{\pi R_1^4 (1 - F_W(\beta_n))} \quad \forall n \in \mathbb{Z}^* . \tag{A.3.14}$$

Un profil de vitesse de Womersley calculé d'après une courbe de débit publiée dans la littérature est visible en Figure 4.3. La décomposition du débit volumique en une série de 11 modes complexes est visible en Table A.1.

Annexe B

Validation du module `solve_dde`

Dans cette annexe, nous présentons deux benchmarks du solveur d'équations aux dérivées à retards (EDRs) développé durant ce doctorat. Le solveur ainsi que de multiples autres benchmarks sont disponibles à l'adresse suivante https://gitlab.com/jrme.jansen/solve_dde.

B.1 Système convergent analytique

La première validation proposée est faite par rapport à une EDR disposant d'une solution analytique [13]. L'EDR vérifiant

$$\frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = -y(t-\tau) \quad \text{pour } t \geq 0\,, \quad y(t) = 1 \text{ pour } t \in [-\tau, 0]\,, \tag{B.1.1}$$

a pour solution analytique

$$y(t) = \sum_{n=0}^{[t/\tau]+1} \frac{[(n-1)\tau - t]^n}{n!} \tag{B.1.2}$$

avec $[x]$ la partie entière de x.

La Figure B.1 présente les intégrations numériques de (B.1.1) avec le solveur maison `solve_dde` et le solveur `dde23` de `Matlab`. La Figure B.1 **(a)** présente l'évolution temporelle de $y(t)$ sur l'ordonnée de droite ainsi que les valeurs des pas de temps sur l'ordonnée de gauche en échelle logarithmique. On observe le même comportement des algorithmes de pas de temps adaptatif pour les deux solveurs. La Figure B.1 **(b)** présente l'erreur relative des deux intégrations numériques. Les erreurs sont sensiblement les mêmes. Au regard de la Figure B.1, notre algorithme `solve_dde` est validé dans le cas d'un EDR "simple". Ci-après, nous validons le solveur avec un cas-test plus complexe utilisant toutes les fonctionnalités du solveur.

B.2 Problème de la valise à roulette

Dans le but de valider les détections d'évènements durant l'intégration d'EDRs, l'extension continue de la paire RK3(2), le redémarrage après des modifications des équations et la gestion de discontinuité d'ordre zéro en condition initiale, nous intégrons le problème de la valise à roulette, *"two-wheeled suitcase"* [231]. La dynamique d'une valise à roulette est décrite par l'équation du second ordre à retard

$$\frac{\mathrm{d}^2\theta}{\mathrm{d}t^2} + \mathrm{sign}(\theta)\gamma\cos(\theta) - \sin(\theta) + \beta\theta(t-\tau) = A\sin(\Omega t + \eta)\,, \tag{B.2.1}$$

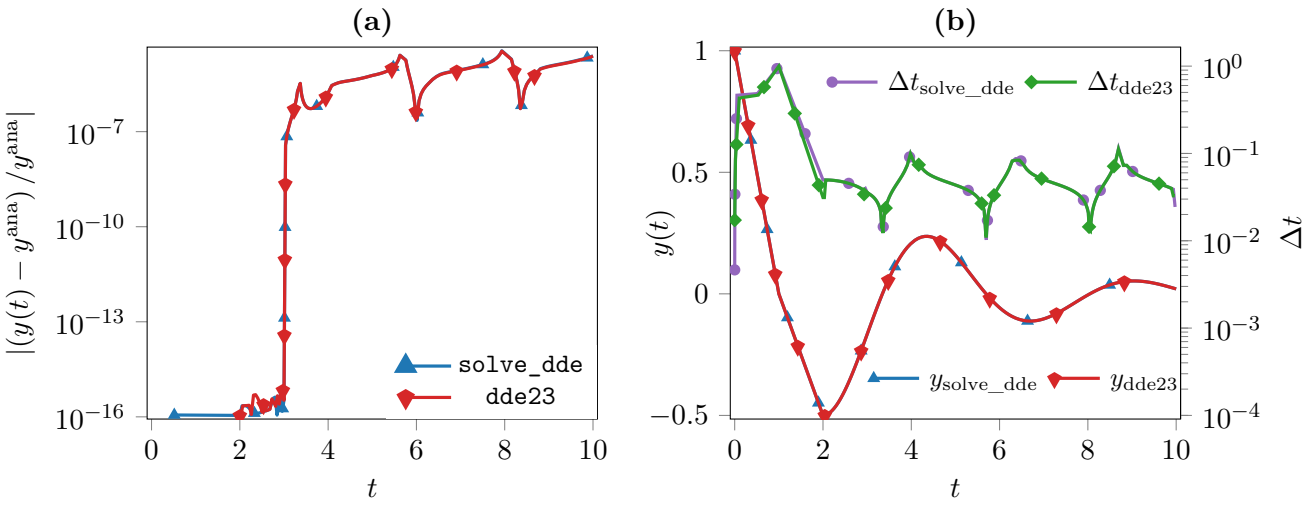


FIG. B.1 : Validation de `solve_dde` sur l'EDR (B.1.1) et comparaison avec `dde23`. **(a)** : Erreur relative de l'intégration numérique par rapport à la solution analytique. **(b)** : Ordonnée de gauche : évolution temporelle de y. Ordonnée de droite : variation des pas de temps choisis par les algorithmes en échelle logarithmique.

pour $t \geq 0$ et $y(t) = 0$ pour $t \in [-\tau, 0]$. Cette équation modélise une valise à deux roues pouvant vaciller d'un côté à l'autre lorsqu'elle est tirée. Lorsqu'elle bascule, la personne tirant la valise tente de le remettre à la verticale en appliquant un moment de rappel sur la poignée [231]. Il y a un retard dans cette réponse modélisée par le terme $\beta\theta(t-\tau)$. Après transformation de l'équation du second ordre (B.2.1) en deux équations du premier ordre en posant $y_1(t) = \theta(t)$ et $y_2(t) = \mathrm{d}\theta/\mathrm{d}t$, l'intégration numérique est réalisée entre $t \in [0, 12]$ avec les tolérances relative et absolue respectivement de $A = 1 \times 10^{-10}$ et $R = 1 \times 10^{-5}$ et les paramètres suivants : $\gamma = 2.48$, $\beta = 1$, $\tau = 0.1$, $A = 0.75$, $\Omega = 1.37$, $\eta = \arcsin(\gamma/A)$ [231]. L'objectif est de détecter deux types d'évènements terminaux (arrêt de l'intégration numérique) durant l'intégration temporelle :

- (a) une roue touche le sol ($\theta = 0$),
- (b) la valise est tombé ($|\theta - \pi/2| = 0$) qui est l'évènement finale.

Après qu'une roue ait touché le sol, lors du redémarrage de l'intégration, l'angle est réinitialisé à zéro et la vitesse angulaire est multipliée par 0.913 [231].

Nous présentons en Figure B.2 le plan de phase du problème de la valise tombant à $t_{\text{tombe}} = 11.67$ après intégration avec `dde23` et `solve_dde`. Un bilan des détections des évènements (a) et (b) est proposé en Table B.1 avec les comparaisons des résultats obtenus avec `dde23`, `DDE_SOLVER`[1] et les valeurs de référence. D'après la table, nous validons les procédures de locations d'évènements, l'extension continue de la paire RK3(2), la possibilité de redémarrages et la gestion des discontinuités initiales d'ordre zéro.

[1]Code disponible sur https://github.com/WarrenWeckesser/dde_solver

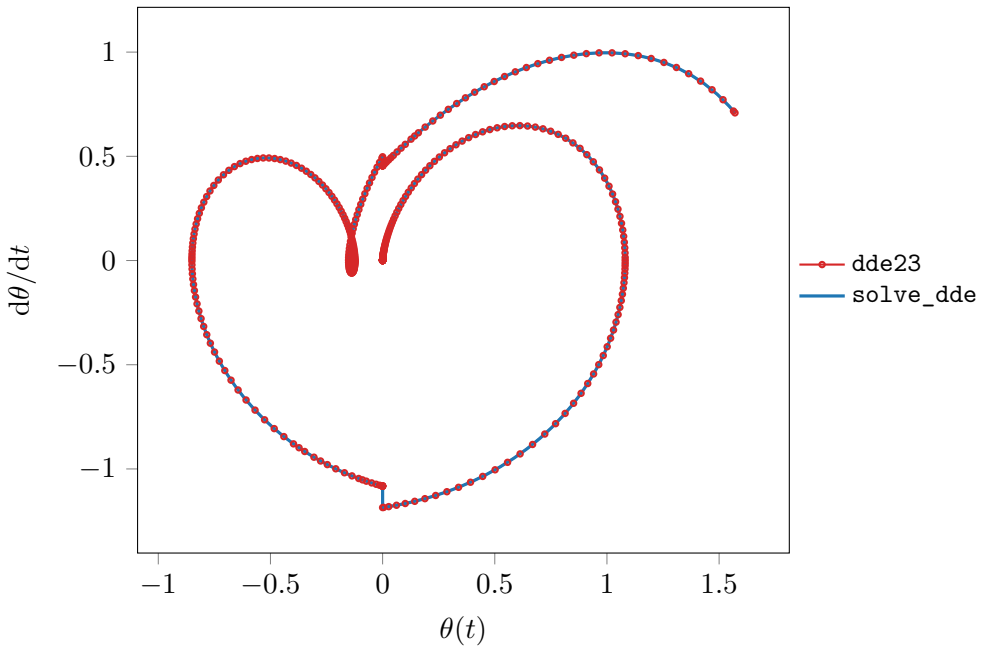


FIG. B.2 : Plan de phase du problème de la valise à deux roues (B.2.1).

	`solve_dde`	`dde23`	`DDE_SOLVER`	Référence
Roue touche le sol à $t =$	4.516774199525801	4.5167708185	4.516757086163082	4.516757065
Erreurs relatives	$3.79354602 \times 10^{-6}$	$3.04499441 \times 10^{-6}$	$4.68545942 \times 10^{-9}$	
Roue touche le sol à $t =$	9.751109933998844	9.7511043904	9.751084772797627	9.751053145
Erreurs relatives	$5.82388364 \times 10^{-6}$	$5.25537080 \times 10^{-6}$	$3.24352633 \times 10^{-6}$	
Valise tombe à $t =$	11.670383517595418	11.670383672	11.67038588352464	11.670393497
Erreurs relatives	$8.55104379 \times 10^{-7}$	$8.41873927 \times 10^{-7}$	$6.52375206 \times 10^{-7}$	

TAB. B.1 : Comparaison des instants où des évènements ont été détectés durant l'intégration numérique du problème de la valise à roulette (B.2.1). .

Annexe C

Le module pyTG

Dans cette annexe, nous présentons brièvement le module `python`, nommé `pyTG`, qui a été implémenté durant cette thèse afin de réaliser les simulations présentées aux chapitres 6, 7, et 8. En section C.1 et en section C.2, nous présentons la structure du module respectivement dans une configuration d'artère monodimensionnelle et 2D axisymétrique. Enfin en section C.3, nous discutons des moyens de post-traitement implémentés pour les deux types de configurations.

`pyTG` est disponible publiquement à l'adresse `https://gitlab.com/jrme.jansen/pyTG`. Tous les fichiers d'initialisations ainsi que les scripts d'exécutions des cas considérés dans ce manuscrit sont accessible dans la section des tutoriaux `https://gitlab.com/jrme.jansen/pyTG/tutorials`. Ce module dispose d'une documentation référencée directement accessible dans les codes sources ou compilable avec `sphinx` pour un rendu plus esthétique de la documentation.

Le module est implémenté dans un paradigme de programmation orienté objet. Les simulations sont le fruit de multiples interactions entres les divers objets présentés ci-dessous. La Figure C.1 présente un diagramme de type Langage de Modélisation Unifié (LMU) du module afin de donner une vision d'ensemble du fonctionnement et des interactions de `pyTG`.

C.1 Configuration monodimensionnelle

Dans une configuration 1D, à partir des initialisations des objets `Fluid` et `Artery`, l'objet `Hemodynamic` est instancié. Ces objets sont utiles à l'initialisation de la classe `Jansen1D` qui implémente les équations du modèle d'hyperplasie intimale proposé au Chapitre 5. Enfin, l'objet `Coupling_1D`, demandant l'initialisation d'un objet `Jansen_1D`, permet de faire communiquer `Jansen_1D` et `Hemodynamic` pour simuler le développement de l'hyperplasie intimale dans cette configuration monodimensionnelle. L'intégration temporelle des équations différentielles du modèle de croissance tissulaire a été réalisée avec le solveur `solve_dde`, dont la méthode numérique est introduite en section 4.3 et dont une validation du code est proposée en Annexe B.

C.2 Configuration 2D axisymétrique

Dans une configuration 2D axisymétrique, il est nécessaire d'initialiser d'autres objets pour simuler le développement pathologique : `Mesh`, `CFD_OpenFoam`. Ensuite, à l'instar du cas monodimensionnel, les objets `Jansen_2D` et `Coupling_2D` doivent être initialisés.

Ces simulations peuvent être exécutées en parallèle. Cette fonctionnalité est disponible par défaut dans `OpenFOAM`, que nous utilisons dans la classe `CFD_OpenFoam` pour résoudre numériquement l'hé-

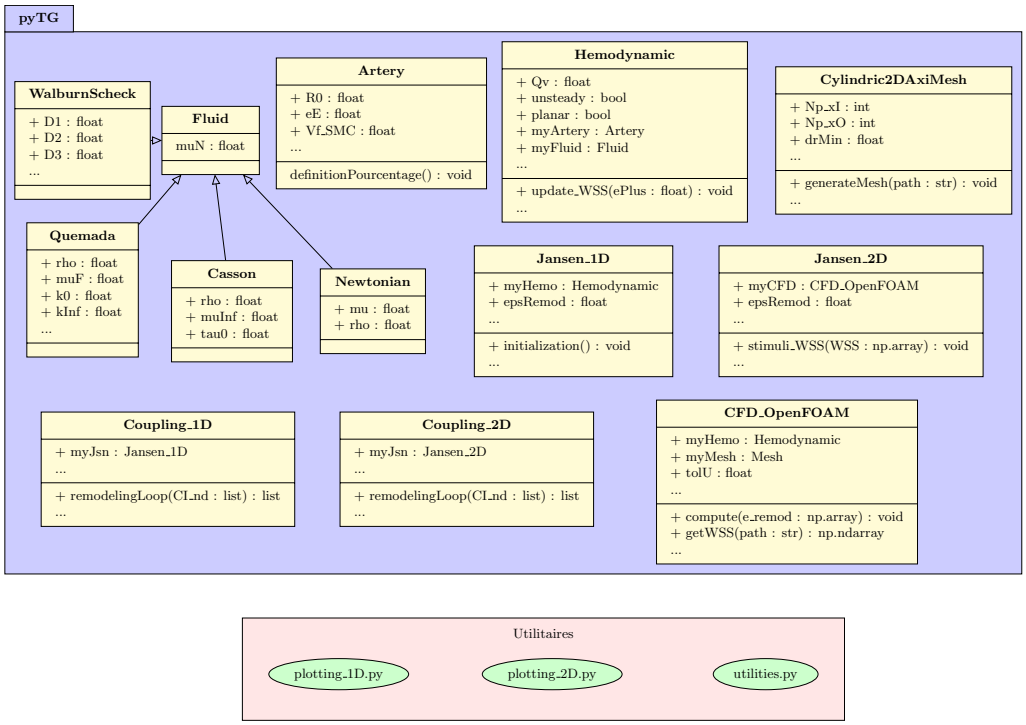


FIG. C.1 : Diagramme de type Langage de Modélisation Unifié (LMU) du module `pyTG`.

modynamique. En revanche, pour la simulation du modèle d'HI sur notre maillage compartimental de la paroi artérielle, une implémentation maison d'un processus de parallélisation, utilisant le module `multiprocessing`, a été réalisée.

C.3 Méthodes de post-traitements

En parallèle des objets utilisés pour la simulation de notre modèle d'hyperplasie intimale, des procédures de post-traitement des cas 1D et 2D axisymétrique ont été développées dans les fichiers `plotting_1D.py` et `plotting_2D.py`. Ces fichiers contiennent les fonctions utiles aux post-traitements des simulations. Les post-traitements réalisés pour présenter les résultats des simulations dans ce manuscrit sont issus des exécutions de scripts `bash` également disponibles sur le `gitlab` du module dans les dossiers tutoriaux.

Annexe D

Développement analytique sur l'équation de diffusion-réaction

D.1 Analyse dimensionnelle

Nous utilisons des coordonnées cylindriques (r, θ, z), avec r le rayon, θ l'angle polaire et z la coordonnée axiale. L'équation de diffusion-réaction instationnaire qui décrit l'évolution de la concentration C d'un facteur de croissance dans la paroi artérielle s'écrit

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(r\frac{\partial C}{\partial r}\right) - kC \quad \text{dans } \Omega_\mathrm{i} \cup \Omega_\mathrm{m} \cup \Omega_\mathrm{a}\,. \tag{D.1.1}$$

avec D le coefficient de diffusion moléculaire de la paroi artérielle, et k le taux de consommation du milieu. Les domaines Ω_i, Ω_m et Ω_a sont décrits dans la Figure 5.1.

L'équation de diffusion-réaction instationnaire adimensionnalisée s'écrit

$$\frac{L^2}{T_{gr}D}\frac{\partial C^\dagger}{\partial t^\dagger} = \frac{1}{r^\dagger}\frac{\partial}{\partial r^\dagger}\left(r^\dagger\frac{\partial C^\dagger}{\partial r^\dagger}\right) - k^\dagger C^\dagger\,, \tag{D.1.2}$$

avec les variables adimensionnelles

$$C^\dagger = \frac{C}{\widetilde{C}}\,, \quad r^\dagger = \frac{r}{L}\,, \quad t^\dagger = \frac{t}{T_{gr}}\,. \tag{D.1.3}$$

$\widetilde{C}$, L et T_{gr} sont respectivement la concentration caractéristique, la longueur caractéristique et une échelle de temps de croissance caractéristique. La consommation sans dimension est $k^\dagger = kL^2/D$, et le rapport sans dimension $L^2/(T_{gr}D)$ exprime l'échelle de temps de diffusion par rapport à l'échelle de temps de croissance.

En supposant une échelle de temps de croissance tissulaire même court ($T_{gr} \sim 1$ jour), l'épaisseur de la paroi artérielle $L = 500$ µm et le coefficient de diffusion moléculaire du monoxyde d'azote $D = 8.48 \times 10^{-10}$ m^2 s^{-1} [152], le nombre sans dimension $L^2/(T_{gr}D) = 3.6 \times 10^{-3}$ reste bien inférieur à l'unité. Même en prenant l'échelle de temps transitoire de l'adaptation des cellules endothéliales à l'hémodynamique, qui est de l'ordre de $T_\mathrm{tr} \sim$ heures comme décrit par Hahn et Schwartz [97], la dépendance temporelle de (D.1.1) reste négligeable.

Selon cette étude dimensionnelle, nous négligeons le terme dépendant du temps dans l'équation (D.1.2) — ce type de démarche a également été proposé dans une étude précédente [95] — et nous obtenons la réaction de diffusion stationnaire suivante

$$\frac{D}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(r\frac{\partial C}{\partial r}\right) - kC = 0\,. \tag{D.1.4}$$

D.2 Développement de l'expression du terme source dans le modèle biochimique de la modélisation multiéchelle de l'hyperplasie intimale

Le problème complet à résoudre est l'équation (D.1.4) à laquelle s'ajoute les conditions aux limites de Neumann suivantes

$$-D \left.\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}r}\right|_{r=R_\mathrm{l}} = B \quad \text{en } r = R_\mathrm{l}\,, \tag{D.2.1a}$$

$$\left.\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}r}\right|_{r=R_\mathrm{ext}} = 0 \quad \text{en } r = R_\mathrm{ext}\,, \tag{D.2.1b}$$

pour modéliser l'influence de l'endothélium sur la biodisponibilité du facteur de croissance x dans la paroi artérielle. Les équations (D.2.1a) et (D.2.1b) sont respectivement une condition de conservation du flux massique (voir aussi l'équation (5.2.22) en section 5.2.4.1) et une condition d'absence de flux au rayon artériel externe. Le terme B est dépendant de la contrainte pariétale et de l'état de l'endothélium dans notre modèle d'hyperplasie intimale.

On note $\kappa^2 = k/D$. L'équation (D.1.4) est une équation de Bessel, dont la solution avec les conditions aux limites (D.2.1) est

$$C(r) = \frac{B}{\kappa D} \frac{I_1(\kappa R_\mathrm{ext})K_0(\kappa r) + K_1(\kappa R_\mathrm{ext})I_0(\kappa r)}{K_1(\kappa R_\mathrm{l})I_1(\kappa R_\mathrm{ext}) - I_1(\kappa R_\mathrm{l})K_1(\kappa R_\mathrm{ext})} \tag{D.2.2}$$

avec $I_{0,1}$, $K_{0,1}$ les fonctions de Bessel modifiées de première et de seconde espèce. Le flux massique vectoriel provient de la loi de Fick $\boldsymbol{J} = -D\boldsymbol{\nabla}C$, et son amplitude dans la direction radiale $\boldsymbol{n}$ s'écrit

$$\begin{aligned} J &= (-D\boldsymbol{\nabla}C)\cdot\boldsymbol{n} = \\ &= B\frac{I_1(\kappa r)K_1(\kappa R_\mathrm{ext}) - K_1(\kappa r)I_1(\kappa R_\mathrm{ext})}{I_1(\kappa R_\mathrm{l})K_1(\kappa R_\mathrm{ext}) - K_1(\kappa R_\mathrm{l})I_1(\kappa R_\mathrm{ext})}\,. \end{aligned} \tag{D.2.3}$$

Pour définir le paramètre de production nécessaire dans l'équation (5.2.13) du modèle biochimique, nous intégrons J sur la surface d'un morceau d'artère de longueur Δz au rayon r, ce qui revient à multiplier par $2\pi r\Delta z$ (D.2.3) selon

$$m(r) = 2\pi r\Delta z\; B\frac{I_1(\kappa r)K_1(\kappa R_\mathrm{ext}) - K_1(\kappa r)I_1(\kappa R_\mathrm{ext})}{I_1(\kappa R_\mathrm{l})K_1(\kappa R_\mathrm{ext}) - K_1(\kappa R_\mathrm{l})I_1(\kappa R_\mathrm{ext})}\,. \tag{D.2.4}$$

m est la quantité de facteur de croissance en fonction de la coordonnée radiale. Pour revenir à la quantité moyenne de x sur les épaisseurs des couches artérielles considérées, à savoir l'intima et la média, l'équation (D.2.4) est intégrée sur les épaisseurs des couches (voir équations (5.2.14)).

Annexe E

Analyse de sensibilité globale

L'analyse de sensibilité (AS) est définie par Saltelli et al. [219] comme *"The study of how uncertainty in the output of a model (numerical or otherwise) can be apportioned to different sources of uncertainty in the model input"*. Au-delà du classement par ordre d'influence des paramètres du modèle, l'AS peut permettre de

- (a) vérifier le modèle ainsi que son implémentation ;
- (b) simplifier le modèle ;
- (c) justifier des choix de modélisation ;
- (d) améliorer la compréhension du modèle.

Nous proposons au chapitre 6 deux analyses de sensibilité globales (ASG). Dans cette section, nous souhaitons introduire brièvement des méthodes qui seront utilisées. Dans le domaine des AS, il est d'usage d'écrire un modèle comme une "boîte noire" qui lie les entrées, *e.g.* les paramètres du modèle, conditions initiales, lois, et les sorties, généralement le vecteur d'état du système, par la relation

$$\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{G}(\boldsymbol{X})\,.$$

$\boldsymbol{G}$ est la fonction "boîte noire" qui représente le modèle (équations différentielles (5.2.17) intégrées entre t_0 et t_f dans notre cas), $\boldsymbol{X} = (X_1, ..., X_d)^T$ est le vecteur des d paramètres d'entrées supposés indépendants et $\boldsymbol{Y}$ est le vecteur d'état de sortie.

On distingue deux grandes familles de méthodes : les méthodes locales (ASL) qui fournissent des informations locales autour d'une zone de l'espace des paramètres en calculant la dérivée $\partial Y/\partial X_i$ avec Y une sortie du modèle et X_i un paramètre du modèle ; et les méthodes globales (ASG), basées sur un cadre statistique, qui balayent l'ensemble du domaine de variation possible des paramètres d'entrées [110]. Pour des modèles linéaires, les ASL peuvent suffire mais cette approche n'est pas envisageable pour des modèles non-linéaires [219].

Ci-après, nous décrivons les méthodes d'ASGs utilisées pour explorer la sensibilité de notre modèle d'hyperplasie intimale en configuration monodimensionnelle. Les méthodes de Morris et de Sobol sont introduites respectivement en section E.1 et en section E.2. En section E.4, nous présentons les études de convergences de ces méthodes. Finalement, en sections E.5 et E.6, nous présentons des résultats complémentaires des études de Morris et Sobol proposées en section 6.2.

E.1 La méthode de Morris

La méthode de Morris est une méthode de criblage (*screening*) permettant une exploration rapide du comportement d'un modèle dans son espace des paramètres. L'objectif de la méthode est de proposer deux mesures de sensibilité pour distinguer trois types de paramètres ayant une influence (a) négligeable notée MN, (b) linéaire et additive notée MLA ou (c) non-linéaire ou ayant des interactions avec les autres paramètres notée MnLI [174]. Morris [174] considère les paramètres d'entrées X_i comme indépendants et normalisés tel que $X_i \in [0,1]$. L'espace des paramètres est un hypercube k-dimensionnel noté Ω. Une discrétisation de cet espace est faite par un maillage à p niveaux notée ω, où chaque paramètre normalisé X_i peut prendre les valeurs $\{0, 1/(p-1), 2/(p-1), ..., 1\}$. À défaut d'évaluer rigoureusement une dérivée de Y_i par rapport à X_i sur chaque nœud de ω, Morris [174] propose de calculer des ratios incrémentaux, les effets élémentaires. Pour une valeur donnée de $\boldsymbol{X}$ dans ω, un effet élémentaire du $i^{\text{ième}}$ paramètre sur la $k^{\text{ième}}$ sortie du modèle est défini comme

$$EE_{i,k} = \frac{\boldsymbol{G}_k(\boldsymbol{X} + \boldsymbol{e}_i\Delta) - \boldsymbol{G}_k(\boldsymbol{X})}{\Delta}\,, \tag{E.1.1}$$

avec Δ un incrément ayant une valeur choisie parmi $\{1/(p-1), ..., 1-1/(1-p)\}$, p le nombre de niveaux de discrétisation et $\boldsymbol{e}_i$ le vecteur nul, mais dont la $i^{\text{ième}}$ composante est égale à l'unité. La distribution finie des effets élémentaires $EE_{i,k}$ du paramètre X_i pour la sortie Y_k est notée $F_{i,k}$. Le nombre total d'$EE_{i,k}$ pour chaque $F_{i,k}$, selon la discrétisation ω, est de $p^{d-1}\left[p - \Delta(p-1)\right]$. Il est conseillé de discrétiser ω avec p pair et $\Delta = p/\left[2(p-1)\right]$ [174]. Dans cette étude, notre choix s'est porté sur $p = 4$ et $\Delta = 2/3$ qui sont les paramètres de discrétisation usuels [100].

Au lieu d'évaluer le modèle $N_e = 2 \times r \times d$ fois pour calculer r effets élémentaires des paramètres d'entrées, Morris [174] propose une méthode plus efficace qui ne demande que $N_e = r \times (d+1)$ évaluations via la construction de r trajectoires randomisées. Ce plan d'expérience produit $d+1$ points dans ω choisis aléatoirement pour chaque trajectoire. La méthode de Morris de par son plan d'expérience est une méthode OAT car deux points consécutifs d'une trajectoire sont différents à cause de l'unique variation d'un des paramètres d'entrée et le choix du $i^{\text{ième}}$ paramètre variant se fait aléatoirement. Le lecteur est orienté vers les références [219, 174, 100] pour plus de détails sur les trajectoires aléatoires du plan d'expérience.

Les mesures de sensibilité du $i^{\text{ième}}$ paramètre sur la $k^{\text{ième}}$ sortie, calculées à partir des $EE_{i,k}$ de toutes les trajectoires r, sont

$$\mu_{i,k,M} = \frac{1}{r}\sum_{j=1}^{r} EE_{i,k}^{j}\,, \tag{E.1.2}$$

$$\mu^*_{i,k,M} = \frac{1}{r}\sum_{j=1}^{r} \left|EE_{i,k}^{j}\right|\,, \tag{E.1.3}$$

$$\sigma^2_{i,k,M} = \frac{1}{r-1}\sum_{j=1}^{r} \left(EE_{i,k}^{j} - \mu\right)^2\,. \tag{E.1.4}$$

Les paramètres proposés sont simplement des estimations de mesures statistiques des distributions $F_{i,k}$. $\mu_{i,k,M}$ évalue l'influence globale moyenne du $i^{\text{ième}}$ paramètre sur la sortie Y_k. $\mu^*_{i,k,M}$, introduit par Campolongo et al. [33], estime la moyenne de la valeur absolue des EE_i, *i.e.* l'effet absolu moyen. Cet indice a été introduit car la mesure μ_M peut conduire à des erreurs d'analyse. En effet, si $F_{i,k}$ contient des effets élémentaires négatifs causés par un modèle à dynamique non monotone, certains effets peuvent s'annuler entre eux lors du calcul de μ_M, et produire une moyenne proche de zéro

alors que le facteur est largement influent sur la sortie. L'écart-type des effets élémentaires $\sigma_{i,k,M}$ estime l'ensemble des effets non-linéaires de X_i et/ou dus à des interactions avec d'autres paramètres. La méthode de Morris est considérée comme globale car les mesures proposées sont obtenues par moyenne d'un nombre de mesures locales, les effets élémentaires.

E.2 La méthode de Sobol

L'idée principale de la méthode est de décomposer la variance d'une sortie du modèle notée Y, $\mathrm{Var}(Y)$, en une somme de termes dépendants des entrées du modèle ainsi que de leurs interactions. Sobol [241] propose la décomposition d'une fonction "boîte noire" d'un modèle, notée f, selon

$$f = f_0 + \sum_i f_i + \sum_i \sum_{j>i} f_{ij} + \sum_i \sum_{j>i} \sum_{k>j} f_{ijk} + \cdots + f_{12\ldots k}\,, \tag{E.2.1}$$

dont le carré de chaque terme est intégrable sur Ω, le domaine hypercube unitaire d dimensionnel des entrées du modèle. Chaque terme est une unique fonction des paramètres en indice, *e.g.* $f_{ijk} = f(X_i, X_j, X_k)$. L'équation (E.2.1) n'est pas une décomposition en séries car elle a un nombre fini de termes : le premier terme f_0 est constant, les k suivants sont des fonctions du premier ordre f_i, les $\binom{k}{2}$ termes suivants sont des fonctions du deuxième ordre, et ainsi de suite [219]. Finalement, la décomposition comporte $\sum_{i=0}^{k} \binom{k}{i} = 2^k$ termes. Sobol [241] démontre que cette décomposition est unique si les termes de (E.2.1) sont orthogonaux deux à deux.

En supposant les paramètres d'entrées indépendants et uniformément distribués sur Ω, d'après (E.2.1) nous obtenons la décomposition de la variance de la sortie Y comme

$$\mathrm{Var}(Y) = \sum_i \mathrm{Var}_i(Y) + \sum_i \sum_{j>i} \mathrm{Var}_{ij}(Y) + \sum_i \sum_{j>i} \sum_{k>j} \mathrm{Var}_{ijk}(Y) + \cdots + \mathrm{Var}_{12\ldots d}(Y)\,, \tag{E.2.2}$$

avec $\mathrm{Var}_i(Y) = \mathrm{Var}\left[\mathbb{E}(Y\,|X_i)\right]$, $\mathrm{Var}_{ij}(Y) = \mathrm{Var}\left[\mathbb{E}(Y\,|X_iX_j)\right] - \mathrm{Var}_i(Y) - \mathrm{Var}_j(Y)$, ..., et $\mathbb{E}$ l'espérance. De (E.2.2) et après normalisation, les $2^k - 1$ indices de sensibilité de Sobol sont obtenus comme

$$\mathrm{S}_i = \frac{\mathrm{Var}_i}{\mathrm{Var}(Y)}\,, \quad \mathrm{S}_{ij} = \frac{\mathrm{Var}_{ij}}{\mathrm{Var}(Y)}\,, \quad \mathrm{S}_{ijk} = \frac{\mathrm{Var}_{ijk}}{\mathrm{Var}(Y)}\,, \quad \ldots \tag{E.2.3}$$

S_i est appelé indice du premier ordre du paramètre i et il mesure l'effet de la seule variation de X_i [219]. $\mathrm{S}_{ij}, \mathrm{S}_{ijk}$ sont appelés indices d'ordre 2, 3, et mesurent respectivement l'effet de l'interaction de X_i avec X_j, de X_i avec X_j et X_k, sur la sortie du modèle. La somme de tous les indices est égale à l'unité et la somme des indices du premier ordre est toujours inférieure ou égale à l'unité, *i.e.* $\sum_i \mathrm{S}_i + \sum_{j>i} S_{ij} + \cdots = 1$ et $\sum_i \mathrm{S}_i \leq 1$. Le calcul des $2^k - 1$ indices de Sobol pouvant être long, voir impossible dès lors que d augmente, un autre indice a été proposé car bien plus facile à évaluer, l'indice de Sobol total [110]

$$\mathrm{S}_{Ti} = \mathrm{S}_i + \sum_{j\neq i} \mathrm{S}_{ij} + \sum_{j\neq i, k\neq j, k>j} \mathrm{S}_{ijk} + \ldots\,. \tag{E.2.4}$$

Cet indice mesure la contribution totale à la variation du paramètre X_i sur la sortie, *i.e.* son effet de premier ordre ainsi que tous les effets d'ordres supérieurs dus aux interactions entre paramètres. Si $\mathrm{S}_{Ti} \sim 0$, on peut conclure que X_i n'a aucune influence sur la sortie du modèle. De plus, $\sum_i \mathrm{S}_{Ti} \geq 1$, car les interactions possibles entre X_i et X_j sont incluses dans S_{Ti} et dans S_{Tj}. Enfin, la différence entre les mesures $\mathrm{S}_{Ti} - \mathrm{S}_i$ permet de quantifier l'influence de X_i par les multiples interactions avec les autres paramètres [218].

Les estimations des indices de Sobol par méthodes numériques sont très coûteuses. En effet, les indices de Sobol sont construits à partir des variances, mathématiquement définies par des intégrales. Au lieu d'évaluer directement ces intégrales, des estimations par les méthodes de Monte Carlo et quasi-Monte Carlo sont utilisées. Cependant, le coût de ces calculs reste le facteur limitant de cette méthode surtout lorsque la dimensionnalité de l'espace des paramètres à explorer augmente. Le module `SALib` estime les indices par la méthode de quasi-Monte Carlo utilisant l'extension de Saltelli [220] de la suite quasi-aléatoire à faible divergence de Sobol [100]. Pour estimer les indices S_1 et S_T pour d paramètres, le nombre d'évaluations du modèle est de $N_e = n(d+2)$ avec n la taille de l'échantillon Monte Carlo [110]. Si l'estimation des indices du second ordre est demandée, le nombre d'évaluations du modèle sera de $N_e = n(2d+2)$.

E.3 Implémentation des méthodes d'ASG

Les études présentées en section 6.2 et dans cette annexe ont été réalisées avec le paquet `SALib` [100]. Ce module open source implémente, en `Python`, des méthodes les plus utilisées en ASGs. Le module fournit un "*workflow*" découplé qui permet à `SALib` d'être facilement utilisable. Ainsi, grâce à ce module, les études d'ASG n'ont demandé quasiment aucune implémentation numérique supplémentaire, mise à part quelques scripts d'exécutions parallèles et de post-traitements.

E.4 Études de convergence des méthodes

Pour valider les résultats de l'analyse par la méthode de Morris introduite ci-dessous, nous présentons en Figure E.1 une étude de convergence du paramètre μ^*_M, ainsi que son intervalle de confiance *bootstrap*, en fonction du nombre de trajectoires considérées pour les paramètres les plus influents sur les sorties du modèle. Nous remarquons que l'ordre d'importance des paramètres étudiés sur cette figure peut évoluer en fonction du nombre de trajectoires considérées. D'après la figure, nous choisirons le nombre de trajectoires $r = 1 \times 10^3$ pour étudier la sensibilité du modèle par la méthode de Morris car nous visualisons une convergence des μ^*_M et des intervalles de confiance *bootstrap* associés. Ce nombre de trajectoires correspond à $N_e = (d+1)r = 3.2 \times 10^4$ évaluations du modèle.

Une étude de convergence de la méthode de Sobol est présentée en Figure E.2 où l'indice total S_T ainsi que l'intervalle de confiance *bootstrap* des paramètres χ^{eq}, β, r_E, λ^{eq}, ζ et t_c sont tracés en fonction de la taille de l'échantillon n. Comme pour l'analyse de convergence de la méthode de Morris, l'ordre d'importance des paramètres varie en fonction de la taille de l'échantillon. La Figure montre une convergence de l'indice total pour tous les paramètres après $n > 1 \times 10^3$. D'après cette étude, nous choisissons la taille de l'échantillon à $n = 4096$.

E.5 Résultats de l'analyse de Morris

La Figure E.3 présente les résultats de l'analyse de Morris de toutes les sorties du modèle d'hyperplasie intimale plus le rayon luminal R_l à $t = 20$ jours. Les mesures de sensibilité des paramètres sont représentées dans le plan (μ^*_M, σ_M), permettant de distinguer quatre types de sensibilité des paramètres.

La Table E.1 présente les mesures de sensibilité de $S_i^\dagger$ à $t = 20$ jours pour tous les paramètres étudiés d'après un classement par rapport à $d_M = \sqrt{(\mu^*_M)^2 + \sigma^2_M}$.

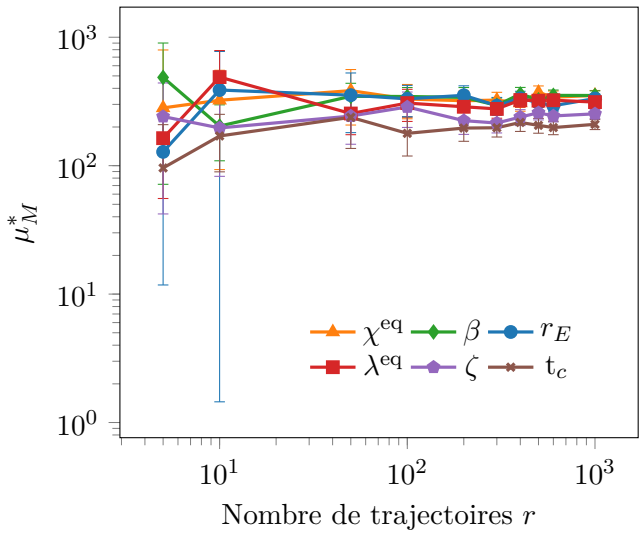


FIG. E.1 : Étude de convergence du nombre de trajectoires considérées r sur μ^*_M à $t = 20$ jours pour les six paramètres les plus influents sur la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$.

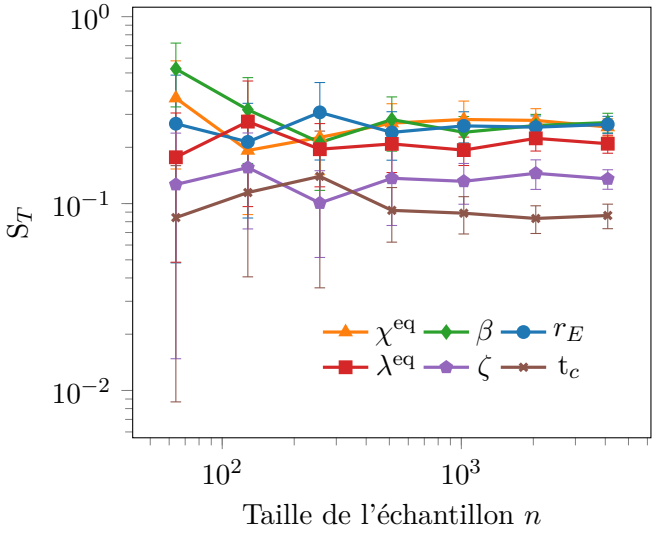


FIG. E.2 : Étude de convergence de la taille de l'échantillon n sur l'indice du première ordre S_T à $t = 20$ jours pour les six paramètres les plus influents sur la sortie $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$.

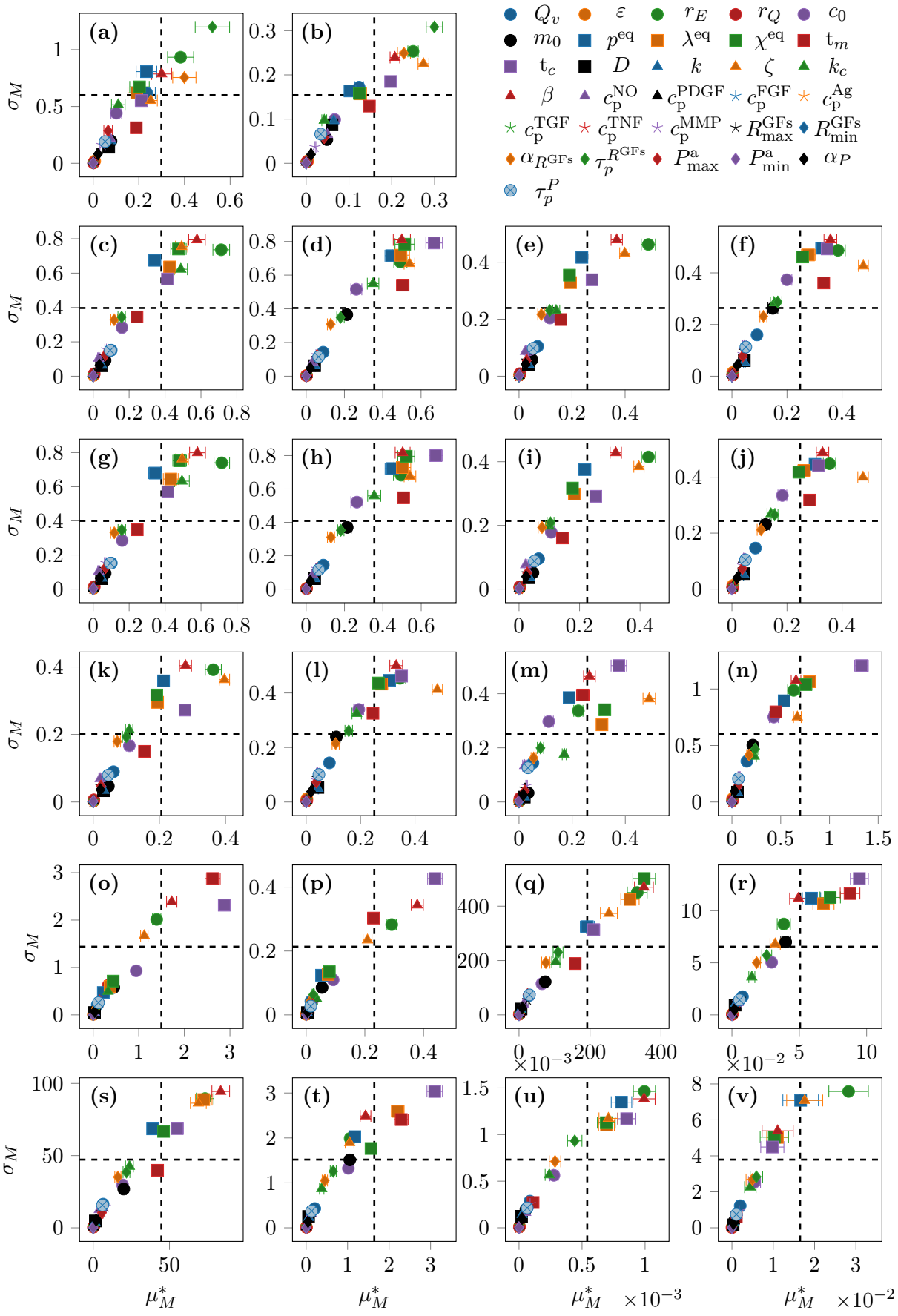


FIG. E.3 : Analyse de Morris à $t = 20$ jours avec $r = 1 \times 10^3$ trajectoires pour **(a)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{NO}}$, **(b)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{NO}}$, **(c)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{PDGF}}$, **(d)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{PDGF}}$, **(e)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{FGF}}$, **(f)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{FGF}}$, **(g)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{Ag}}$, **(h)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{Ag}}$, **(i)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{TGF}}$, **(j)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{TGF}}$, **(k)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{TNF}}$, **(l)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{TNF}}$, **(m)** $\delta_{\mathrm{i}}^{\mathrm{MMP}}$, **(n)** $\delta_{\mathrm{m}}^{\mathrm{MMP}}$, **(o)** $Q_{\mathrm{i}}^{\dagger}$, **(p)** $Q_{\mathrm{m}}^{\dagger}$, **(q)** $S_{\mathrm{i}}^{\dagger}$, **(r)** $S_{\mathrm{m}}^{\dagger}$, **(s)** $C_{\mathrm{i}}^{\dagger}$, **(t)** $C_{\mathrm{m}}^{\dagger}$, **(u)** R_l, **(v)** $E^{\dagger}$. Les lignes en pointillé découpent le plan en quatre zones caractéristiques de l'influence d'un paramètre sur la sortie du modèle.

	μ_M	μ_M^*	σ_M	$\mu_M^{*,\mathrm{conf}}$	d_M
χ^{eq}	-352.117	352.479	501.802	31.7256	613.226
β	350.308	351.821	469.874	26.5385	586.992
r_E	-332.553	333.092	450.344	27.8901	560.143
λ^{eq}	312.554	312.688	425	25.7525	527.635
ζ	250.536	253.21	373.27	23.8588	451.05
t_c	-190.24	209.791	313.706	17.6222	377.391
p^{eq}	187.017	192.338	324.671	19.6231	377.366
$\tau_p^{R^{\mathrm{GFs}}}$	-108.381	110.125	230.319	13.9088	255.292
t_m	-158.026	158.225	188.869	12.1075	246.387
k_c	-102.424	103.652	195.078	11.4806	220.905
$\alpha_{R^{\mathrm{GFs}}}$	-74.5791	75.4258	192.26	11.6601	206.526
m_0	72.8893	73.7568	121.864	6.68813	142.446
c_0	51.2516	64.561	114.506	6.4216	131.452
τ_p^P	28.3716	29.3996	73.4427	3.84804	79.1086
$P_{\mathrm{max}}^{\mathrm{a}}$	20.8269	24.1782	75.1878	3.95367	78.9797
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{MMP}}$	30.9381	31.2339	71.5064	4.08849	78.0303
Q_v	-1.34905	27.9666	71.18	3.97861	76.477
$R_{\mathrm{max}}^{\mathrm{GFs}}$	-20.1575	24.2799	53.5733	3.15977	58.8185
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{NO}}$	-6.93258	13.4419	39.5063	2.39046	41.7305
α_P	3.98466	9.0932	26.4037	1.6659	27.9257
D	0.279696	5.7292	21.55	1.10558	22.2985
k	-0.373135	5.39949	20.2119	1.28614	20.9207
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{TGF}}$	-1.45468	1.46375	3.38539	0.207004	3.68829
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{PDGF}}$	-0.983618	0.990804	2.97721	0.187089	3.13775
ε	0.777812	1.18777	2.88846	0.173976	3.12314
r	-0.033583	0.893759	2.54557	0.148572	2.69791
$P_{\mathrm{min}}^{\mathrm{a}}$	0.321474	0.331886	0.852961	0.0508491	0.915254
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{TNF}}$	0.0191379	0.0192786	0.163298	0.0120084	0.164432
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{Ag}}$	-0.029937	0.0457905	0.108961	0.00614101	0.118192
$c_{\mathrm{p}}^{\mathrm{FGF}}$	-0.00749924	0.00762301	0.0184383	0.00108849	0.019952
$R_{\mathrm{min}}^{\mathrm{GFs}}$	1.79×10^{-6}	1.86×10^{-6}	7.28×10^{-6}	4.24×10^{-7}	7.52×10^{-6}

TAB. E.1 : Mesures de sensibilité des paramètres après une analyse de Morris à $r = 1 \times 10^3$ trajectoires sur $S_i^\dagger(t = 20\mathrm{j})$. Les paramètres sont ordonnés par ordre d'influence par rapport à $d_M = \sqrt{(\mu_M^*)^2 + \sigma_M^2}$.

E.6 Résultats de l'analyse de Sobol

La Figure E.4 présente les résultats de l'analyse de Sobol de toutes les sorties du modèle d'hyperplasie intimale plus le rayon luminal R_l à $t = 20$ jours. Les indices de Sobol S_1 et S_T sont représentées pour les 13 paramètres étudiés.

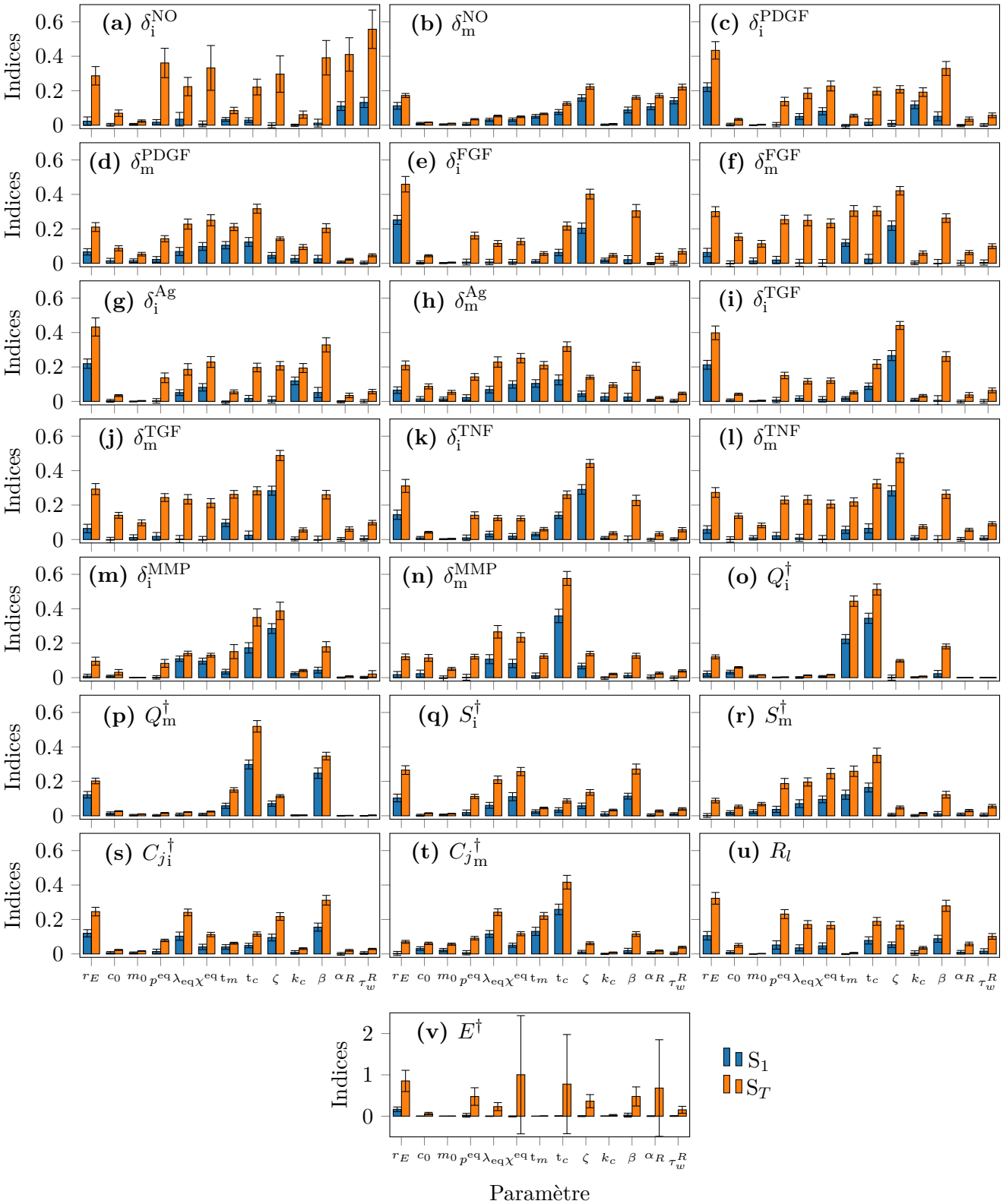


FIG. E.4 : Indices de Sobol du premier ordre S_1, total S_T et intervalles de confiance *bootstrap* à 95% associés des 13 paramètres considérés par rapport aux sorties du modèle à $t = 20$ jours. L'analyse de Sobol a été réalisée à partir d'une taille d'échantillon de $n = 4096$. Toutes les sorties sont tracées sur la même plage de valeurs (Indices $\in [0, 0.7]$) sauf **(v)** $E^\dagger$ dont les indices S_T sont largement incertains.

Annexe F

Développement d'OpenFOAM

Tous les développements d'OpenFOAM réalisés durant ces travaux de thèse sont disponibles à l'adresse https://gitlab.com/jrme.jansen/devsopenfoamv5. Nous décrivons ci-dessus les conditions limites, solveurs, et utilitaires qui ont fait l'objet d'implémentations. La Table F.1 présente une liste de ces implémentations.

De multiples conditions limites utilisables en entrée mais aussi en sortie de conduite sont disponibles par défaut dans OpenFOAM. Cependant, les conditions limites usuelles de l'hémodynamique numérique n'était pas disponible de base sur OpenFOAM. En s'inspirant des implémentations disponibles, nous avons implémenté des conditions limites d'entrée ainsi qu'une condition limite de sortie pour les écoulements pulsés.

Les profils de vitesses analytiques stationnaires ainsi que le profil de Womersley pulsé, introduits en section 4.1.6 et développés en section A.3, ont été implémentés et utilisés aux Chapitres 7 et 8 en tant que conditions limites d'entrée d'artère.

Dans le cadre des simulations des écoulements pulsés artérielles, la pression est fortement dépendante des conditions aux limites imposées pour représenter le lit vasculaire en aval du domaine modélisé [266]. Au lieu d'imposer la traditionnelle condition limite du régime stationnaire de pression constant en sortie de domaine, une condition limite de type Windkessel à trois éléments a été implémentée. Celle-ci permet de coupler le domaine fluide simulé avec le lit vasculaire aval grâce à une équation aux dérivées ordinaires (EDOs). Ce modèle représente la structure du lit vasculaire aval d'une manière "groupée". Ces modèles sont basés sur l'analogie électro-hydraulique, *i.e.* analogie entre débit volumique Q_v et courant électrique, différence de pression P et différence de tension électrique et enfin loi d'Ohm et loi de Poiseuille (4.1.21) définissant la résistance hydraulique d'une conduite.

Le Windkessel 3D élément est régi par l'EDO suivante

$$C\frac{\mathrm{d}P(t)}{\mathrm{d}t} + \frac{P(t)}{R_d} = Q_v(t)\left(1 + \frac{R_p}{R_d}\right) + CR_p\frac{\mathrm{d}Q_v(t)}{\mathrm{d}t}\,, \tag{F.0.1}$$

avec $P(t) = p(t) - p_{\text{ext}}$ la différence de pression entre la pression à la frontière $p(t)$ et la pression en bout de réseau aval p_{ext}, $Q_v(t)$ le débit volumique à la frontière, C la compliance totale du lit vasculaire aval, *i.e.* le ratio volume de sang sur la pression dans le réseau aval, R_d la résistance des vaisseaux distaux et R_p la résistance des vaisseaux proximaux. Une représentation graphique est proposée en Figure F.1. La pression et le débit volumique sur la frontière sont des variables inconnues lors de la résolution numérique de l'hémodynamique. Ainsi, cette condition aux limites de type Robin (Neumann–Dirichet) doit être implicitement couplée avec l'algorithme de résolution PIMPLE utilisé pour les simulations pulsées. Dans OpenFOAM, la Windkessel 3D élément a été implémenté dans le formalisme implicite et

Nom	Type	Description
`parabolicInletVelocity`	CL entrée	Profil de vitesse (4.1.23) pour un fluide de Newton
`parabolicInletVelocityCasson`	CL entrée	Profil de vitesse (4.1.27) pour un fluide de Cason
`parabolicInletVelocityQuemada`	CL entrée	Profil de vitesse [198, eq. (12)] pour un fluide de Quemada
`parabolicInletVelocityPowerLaw`	CL entrée	Profil de vitesse (4.1.25) pour un fluide d'Ostwald-de Waele
`womersleyInletVelocity`	CL entrée	Profil de vitesse (4.1.30) pour un fluide Newtonien
`windkesselRCR`	CL sortie	Couplage en sortie pression-débit via (F.0.1)
`initPoiseuilleUCylinder`	Utilitaire	Initialisation en vitesse d'un domaine avec (4.1.23)
`initPoiseuillePCylinder`	Utilitaire	Initialisation en pression d'une domaune avec (7.1.2)
`simpleFoam1`	Solveur	Solveur SIMPLE personnalisé
`pimpleFoam1`	Solveur	Solveur PIMPLE personnalisé
`Quemada`	Modèle rhéologie	Modèle de Quemada (4.1.16)
`writeMeshQuality`	Utilitaire	Calcul des propriétés de maillage

TAB. F.1 : Liste des implémentations réalisées sous `OpenFOAM` v5. Abréviation : CL, condition limite. .

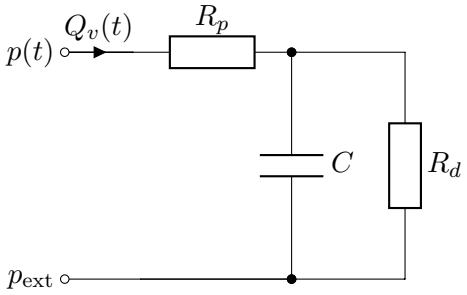


FIG. F.1 : Schéma du modèle Windkessel à trois éléments.

itératif suivant

$$p^{n+1} = p_{\text{ext}} + \frac{1}{1 + \Delta t/\tau_d}\left[p^n - p_v + \frac{\Delta t}{\tau_d}\left(R_d + R_p\right) Q_v^{n+1,\otimes} + R_p\left(Q_v^{n+1,\otimes} - Q_v^n\right)\right] \tag{F.0.2}$$

avec p^{n+1} la pression à la frontière à l'instant t^{n+1}, p^n la pression à la frontière à t^n, $Q_v^{n+1,\otimes}$ le débit volumique supposé durant le boucle PIMPLE à t^{n+1}, Q_v^n le débit volumique à la frontière à t^n, Δt le pas de temps et $\tau_d = R_d C$ un temps caractéristique lié au réseau vasculaire aval.

Annexe G

Validation d'OpenFOAM

Dans cette annexe, nous présentons plusieurs études de validations des méthodes numériques d'OpenFOAM utilisées et implémentées.

Dans un premier temps, l'ordre des schémas de discrétisations spatiaux a été étudié. En condition d'écoulement de Poiseuille (Re = 300), avec l'algorithme SIMPLE et les conditions limites décrites au Chapitre 7, nous évaluons l'ordre de la méthode numérique en Figure G.1 pour un fluide newtonien et un fluide Walburn–Scheck. Nous obtenons bien un ordre 2 conforme au résultat théorique attendu, car en fonction de la taille caractéristique du maillage Δ, la variation de l'erreur relative basée sur la contrainte pariétale tracée en échelle log-log dessine une droite de pente 2.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à reproduire les résultats de Varghese et al. [265] dans la configuration plus complexe d'une sténose. Les résultats numériques d'une *"direct numerical simulation"* (DNS) d'un écoulement sténosé à Re = 500 présentés par Varghese et al. [265] [1] ont été reproduit avec les outils disponibles dans OpenFOAM ainsi que nos implémentations de conditions limites. Un maillage structuré en géométrie prismatique à été réalisé avec GMSH (voir chapitre 7).

Nous présentons en Figure G.2 une comparaison des profils de vitesse axiaux à divers emplacements en aval de la sténose. Notre simulation reproduit les résultats à toutes les locations en aval de la sténose.

Nous avons également reproduit les résultats d'une autre étude [129], dans une configuration d'anévrisme, visible en Figure G.3. Les données tracées de Khanafer et al. [129] ont été numérisées avec l'outil WebPlotDigitizer.

Les outils de CFD mis en place pour simuler des écoulements stationnaires, (solveur SIMPLE, conditions limites, schéma de discrétisations) sont validés par ces divers tests de validation.

[1] Données récupérées à l'adresse https://engineering.purdue.edu/CFDLAB/DNS_stenoticflow_database/main.html

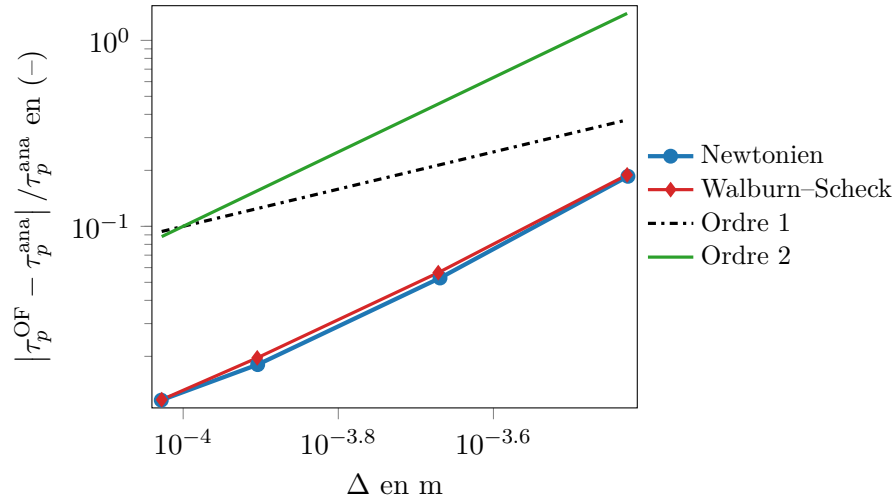


FIG. G.1 : Validation de l'ordre 2 des schémas spatiaux choisis et visibles en Table 7.2. En fonction de la taille caractéristique du maillage Δ, la variation de l'erreur relative, basée sur la contrainte pariétale, est tracée pour les écoulements stationnaires de Poiseuille avec fluide de Newton (cercle) et fluide de Walburn–Scheck (losange).

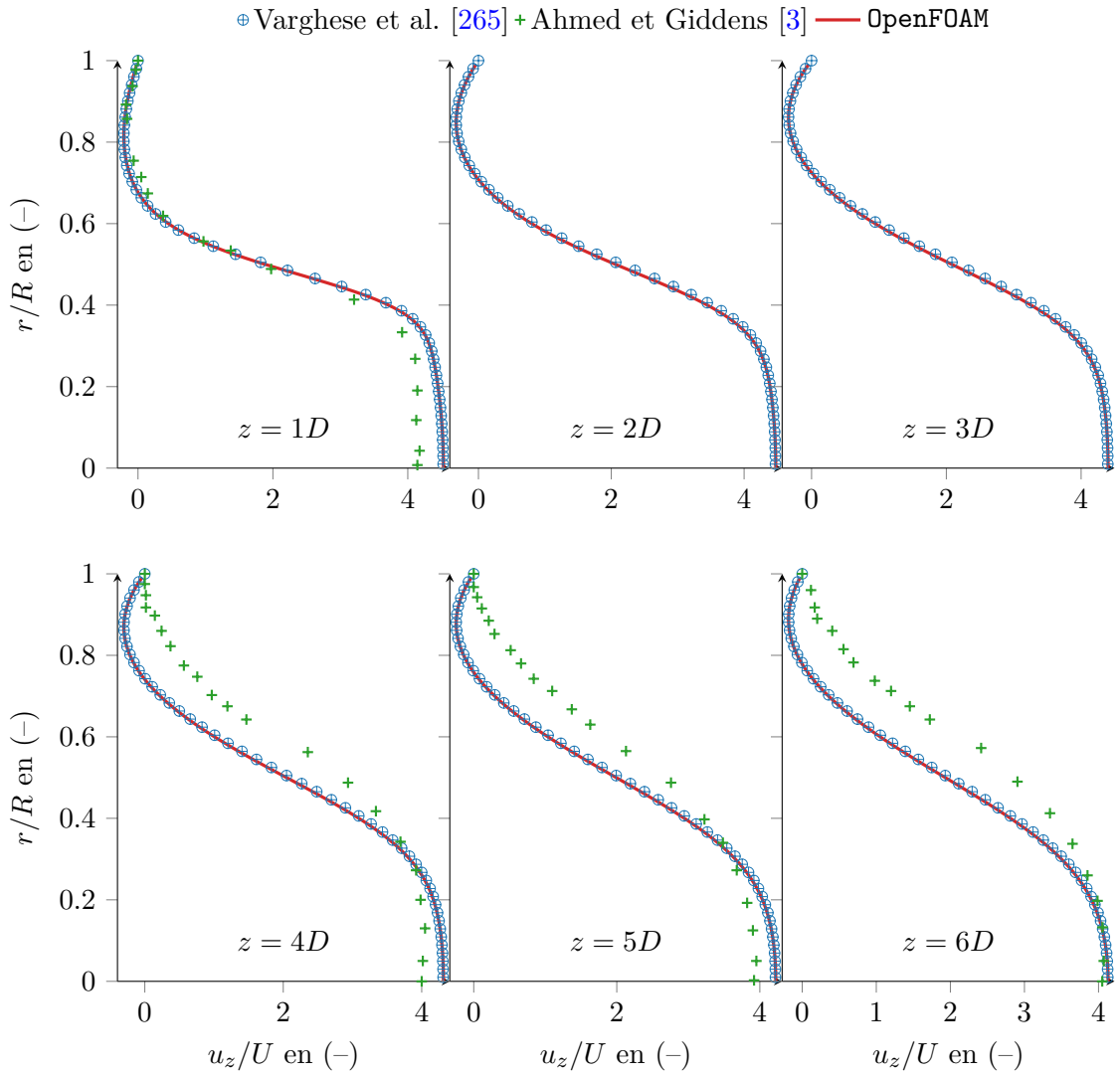


FIG. G.2 : Validation du solveur SIMPLE et des conditions limites stationnaires d'`OpenFOAM` par comparaison avec la DNS de Varghese et al. [265] d'une sténose de 75 % de surface à Re = 500. Les données initiales de Ahmed et Giddens [3] sont également reportées après numérisation.

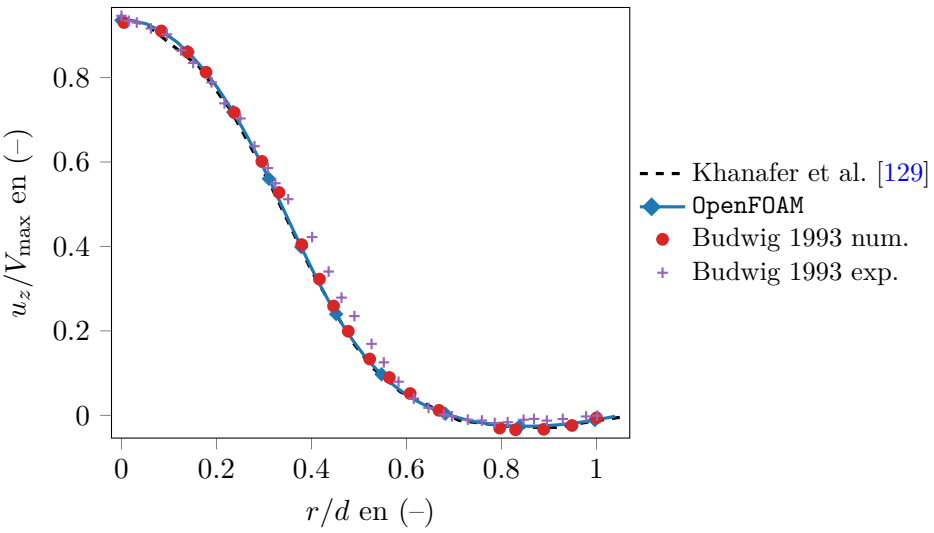


FIG. G.3 : Validation en géométrie anévrismale par comparaison avec Khanafer et al. [129, Fig. 4] écoulement à Re = 400. Les données initiales de Ahmed et Giddens [3] sont également reportées après numérisation.

Annexe H

Convergence de maillage de la simulation d'une blessure gaussienne en artère axisymétrique

Cette section présente les études de convergence de maillage qui ont permis de choisir les paramètres de maillages utilisés au Chapitre 7. Ces paramètres définissent les maillages du domaine luminal lié à la CFD et du domaine pariétal lié au modèle d'hyperplasie intimale. Les calculs présentés dans cette section ont été réalisés sur l'endommagement de type gaussien (EG). Les paramètres fixés et variables de chaque étude sont présentés en Table H.1.

Une première étude, illustrée en Figure H.2 **(a)**, impose des maillages conformes pour la CFD et le modèle d'hyperplasie intimale afin de choisir la discrétisation pertinente dans la zone endommagée. En fonction du nombre de points du maillage pariétal $N_{\mathrm{TG}}^{\mathrm{M}}$, dans une zone centrale (voir Figure H.1) englobant la région endommagée, la Figure **(a)** présente les erreurs relatives moyenne et maximale de rayon luminal à $t = 60$ jours ($R_{\mathrm{l}}(z, t = 60\mathrm{j})$), basées sur le maillage le plus fin ($N_{\mathrm{TG}}^{M} = 1301$). De cette étude, nous choisissons $N_{\mathrm{TG}}^{M} = 1001$.

Comme l'ensemble du couplage entre l'hémodynamique et le modèle d'hyperplasie intimale est basé sur les variations longitudinales de la contrainte pariétale hémodynamique (CPH), et compte tenu de l'influence de la CPH sur la croissance tissulaire (voir Chapitre 6), le facteur le plus limitant pour une simulation précise du modèle en configuration 2D axisymétrique est le calcul de la CPH. Afin de disposer d'une CFD suffisamment bien résolu en 2D axisymétrique, deux paramètres du maillage luminal ont été testés :

- la discrétisation dans la direction radiale ;
- la discrétisation dans la direction longitudinale.

Pour évaluer les influences des discrétisations suivant $\boldsymbol{z}$ et $\boldsymbol{y}$, en imposant une compression radiale du maillage identique suivant $\boldsymbol{y}$, nous étudions l'influence du nombre de points $N_{\mathrm{CFD},y}$ et $N_{\mathrm{CFD},z}^{M}$ en Figure H.2 **(b)** et **(c)**. En Figure **(b)**, on observe une forte dépendance du nombre de points de maillage suivant la direction radiale à compression radiale constante, *i.e.* $\Delta y_{\mathrm{l}} = 1 \times 10^{-5}$ m. De cette étude, nous choisissons $N_{\mathrm{CFD},y} = 51$. La Figure H.2 **(c)** montre, en fixant $N_{\mathrm{TG}}^{M} = 1000$, l'influence de l'augmentation de la discrétisation longitudinale du maillage CFD sur les erreurs relatives du rayon luminal à $t = 60$ jours, basées sur le maillage CFD le plus fin avec $N_{\mathrm{CFD},z}^{M}/N_{\mathrm{TG}}^{M} = 8$. À partir de cette étude de convergence, nous imposons dans l'expérience du Chapitre 7 $N_{\mathrm{CFD,z}}^{M}/N_{\mathrm{TG}}^{M} = 7$.

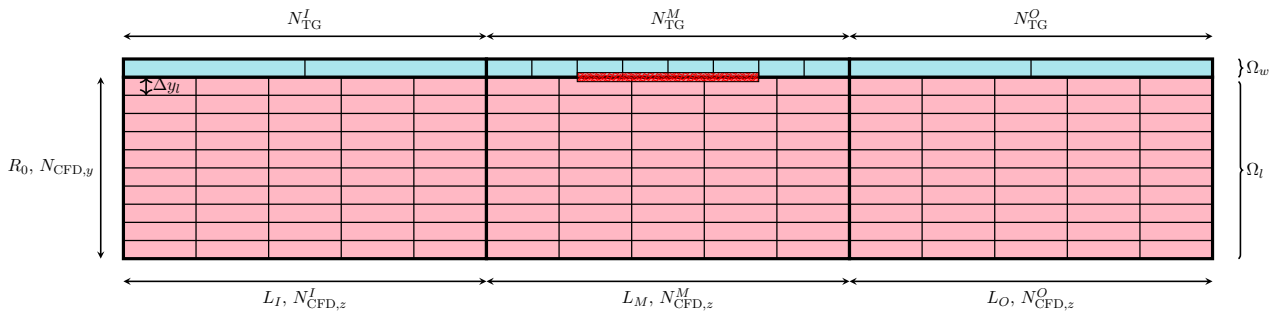


FIG. H.1 : Illustration dans le plan de symétrie de l'artère (voir Figure 7.1) des maillages dans les domaines luminal et pariétal avec les différents paramètres de maillages considérés. Les paramètres caractéristiques des maillages utilisés pour cette illustrations sont : $N_{\mathrm{CFD},y} = 11$, $N^{I,M,O}_{\mathrm{CFD},z} = 6$, $N^{I,O}_{\mathrm{TG}} = 3$ et $N^M_{\mathrm{TG}} = 9$. Le maillage luminal représenté est uniforme dans les directions radiale et longitudinale et celui-ci est non-conforme avec le maillage pariétal.

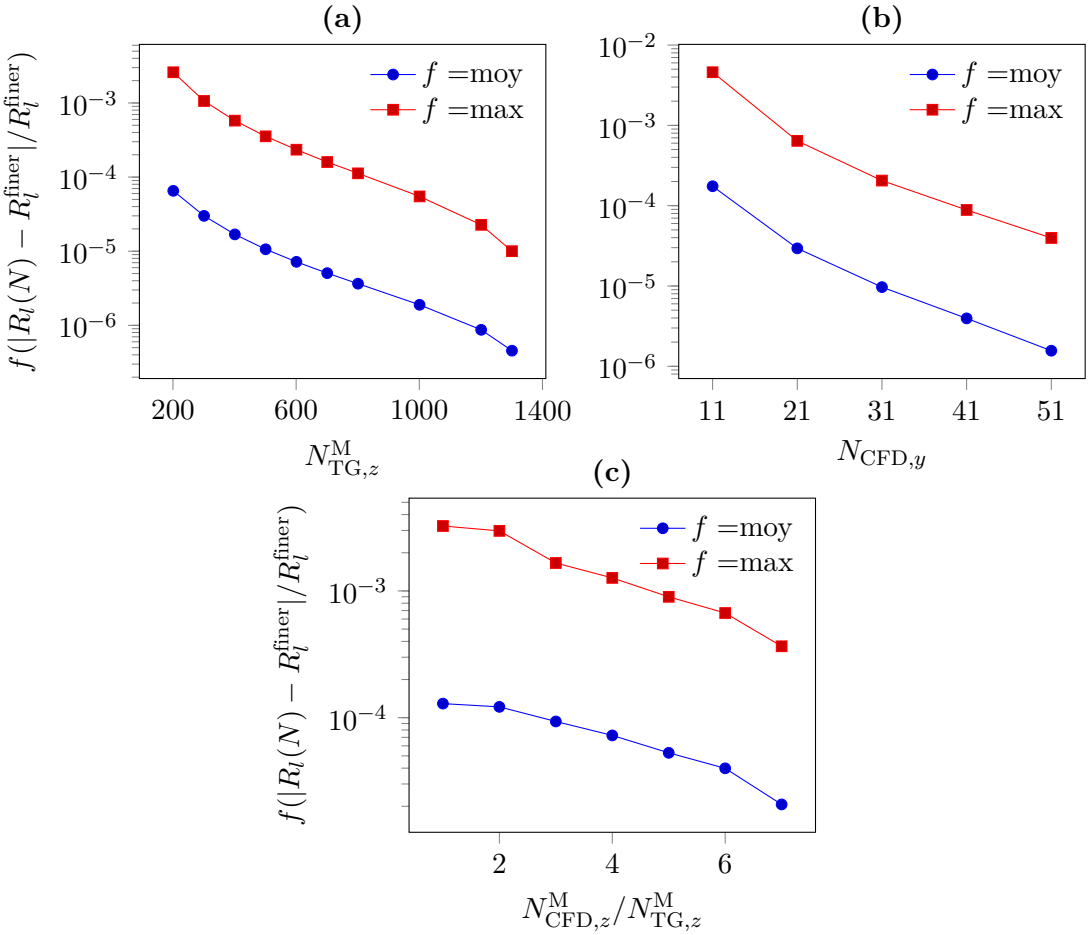


FIG. H.2 : Erreurs relatives moyenne et maximale basées sur le rayon luminal à $t = 60$ jours par rapport au maillage plus fin en endommagement gaussien. **(a)** Évolution des erreurs relatives en fonction du nombre de points longitudinaux dans la zone centrale $N^M_{\mathrm{CFD},z}$. Le maillage le plus fin a $N^M_{\mathrm{CFD},z} = 1301$ points. Cette étude impose des maillages conformes entre les domaines. **(b)** Évolution des erreurs relatives en fonction du nombre de points dans la direction radiale du maillage luminal $N_{\mathrm{CFD},y}$. Le maillage le plus fin a $N_{\mathrm{CFD},y} = 51$ points. **(c)** Évolution des erreurs relatives en fonction du rapport entre le nombre de points longitudinaux des maillages luminal et pariétal pour $N^M_{\mathrm{TG}} = 1000$.

Paramètres Fixés	Paramètres variables
Cas maillages conformes (voir Figure H.2 **(a)**)	
$N_{\mathrm{CFD},y} = 31$, $\Delta y_{\mathrm{l}} = 2 \times 10^{-5}$ m, $N^{I,O}_{\mathrm{CFD},z} = 401$, $N^{I,O}_{\mathrm{TG}} = 2$,	$N^{M}_{\mathrm{TG}} \in [201, 1301]$ et $N^{M}_{\mathrm{CFD},z} = N^{M}_{\mathrm{TG}}$
Cas maillage CFD direction radiale (voir Figure H.2 **(b)**)	
$N^{M}_{\mathrm{CFD},z} = 1000$, $N^{I,O}_{\mathrm{CFD},z} = 201$, $\Delta y_{\mathrm{l}} = 1 \times 10^{-5}$ m, $N^{I,O}_{\mathrm{TG}} = 2$, $N^{M}_{\mathrm{TG}} = 1000$	$N_{\mathrm{CFD},y} \in [11, 51]$
Cas maillage CFD direction longitudinale (voir Figure H.2 **(c)**)	
$N^{I,O}_{\mathrm{CFD},z} = 201$, $N_{\mathrm{CFD},y} = 32$, $\Delta y_{\mathrm{l}} = 1 \times 10^{-5}$ m, $N^{I,O}_{\mathrm{TG}} = 2$, $N^{M}_{\mathrm{TG}} = 1000$	$N_{\mathrm{CFD},z} \in [1000, 7000]$

TAB. H.1 : Récapitulatif des paramètres des maillages luminal et pariétal dans les trois études de convergence proposés en Figure H.2.

Annexe I

Compléments des simulations numériques du Chapitre 7

La Figure I.1 décrit l'évolution spatio-temporelle de tous les facteurs de croissance considérés dans notre modèle d'hyperplasie intimale entre 0 et 30 jours dans l'intima pour les deux types d'endommagements.

La Figure I.2 présente, pour deux valeurs de seuil à la migration $t_m = 1.2\,, 1.8$ en endommagement port-lisse, des zones d'activation des propriétés fonctionnelles intimales de dédifférenciation c_i et migration m_i des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs). Cette figure documente les évolutions spatio-temporelles des zones pro-croissances tissulaires et de l'influence du paramètre t_m sur celles-ci.

La Figure I.3 présente les évolutions spatio-temporelles des fractions volumiques des CMLVs et de la matrice extracellulaire (MEC) (collagène dans notre modèle d'hyperplasie intimale) selon deux types de désendothélisation entre l'instant de la blessure et une année post-blessure. Des évolutions temporelles à plusieurs positions caractéristiques sont également tracées en Figure I.3 **(e,f)** pour les deux types de blessures intiales.

Dans les deux types de blessures, on observe des dynamiques au centre de la zone endommagée ($z/R_0 = 20$) différentes par rapport à celle du cas-test monodimensionnelle entre 30 et 300 jours. Malgré ces comportements différents, après une année dans les cas EPL et EG, la lésion au centre de la blessure dispose d'une composition équivalente à celle du cas 1D et des expérimentations de la littérature, *i.e.* 80% de MEC et 20 % de CMLs (voir section 3.2).

En aval de la blessure initiale, nous retrouvons pour la fraction volumique des CMLVs, une augmentation amenant à un maximum, puis une décroissance jusqu'à la stabilisation de $\varphi_i^{\mathrm{CMLVs}}$. La dynamique inverse est visible pour φ_i^{MEC}. Il est intéressant de souligner qu'en aval de l'endommagement initial, et contrairement à ce qu'il se produit au centre, les lésions dans deux types de blessures sont toutes, après une année, davantage composées de CMLVs que de MEC, *i.e.* $\varphi_i^{\mathrm{CMLVs}}(t > t_0) > \varphi_i^{\mathrm{MEC}}(t > t_0)$. Cette caractéristique provient d'une absence de forte hyperplasie intimale au temps court. En effet, pour obtenir une lésion majoritairement composée de collagène au temps long, il est indispensable qu'une forte prolifération de cellules musculaire lisses soit exprimée. En Figure I.3 **(e,f)**, nous remarquons que chaque pic de φ^{CMLVs} précède une forte augmentation de la fraction volumique de collagène. Ceci est particulièrement bien visible, pour les deux types de blessures, dans les dynamiques de composition des lésions en $z/R_0 = 20$.

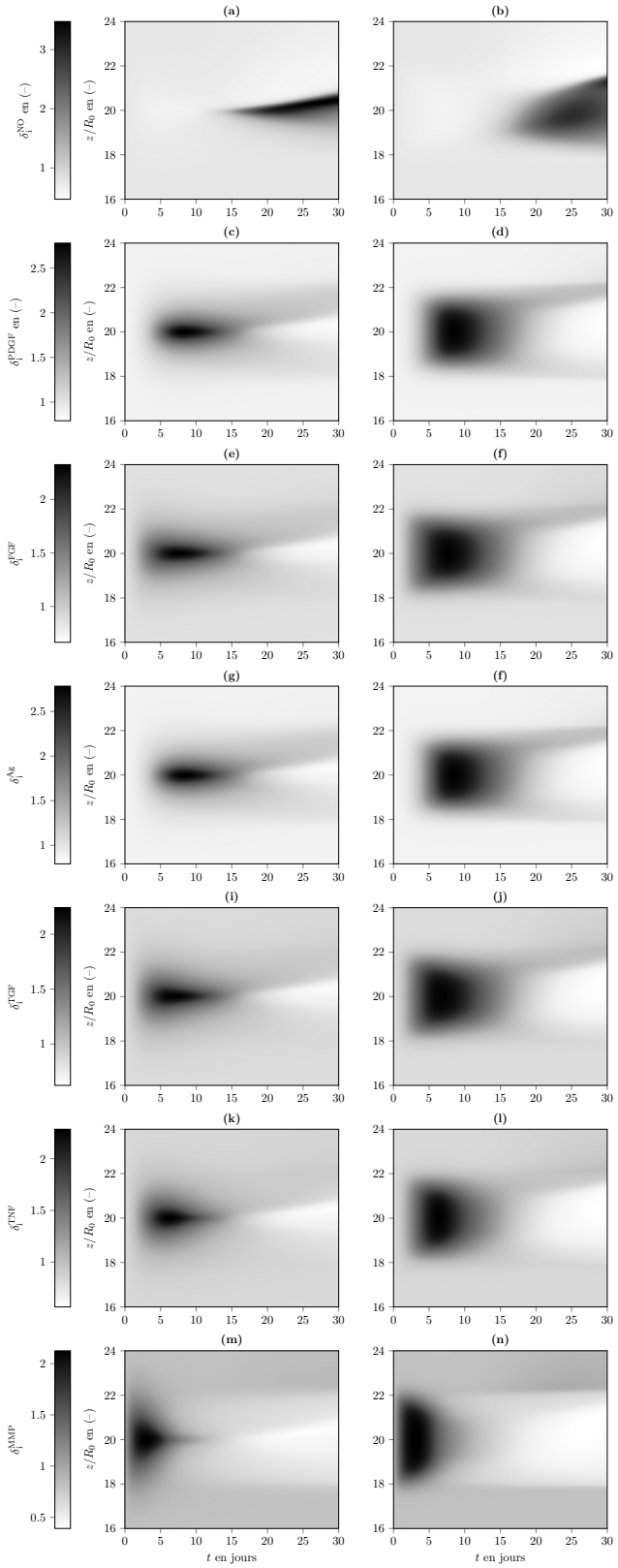


FIG. I.1 : Évolutions spatio-temporelles des FCs adimensionnées dans l'intima, δ_i^x, entre 0 et 30 jours en EG et EPL. Les tracés de pseudo-couleurs placent le temps t en jours sur l'abscisse et la direction longitudinale normalisée z/R_0 sur l'ordonnée. δ_i^{NO} dans le cas EG **(a)** et le cas EPL **(b)**. δ_i^{PDGF} dans les cas EG **(c)** et le cas EPL **(d)**. δ_i^{FGF} dans les cas EG **(e)** et le cas EPL **(f)**. δ_i^{Ag} dans les cas EG **(g)** et le cas EPL **(h)**. δ_i^{TGF} dans les cas EG **(i)** et le cas EPL **(j)**. δ_i^{TNF} dans les cas EG **(k)** et le cas EPL **(l)**. δ_i^{MMP} dans les cas EG **(m)** et le cas EPL **(n)**.

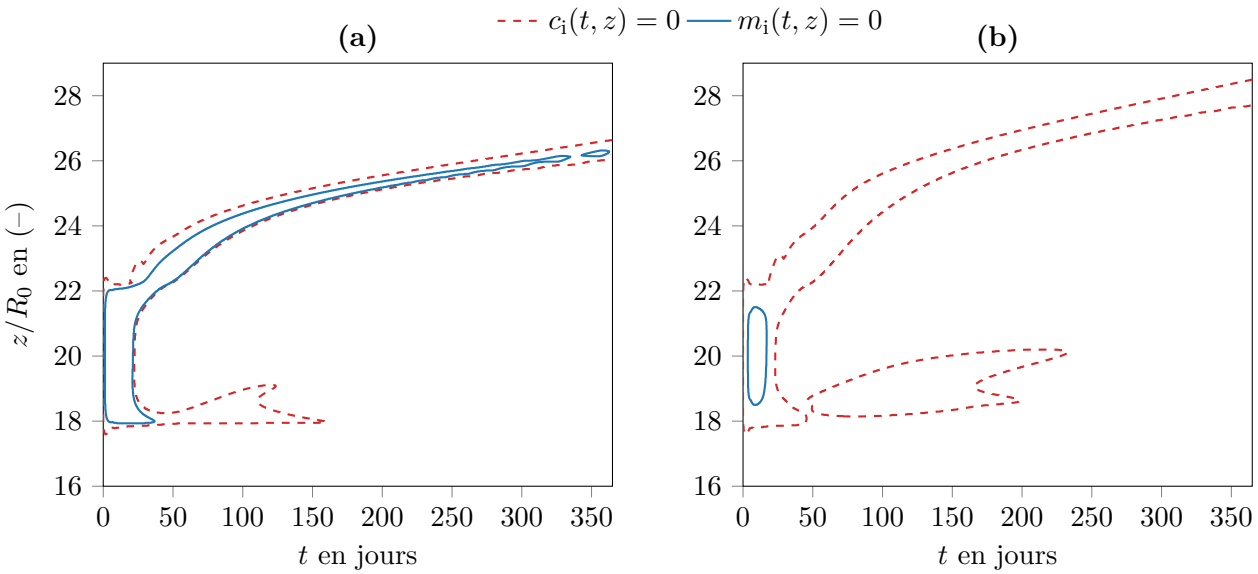


FIG. I.2 : Contours des valeurs nulles des propriétés fonctionnelles des espèces à seuil, *i.e.* dédifférenciation $c_{\mathrm{i}}(t,z)$ (traits pointillés) et $m_{\mathrm{i}}(t,z)$ (traits pleins), dans le cas d'un endommagement porte-lisse pour deux valeurs de seuil à la migration $\mathrm{t}_m = 1.2$ **(a)** et $\mathrm{t}_m = 1.8$ **(b)**.

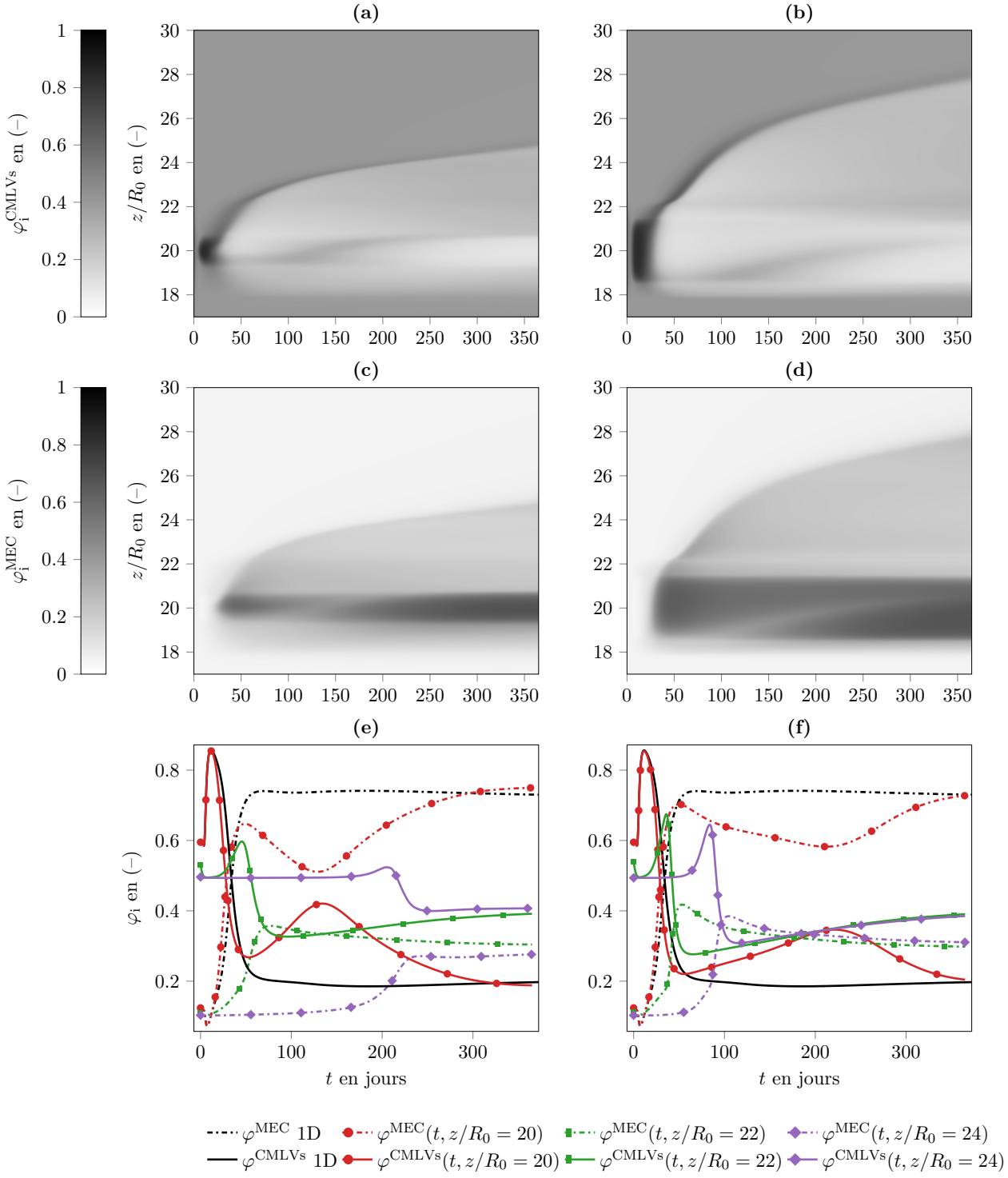


FIG. I.3 : Pseudo-couleurs des fractions volumiques intimales φ_i de la population de cellules musculaires lisses (CML) et des fibres de collagène (MEC) au cours du temps t et en fonction de la position longitudinale normalisée z/R_0 pour les deux types d'endommagements avec $t_m = 1.8$. **(a)** $\varphi_i^{CML}(t, z)$ en blessure gaussienne (EG). **(b)** $\varphi_i^{CML}(t, z)$ en blessure porte-lisse (EPL). **(c)** $\varphi_i^{MEC}(t, z)$ en blessure gaussienne (EG). **(d)** $\varphi_i^{MEC}(t, z)$ en blessure porte-lisse (EPL). **(e)** Évolutions temporelles de la composition de l'intima en termes de φ^{CML} et φ^{MEC} dans le cas EG à plusieurs positions longitudinales. **(f)** Évolutions temporelles de la composition de l'intima en termes de φ^{CML} et φ^{MEC} dans le cas EPL à plusieurs positions longitudinales.

Références

[1] P. Abraham, J.L. Saumet, et J.M. Chevalier. External iliac artery endofibrosis in athletes. *Sports Medicine*, 24(4) :221–226, 1997. doi : 10.2165/00007256-199724040-00001.

[2] S.S. Ahanchi, N.D. Tsihlis, et M.R. Kibbe. The role of nitric oxide in the pathophysiology of intimal hyperplasia. *Journal of Vascular Surgery*, 45(6) :A64–A73, 2007. doi : 10.1016/j.jvs.2007.02.027.

[3] S.A. Ahmed et D.P. Giddens. Velocity measurements in steady flow through axisymmetric stenoses at moderate reynolds numbers. *Journal of Biomechanics*, 16(7) :505–516, 1983. doi : 10.1016/0021-9290(83)90065-9.

[4] E. Allaire et A.W. Clowes. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery : The intimal hyperplastic response. *The Annals of Thoracic Surgery*, 63(2) :582–591, 1997. doi : 10.1016/s0003-4975(96)01045-4.

[5] A.M. Andrews, D. Jaron, D.G. Buerk, P.L. Kirby, et K.A. Barbee. Direct, real-time measurement of shear stress-induced nitric oxide produced from endothelial cells in vitro. *Nitric Oxide : Biology and Chemistry*, 23(4) :335–42, 2010. doi : 10.1016/j.niox.2010.08.003.

[6] G. Ansmann. Efficiently and easily integrating differential equations with JiTCODE, JiTCDDE, and JiTCSDE. *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 28(4) :043116, 2018. doi : 10.1063/1.5019320.

[7] T. Asahara et al. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function after phVEGF165 gene transfer. *Circulation*, 94(12) :3291–3302, 1996. doi : 10.1161/01.cir.94.12.3291.

[8] M. Asakura et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years : serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation*, 97(20) :2003–2006, 1998. ISSN 0009-7322. doi : 10.1161/01.cir.97.20.2003.

[9] A.R. Asthagiri et D.A. Lauffenburger. A computational study of feedback effects on signal dynamics in a mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway model. *Biotechnology Progress*, 17(2) :227–239, 2001. doi : 10.1021/bp010009k.

[10] N.A. Avgerinos et P. Neofytou. Mathematical modelling and simulation of atherosclerosis formation and progress : A review. *Annals of biomedical engineering*, 47(8) :1764–1785, 2019. ISSN 0090-6964. doi : 10.1007/s10439-019-02268-3.

[11] L. Badimon, J.J. Badimon, A. Galvez, J.H. Chesebro, et V. Fuster. Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. ex vivo study in a swine model. *Arteriosclerosis*, 6 (3) :312–320, 1986. doi : 10.1161/01.atv.6.3.312.

[12] P. Baillard. *Caracterisation Anatomopathologique des Lésions d'Endofibrose Artérielle : Étude Comparative sur une Série de 130 Cas*. PhD thesis, Université Claude Bernard Lyon 1, 2020.

[13] C.T.H. Baker, C.A.H. Paul, et D.R. Willé. Issues in the numerical solution of evolutionary

delay differential equations. *Advances in Computational Mathematics*, 3(1) :171–196, 1995. doi : 10.1007/bf02988625.

[14] J. Beamish, P. He, K. Kottke-Marchant, et R. Marchant. Molecular regulation of contractile smooth muscle cell phenotype : Implications for vascular tissue engineering. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 16 :467–91, 2010. doi : 10.1089/ten.TEB.2009.0630.

[15] C. Bellini, J. Ferruzzi, S. Roccabianca, E.S. Di Martino, et J.D. Humphrey. A microstructurally motivated model of arterial wall mechanics with mechanobiological implications. *Annals of biomedical engineering*, 42, 2013. doi : 10.1007/s10439-013-0928-x.

[16] M.R. Bennett et M. O'Sullivan. Mechanisms of angioplasty and stent restenosis : implications for design of rational therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 91(2) :149–166, 2001. doi : 10.1016/S0163-7258(01)00153-X.

[17] B.C. Berk. Vascular smooth muscle growth : Autocrine growth mechanisms. *Physiological Reviews*, 81(3) :999–1030, 2001. doi : 10.1152/physrev.2001.81.3.999. PMID : 11427690.

[18] J. Bernhardt, M.R. Tschudi, Y. Dohi, I. Gut, et B. and Urwyler. Release of nitric oxide from human vascular smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 180(2) :907–912, 1991. doi : 10.1016/S0006-291X(05)81151-9.

[19] J.G. Betts et al. *Anatomy And Physiology*, chapter 20 : The Cardiovascular System : Blood VesselS And Circulation. OpenStax College, Rice University, 2017.

[20] B.J. Binder et M.J. Simpson. Cell density and cell size dynamics during in vitro tissue growth experiments : Implications for mathematical models of collective cell behaviour. *Applied Mathematical Modelling*, 40(4) :3438–3446, 2016. doi : 10.1016/j.apm.2015.01.016.

[21] P. Bogacki et L.F. Shampine. A 3(2) pair of runge - kutta formulas. *Applied Mathematics Letters*, 2(4) :321–325, 1989. doi : 10.1016/0893-9659(89)90079-7.

[22] M. Bonert et al. The relationship between wall shear stress distributions and intimal thickening in the human abdominal aorta. *BioMedical Engineering OnLine*, 2(1), 2003. doi : 10.1186/1475-925x-2-18.

[23] T.F. Borin, A.A. Miyakawa, L. Cardoso, L. De Figueiredo Borges, G.A. Gonçalves, et J.E. Krieger. Apoptosis, cell proliferation and modulation of cyclin-dependent kinase inhibitor p21cip1 in vascular remodelling during vein arterialization in the rat. *International Journal of Experimental Pathology*, 90(3) :328–337, 2009. doi : 10.1111/j.1365-2613.2009.00648.x.

[24] D.F. Bowen-Pope et E.W. Raines. History of discovery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(11) :2397–2401, 2011. doi : 10.1161/atvbaha.108.179556.

[25] C. Boyle, A. Lennon, M. Early, D. Kelly, C. Lally, et P. Prendergast. Computational simulation methodologies for mechanobiological modelling : A cell-centred approach to neointima development in stents. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 368 :2919–2935, 2010. doi : 10.1098/rsta.2010.0071.

[26] D.J. Brown, E.M. Rzucidlo, B.L. Merenick, R.J. Wagner, K.A. Martin, et R.J. Powell. Endothelial cell activation of the smooth muscle cell phosphoinositide 3-kinase/akt pathway promotes differentiation. *Journal of Vascular Surgery*, 41(3) :509–516, 2005. doi : 10.1016/j.jvs.2004.12.024.

[27] C. Buchanan, S. Verbridge, P. Vlachos, et M. Rylander. Flow shear stress regulates endothelial barrier function and expression of angiogenic factors in a 3D microfluidic tumor vascular model. *Cell Adhesion & Migration*, 8, 2014. doi : 10.4161/19336918.2014.970001.

[28] M.A.K. Bulelzai et J.L.A. Dubbeldam. Long time evolution of atherosclerotic plaques. *Journal of Theoretical Biology*, 297 :1–10, 2012. doi : 10.1016/j.jtbi.2011.11.023.

[29] D.A. Bull, G.C. Hunter, et C.W. Putnam. Growth factors and the arterial wall : Implications for vessel repair, atherosclerosis, and intimal hyperplasia. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, 4(2) :87–103, 1991. doi : 10.1177/153100359100400214.

[30] J.C. Butcher. A history of Runge-Kutta methods. *Applied Numerical Mathematics*, 20(3) : 247–260, 1996. doi : 10.1016/0168-9274(95)00108-5.

[31] J.A.L. Calbet et al. Cardiac output and leg and arm blood flow during incremental exercise to exhaustion on the cycle ergometer. *Journal of Applied Physiology*, 103(3) :969–978, 2007. doi : 10.1152/japplphysiol.01281.2006.

[32] V. Calvez, J.G. Houot, N. Meunier, A. Raoult, et G. Rusnakova. Mathematical and numerical modeling of early atherosclerotic lesions. *ESAIM : Proc.*, 30 :1–14, 2010. doi : 10.1051/proc/2010002.

[33] F. Campolongo, J. Cariboni, et A. Saltelli. An effective screening design for sensitivity analysis of large models. *Environmental Modelling & Software*, 22(10) :1509–1518, 2007. doi : 10.1016/j.envsoft.2006.10.004.

[34] A. Carrel et C.C. Guthrie. Results of the biterminal transplantation of veins. *The American Journal of the Medical Sciences*, 132 :415–422, 1906.

[35] A.W. Caulk, G. Tellides, et J.D. Humphrey. Vascular mechanobiology, immunobiology, and arterial growth and remodeling. In *Mechanobiology in Health and Disease*, pages 215–248. Elsevier, 2018. doi : 10.1016/b978-0-12-812952-4.00007-6.

[36] Y.S. Chatzizisis, A.U. Coskun, M. Jonas, E.R. Edelman, C.L. Feldman, et P.H. Stone. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(25) :2379–2393, 2007. doi : 10.1016/j.jacc.2007.02.059.

[37] G. Chen, Q. Xiong, P.J. Morris, E.G. Paterson, A. Sergeev, et Y.C. Wang. OpenFOAM for computational fluid dynamics. *Notices of the American Mathematical Society*, 61(4) :354, 2014. doi : 10.1090/noti1095.

[38] J.M. Chevalier et O. Rouvière. Pathologie vasculaire du sportif de haut niveau : endofibrose artérielle. *EMC-Angéiologie*, 16(1) :1–8, 2012. doi : 10.1016/S1290-0176(12)49685-5.

[39] J.M. Chevalier et al. Endofibrosis of the external iliac artery in bicycle racers : an unrecognized pathological state. *Annals of Vascular Surgery*, 1(3) :297 – 303, 1986. doi : 10.1016/S0890-5096(06)60123-4.

[40] D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, et Y.V. Bobryshev. Effects of shear stress on endothelial cells : go with the flow. *Acta Physiologica*, 219(2) :382–408, 2016. doi : 10.1111/apha.12725.

[41] J.J. Chiu et S. Chien. Effects of disturbed flow on vascular endothelium : Pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiological Reviews*, 91 :327–387, 2011. doi : 10.1152/physrev.00047.2009.

[42] M. Cilla, E. Peña, et M.A. Martínez. Mathematical modelling of atheroma plaque formation and development in coronary arteries. *Journal of the Royal Society, Interface*, 11 90 :20130866, 2014.

[43] A.W. Clowes. Chapter 17 intimal hyperplasia and graft failure. *Cardiovascular Pathology*, 2(3, Supplement) :179–186, 1993. doi : 10.1016/1054-8807(93)90058-A.

[44] A.W. Clowes et M.J. Karnovsky. Suppression by heparin of injury-induced myointimal thickening. *Journal of Surgical Research*, 24(3) :161–168, 1978. doi : 10.1016/0022-4804(78)90169-5.

[45] A.W. Clowes et M.A. Reidy. Prevention of stenosis after vascular reconstruction : Pharmacologic

control of intimal hyperplasia—a review. *Journal of Vascular Surgery*, 13(6) :885–891, 1991. doi : 10.1016/0741-5214(91)90055-Y.

[46] A.W. Clowes et S.M. Schwartz. Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circulation Research*, 56(1) :139–145, 1985.

[47] A.W. Clowes, M.A. Reidy, et M.M. Clowes. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Laboratory Investigation*, 49(3) :327–333, 1983.

[48] A.W. Clowes, M.A. Reidy, et M.M. Clowes. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Laboratory Investigation*, 49(3) :208–215., 1983.

[49] A.W. Clowes, M.M. Clowes, et M.A. Reidy. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. III. endothelial and smooth muscle growth in chronically denuded vessels. *Laboratory Investigation*, 54(3) :295–303, 1986.

[50] B. Conklin et C. Chen. Effect of low shear stress on permeability and occludin expression in porcine artery endothelial cells. *World journal of surgery*, 31 :733–743, 2007. doi : 10.1007/s00268-006-0735-8.

[51] A. Cornelissen et F.J. Vogt. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view : Time for improvement ? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(1) : 39–46, 2019. doi : 10.1111/jcmm.13936.

[52] R. Courant, K.O. Friedrichs, et H. Lewy. On the partial difference equations, of mathematical physics. *Mathematische Annalen*, 100 :32–74, 1928.

[53] W.M. Creighton et al. Regional variability in the time course of TGF-beta 1 expression, cellular proliferation and extracellular matrix expansion following arterial injury. *Circulation*, 14 : 297–306, 1997. doi : 10.3109/08977199709021527.

[54] A. Curtin et L. Zhou. An agent-based model of the response to angioplasty and bare-metal stent deployment in an atherosclerotic blood vessel. *PLoS ONE*, 9(4) :e94411, 2014. doi : 10.1371/journal.pone.0094411.

[55] C.J. Cyron et J.D. Humphrey. Vascular homeostasis and the concept of mechanobiological stability. *International Journal of Engineering Science*, 85 :203–223, 2014. doi : 10.1016/j.ijengsci.2014.08.003.

[56] J.O. Dada et P. Mendes. Multi-scale modelling and simulation in systems biology. *Integrative Biology*, 3(2) :86, 2011. doi : 10.1039/c0ib00075b.

[57] P. Dale, J. Sherratt, et P. Maini. A mathematical model for collagen fibre formation during foetal and adult dermal wound healing. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 263(1370) :653–660, 1996. doi : 10.1098/rspb.1996.0098.

[58] P.A. D'amore et S.R. Smith. Growth factor effects on cells of the vascular wall : A survey. *Growth Factors*, 8(1) :61–75, 1993. doi : 10.3109/08977199309029135.

[59] M.G. Davies. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, chapter 5 : Intimal Hyperplasia. Elsevier, 2019.

[60] M.G. Davies et P.-O. Hagen. Pathobiology of intimal hyperplasia. *British Journal of Surgery*, 81(9) :1254–1269, 1994. doi : 10.1002/bjs.1800810904.

[61] M.G. Davies, M.L. Klyachkin, H. Dalen, M.F. Massey, E. Svendsen, et P.O. Hagen. The integrity of experimental vein graft endothelium—implications on the etiology of early graft failure. *European Journal of Vascular Surgery*, 7(2) :156–165, 1993. doi : 10.1016/s0950-821x(05)80756-x.

[62] P.F. Davies. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiological Reviews*, 75(3) : 519–560, 1995. doi : 10.1152/physrev.1995.75.3.519.

[63] M.R. de Vries, K.H. Simons, J.W. Jukema, J. Braun, et P.H.A. Quax. Vein graft failure : from pathophysiology to clinical outcomes. *Nature Reviews Cardiology*, 13 :451–470, 2016. doi : 10.1038/nrcardio.2016.76.

[64] J. Deguchi, M. Makuuchi, T Nakaoka, T. Collins, et Y. Takuwa. Angiotensin II stimulates platelet-derived growth factor-B chain expression in newborn rat vascular smooth muscle cells and neointimal cells through ras, extracellular ; regulated protein kinase, and c-Jun N-Terminal protein kinase mechanisms. *Circulation Research*, 85(7) :565–574, 1999. doi : 10.1161/01.RES.85.7.565.

[65] G. Di Tomaso, C. Pichardo-Almarza, O. Agu, et V. Díaz-Zuccarini. A multiscale and patient-specific computational framework of atherosclerosis formation and progression : A case study in the aorta and peripheral arteries. *Procedia Computer Science*, 51 :1118–1127, 2015. doi : 10.1016/j.procs.2015.05.281.

[66] P.B. Dobrin. *Vascular Mechanics*, pages 65–102. American Cancer Society, 2011. doi : 10.1002/cphy.cp020303.

[67] P.B. Dobrin, F.N. Littooy, et E.D Endean. Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery*, 105(3) :393–400, 1989.

[68] F. Donadoni, C. Pichardo-Almarza, M. Bartlett, A. Dardik, S. Homer-Vanniasinkam, et V. Díaz-Zuccarini. Patient-specific, multi-scale modeling of neointimal hyperplasia in vein grafts. *Frontiers in Physiology*, 8 :226, 2017. doi : 10.3389/fphys.2017.00226.

[69] J.R. Dormand. *Numerical Methods for Differential Equations*. CRC Press, 1996. doi : 10.1201/9781351075107.

[70] E. Ducasse, J.M. Eschwege, J. Chevalier, D. de Ravignan, P. Puppinck, et E. Lartigau. Hyperplasie intimale artérielle par prolifération de cellules musculaires lisses dans la paroi : données actuelles, traitements expérimentaux et perspectives. *Journal des maladies vasculaires*, 28 : 130–144, 2003. doi : JMV-06-2003-28-3-0398-0499-101019-ART6.

[71] A. Ehsan, M.J. Mann, G. Dell'Acqua, K. Tamura, R. Braun-Dullaeus, et V.J. Dzau. Endothelial healing in vein grafts. *Circulation*, 105(14) :1686–1692, 2002. doi : 10.1161/01.cir.0000013775.02396.93.

[72] J. Escuer, M.A. Martínez, S. McGinty, et E. Peña. Mathematical modelling of the restenosis process after stent implantation. *Journal of The Royal Society Interface*, 16(157) :20190313, 2019. doi : 10.1098/rsif.2019.0313.

[73] N. Eungdamrong et R. Iyengar. Modeling cell signaling networks. *Biology of the Cell*, 96(5) : 355–362, 2004. doi : 10.1016/j.biolcel.2004.03.004.

[74] A. Farb et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*, 110(8) :940–947, 2004. doi : 10.1161/01.cir.0000139337.56084.30.

[75] M. Félétou. The endothelium, part i : Multiple functions of the endothelial cells – focus on endothelium-derived vasoactive mediators. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology : From Molecule to Function*, 3(4) :1–306, 2011. doi : 10.4199/c00031ed1v01y201105isp019.

[76] J.H. Ferziger, M. Perić, et R.L. Street. *Computational Methods for Fluid Dynamics*. Springer International Publishing, 2020. doi : 10.1007/978-3-319-99693-6.

[77] P. Feugier et J.M. Chevalier. Endofibrosis of the iliac arteries : an underestimated problem. *Acta chirurgica Belgica*, 104 6 :635–640, 2004.

[78] P. Feugier et O. Rouvière. Pathologie vasculaire du sportif de haut niveau : endofibrose artérielle. *EMC–Angéiologie*, 1750(19) :1–10, 2018. doi : 10.1016/S2211-0364(18)85302-X.

[79] J. Fingerle, R. Johnson, A.W. Clowes, M.W. Majesky, et M.A. Reidy. Role of platelets in smooth muscle cell proliferation and migration after vascular injury in rat carotid artery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(21) :8412–8416, 1989. doi : 10.1073/pnas.86.21.8412.

[80] J. Fingerle, Y.P. Tina Au, A.W. Clowes, et M.A. Reidy. Intimal lesion formation in rat carotid arteries after endothelial denudation in absence of medial injury. *Arteriosclerosis : An Official Journal of the American Heart Association, Inc.*, 10(6) :1082–1087, 1990. doi : 10.1161/01.ATV.10.6.1082.

[81] J.S. Forrester, M. Fishbein, R. Helfant, et J. Fagin. A paradigm for restenosis based on cell biology : Clues for the development of new preventive therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(3) :758–769, 1991. doi : 10.1016/s0735-1097(10)80196-2.

[82] A. Forte, A. Della Corte, M. De Feo, F. Cerasuolo, et M. Cipollaro. Role of myofibroblasts in vascular remodelling : focus on restenosis and aneurysm. *Cardiovascular Research*, 88(3) : 395–405, 2010. doi : 10.1093/cvr/cvq224.

[83] M.H. Friedman, G.M. Hutchins, C. Brent Bargeron, O.J. Deters, et F.F Mark. Correlation between intimal thickness and fluid shear in human arteries. *Atherosclerosis*, 39(3) :425–436, 1981. doi : 10.1016/0021-9150(81)90027-7.

[84] M.H. Friedman, C.B. Bargeron, O.J. Deters, G.M. Hutchins, et F.F. Mark. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis*, 68(1) :27–33, 1987. doi : 10.1016/0021-9150(87)90090-6.

[85] D.L. Fry. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circulation Research*, 22(2) :165–197, 1968. doi : 10.1161/01.res.22.2.165.

[86] Y.C. Fung. *Mechanical Properties and Active Remodeling of Blood Vessels*, pages 321–391. Springer New York, 1993. doi : 10.1007/978-1-4757-2257-4_8.

[87] G.P. Galdi, R. Rannacher, A.M. Robertson, et S. Turek. *Hemodynamiclal Flows Modeling, Analysis and simulation.* Oberwolfach Seminars, 2008.

[88] C.R.R Gallegos, J.G.N. Studley, et D.B. Hamer. External iliac artery occlusion – another complication of long distance running ? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 4 (2) :195–196, 1990. doi : 10.1016/S0950-821X(05)80437-2.

[89] J.S. Garanich, M. Pahakis, et J.M. Tarbell. Shear stress inhibits smooth muscle cell migration via nitric oxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(5) :H2244–52, 2005. doi : 10.1152/ajpheart.00428.2003.

[90] B. Garipcan et al. Image analysis of endothelial microstructure and endothelial cell dimensions of human arteries - a preliminary study. *Advanced Engineering Materials*, 13(1-2) :B54–B57, 2011. doi : 10.1002/adem.201080076.

[91] C. Geuzaine et J.F. Remacle. Gmsh : A 3-D finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 79 (11) :1309–1331, 2009. doi : 10.1002/nme.2579.

[92] S. Glagov, J. Grande, D. Vesselinovitch, et C.K. Zarins. *Quantitation of Cells and Fibers in Histologic Sections of Arterial Walls : Advantages of Contour Tracing on a Digitizing Plate*, pages 57–93. Springer New York, 1981. doi : 10.1007/978-1-4612-5967-1_2.

[93] M. Glont, C. Arankalle, K. Tiwari, T.V.N. Nguyen, H. Hermjakob, et R.S. Malik-Sheriff. Biomodels parameters : a treasure trove of parameter values from published systems biology models. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 36(17) :4649–4654, 2020. ISSN 1367-4803. doi : 10.1093/bioinformatics/btaa560.

[94] C. Gökgöl, N. Diehm, L. Räber, et P. Büchler. Prediction of restenosis based on hemodynamical markers in revascularized femoro-popliteal arteries during leg flexion. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 18(6) :1883–1893, 2019. doi : 10.1007/s10237-019-01183-9.

[95] M.E. Goodman, X.Y. Luo, et N.A. Hill. Mathematical model on the feedback between wall shear stress and intimal hyperplasia. *International Journal of Applied Mechanics*, 8(7), 2016.

[96] A.C. Guyton et J.E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*, chapter 14 : Overview of the Circulation ; Medical Physics of Pressure, Flow, and Resistance. Guyton Physiology Series. Elsevier Saunders, 2006.

[97] C. Hahn et M.A. Schwartz. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10 :53–62, 2009. doi : 10.1038/nrm2596.

[98] N.E. Hastings, M.B. Simmers, O.G. McDonald, B.R. Wamhoff, et B.R. Blackman. Atherosclerosis-prone hemodynamics differentially regulates endothelial and smooth muscle cell phenotypes and promotes pro-inflammatory priming. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 293(6) :C1824–C1833, 2007. doi : 10.1152/ajpcell.00385.2007.

[99] M. Heise, U. Krüger, R. Rückert, R. Pfitzman, P. Neuhaus, et U. Settmacher. Correlation of intimal hyperplasia development and shear stress distribution at the distal end-side-anastomosis, in vitro study using particle image velocimetry. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 26(4) :357–366, 2003. doi : 10.1016/s1078-5884(02)00567-1.

[100] J. Herman et W. Usher. SALib : An open-source python library for sensitivity analysis. *The Journal of Open Source Software*, 2(9), 2017. doi : 10.21105/joss.00097.

[101] H.A. Himburg, D.M. Grzybowski, A.L. Hazel, J.A. LaMack, X.M. Li, et M.H. Friedman. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(5) :H1916–H1922, 2004. doi : 10.1152/ajpheart.00897.2003.

[102] A.G. Hoekstra et al. Towards the virtual artery : a multiscale model for vascular physiology at the physics–chemistry–biology interface. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2080) :20160146, 2016. doi : 10.1098/rsta.2016.0146.

[103] B.D. Hoffman, C. Grashoff, et M.A. Schwartz. Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction. *Nature*, 475(7356) :316–323, 2011. doi : 10.1038/nature10316.

[104] H.J. Hsieh, N.Q. Li, et J.A. Frangos. Shear stress increases endothelial platelet-derived growth factor mRNA levels. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 260(2) : H642–H646, 1991. doi : 10.1152/ajpheart.1991.260.2.h642.

[105] H. Hu, Y. Feng, C. Wei, Q. Zhang, et Z. Duan. Time course of TGF beta 1 and VEGF expression in experimental vein grafts. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 11(38) :861–4, 2000.

[106] J.D. Humphrey. *Cardiovascular Solid Mechanics*. Springer New York, 2002. doi : 10.1007/978-0-387-21576-1.

[107] J.D. Humphrey. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension, coupled roles of wall shear and intramural stress. *Hypertension*, 52(2) :195–200, 2008. doi : 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103440.

[108] J.D. Humphrey. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 50 :53–78, 2008. doi : 10.1007/s12013-007-9002-3.

[109] C. Indolfi et al. Rat carotid artery dilation by PTCA balloon catheter induces neointima for-

mation in presence of IEL rupture. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 283(2) :H760–H767, 2002. doi : 10.1152/ajpheart.00613.2001.

[110] B. Iooss. Revue sur l'analyse de sensibilité globale de modèles numériques. *Journal de la Societe Française de Statistique*, 152(1) :1–23, 2011.

[111] B. Iooss et P. Lemaître. A review on global sensitivity analysis methods. In C. Meloni et G. Dellino, editors, *Uncertainty management in Simulation-Optimization of Complex Systems : Algorithms and Applications*. Springer, 2015.

[112] L. Irons et J.D. Humphrey. Cell signaling model for arterial mechanobiology. *PLOS Computational Biology*, 16(8) :1–22, 2020. doi : 10.1371/journal.pcbi.1008161.

[113] H. Ishibashi, M. Sunamura, et T. Karino. Flow patterns and preferred sites of intimal thickening in end-to-end anastomosed vessels. *Surgery*, 117 :409–429, 1995.

[114] R.I Issa. Solution of the implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting. *Journal of Computational Physics*, 62(1) :40–65, 1986. doi : 10.1016/0021-9991(86)90099-9.

[115] V. Ivanovic, N. Todorovic-Rakovic, M. Demajo, et Neskovic-Konstantinovic Z. Elevated plasma levels of transforming growth factor-b1 (TGF-b1) in patients with advanced breast cancer : association with disease progression. *European Journal of Cancer*, 39(4) :454–461, 2003. doi : 10.1016/S0959-8049(02)00502-6.

[116] Z.S. Jackson, A.I. Gotlieb, et B.L. Langille. Wall tissue remodeling regulates longitudinal tension in arteries. *Circulation Research*, 90(8) :918–925, 2002. doi : 10.1161/01.res.0000016481.87703.cc.

[117] Z.S. Jackson, D. Dajnowiec, A.I. Gotlieb, et B.L. Langille. Partial off-loading of longitudinal tension induces arterial tortuosity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(5) : 957–962, 2005. doi : 10.1161/01.atv.0000161277.46464.11.

[118] J. Jansen, X. Escriva, F.S. Godeferd, et P. Feugier. Multiscale bio-chemo-mechanical model of intimal hyperplasia. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2022. doi : 10.1007/s10237-022-01558-5.

[119] H. Jasak. *Error Analysis and Estimation for the Finite Volume Method With Applications to Fluid Flows*. PhD thesis, Imperial College of Science, Technology and Medicine, 1996.

[120] H. Jasak et Z. Tuković. Automatic mesh motion for the unstructured finite volume method. *Transactions of FAMENA*, 2006.

[121] Z. Jiang, M. Tao, K.A. Omalley, D. Wang, C.K. Ozaki, et S.A. Berceli. Established neointimal hyperplasia in vein grafts expands via TGF-beta-mediated progressive fibrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 297(4) :H1200–H1207, 2009. doi : 10.1152/ajpheart.00268.2009.

[122] B.M. Johnston, P.R. Johnston, S. Corney, et D. Kilpatrick. Non-newtonian blood flow in human right coronary arteries : steady state simulations. *Journal of Biomechanics*, 37(5) :709–720, 2004. doi : 10.1016/j.jbiomech.2003.09.016.

[123] A. Jonsson, C. Hjalmarsson, et P. Falk. Levels of matrix metalloproteinases differ in plasma and serum-aspects regarding analysis of biological markers in cancer. *British Journal of Cancer*, 67 : 703–706, 2016. doi : 10.1038/bjc.2016.127.

[124] G. Karner et K. Perktold. Effect of endothelial injury and increased blood pressure on albumin accumulation in the arterial wall : A numerical study. *Journal of Biomechanics*, 33 :709–715, 2000. doi : 10.1016/S0021-9290(99)00226-2.

[125] F.P. Karrholm. *Numerical Modelling of Diesel Spray Injection, Turbulence Interaction and Combustion*. PhD thesis, Department of Applied Mechanics, Chalmers University, 2008.

[126] R. Kenagy. *Mechanisms of Vascular Disease*, chapter 7 : Biology of Restenosis and Targets for Intervention. University of Adelaide Press, 2011.

[127] R. Kenagy, C.H. Hsieh, et A.W. Clowes. *Mechanisms of Vascular Disease. A Textbook for Vascular Surgeons*, chapter 12 : Vascular biology of restenosis. University of Adelaide Press, 2007.

[128] H.S. Khaira, R.W. Awad, N. Aluwihare, et C.P. Shearman. External iliac artery stenosis in a young body builder. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 11(4) :499 – 501, 1996. doi : 10.1016/S1078-5884(96)80189-4.

[129] M.K. Khanafer, P. Gadhoke, R. Berguer, et J.L. Bull. Modeling pulsatile flow in aortic aneurysms : Effect of non-newtonian properties of blood. *Journal of Biomechanics*, 43(5) :661–679, 2006.

[130] R. Khosravi, A.B. Ramachandra, J.M. Szafron, D.E. Schiavazzi, C.K. Breuer, et J.D. Humphrey. A computational bio-chemo-mechanical model of in vivo tissue-engineered vascular graft development. *Integrative Biology*, 12(3) :47–63, 2020. doi : 10.1093/intbio/zyaa004.

[131] N. Kipshidze et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation : Vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(4) :733–739, 2004. doi : 10.1016/j.jacc.2004.04.048.

[132] C. Kleinstreuer, S. Hyun, J.R.Jr Buchanan, J.P.Jr Archie, P.W. Longest, et G.A. Truskey. Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 29(1) :1–64, 2001. doi : 10.1615/critrevbiomedeng.v29.i1.10.

[133] T.R. Kohler et A. Jawien. Flow affects development of intimal hyperplasia after arterial injury in rats. *Arteriosclerosis and Thrombosis : A Journal of Vascular Biology*, 12(8) :963–971, 1992. doi : 10.1161/01.atv.12.8.963.

[134] K. Komori, H. Inoguchi, M. Kume, T. Shoji, et T. Furuyama. Differences in endothelial function and morphologic modulation between canine autogenous venous and arterial grafts : Endothelium and intimal thickening. *Surgery*, 131(1) :S249–S255, 2002. doi : 10.1067/msy.2002.119797.

[135] L. Kornet, J. Lambregts, A.P.G. Hoeks, et R.S. Reneman. Differences in near-wall shear rate in the carotid artery within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(12) :1877–1884, 1998. doi : 10.1161/01.atv.18.12.1877.

[136] R. Kornowski, M.K. Hong, F.O. Tio, O. Bramwell, H. Wu, et M.B. Leon. In-stent restenosis : Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(1) :224–230, 1998. doi : 10.1016/s0735-1097(97)00450-6.

[137] L.W. Kraiss, T.R. Kirkman, T.R. Kohler, B. Zierler, et A.W. Clowes. Shear stress regulates smooth muscle proliferation and neointimal thickening in porous polytetrafluoroethylene grafts. *Arteriosclerosis and Thrombosis : A Journal of Vascular Biology*, 11(6) :1844–1852, 1991. doi : 10.1161/01.atv.11.6.1844.

[138] C.A. Kral, D.C. Han, W.D. Edwards, P.C. Spittell, H.D. Tazelaar, et K.J. Cherry. Obstructive external iliac arteriopathy in avid bicyclists : New and variable histopathologic features in four women. *Journal of Vascular Surgery*, 36(3) :565 – 570, 2002. doi : 10.1067/mva.2002.126558.

[139] D.N. Ku, D.P. Giddens, C.K. Zarins, et S. Glagov. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*, 5(3) :293–302, 1985. doi : 10.1161/01.atv.5.3.293.

[140] Y. Kuang. *Delay Differential Equation with Application in Population Dynamics*. Mathematics in Science and Engineering, volume 191 edition, 1993.

[141] A. Kumar et V. Lindner. Remodeling with neointima formation in the mouse carotid artery after cessation of blood flow. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(10) :2238–2244, 1997. doi : 10.1161/01.atv.17.10.2238.

[142] A. Larsson, E. Sköldenberg, et H. Ericson. Serum and plasma levels of FGF-2 and VEGF in healthy blood donors. *Angiogenesis*, 5 :107–110, 2002.

[143] A. Leask et D.J. Abraham. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *The FASEB Journal*, 18(7) :816–827, 2004. doi : 10.1096/fj.03-1273rev.

[144] S. Lebbal, B. Pier, et F. Alizard. Linear instabilities of pulsatile plane channel flow between compliant walls. *Journal of Fluid Mechanics*, X(X) :x–x, 2021.

[145] S. Lehoux et A. Tedgui. Bases cellulaires de la mécanotransduction dans la cellule endothéliale. *médecine/sciences*, 20(5) :551–556, 2004. doi : 10.1051/medsci/2004205551.

[146] M.S. Lemson, J.H.M. Tordoir, M.J.A.P. Daemen, et P.J.E.H.M. Kitslaar. Intimal hyperplasia in vascular grafts. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 19(4) :336–350, 2000. doi : 10.1053/ejvs.1999.1040.

[147] B.I. Levy et al. Chronic blockade of AT2-subtype receptors prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure. *The Journal of Clinical Investigation*, 98(2) :418–425, 1996. doi : 10.1172/JCI118807.

[148] L. Li et al. TGF-beta inhibits the apoptosis of pulmonary arterial smooth muscle cells and contributes to pulmonary vascular medial thickening via the PI3K/Akt pathway. *Molecular Medicine Reports*, 13(3) :2751–2756, 2016. doi : 10.3892/mmr.2016.4874.

[149] Y.S.J. Li, J.H. Haga, et S. Chien. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *Journal of Biomechanics*, 38(10) :1949–1971, 2005. doi : 10.1016/j.jbiomech.2004.09.030.

[150] C.S. Lim, M.S. Gohel, A.C. Shepherd, et A.H. Davies. Iliac artery compression in cyclists : Mechanisms, diagnosis and treatment. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38(2) :180 – 186, 2009. doi : 10.1016/j.ejvs.2009.03.024.

[151] V. Lindner, J. Fingerle, et M.A. Reidy. Mouse model of arterial injury. *Circulation Research*, 73(5) :792–796, 1993. doi : 10.1161/01.res.73.5.792.

[152] X. Liu et al. Nitric Oxide Transport in Normal Human Thoracic Aorta : Effects of Hemodynamics and Nitric Oxide Scavengers. *PLoS ONE*, 9(11) :e112395, 2014.

[153] H. Luo. *Simulation Numérique Directe pour un écoulement turbulent dans un T-jonction d'un fluide non-Newtonien*. PhD thesis, École Centrale de Lyon, 2019.

[154] X.Y. Luo et Z.B. Kuang. A study on the constitutive equation of blood. *Journal of Biomechanics*, 25(8) :929–934, 1992. doi : 10.1016/0021-9290(92)90233-q.

[155] J.N. MacTaggart et al. Three-dimensional bending, torsion and axial compression of the femoropopliteal artery during limb flexion. *Journal of Biomechanics*, 47(10) :2249–2256, 2014. doi : 10.1016/j.jbiomech.2014.04.053.

[156] R. Magid, T. Murphy, et Z. Galis. Expression of matrix metalloproteinase-9 in endothelial cells is differentially regulated by shear stress role of c-Myc. *The Journal of Biological Chemistry*, 278 :32994–32999, 2003. doi : 10.1074/jbc.M304799200.

[157] M.W. Majesky, V. Lindner, D.R. Twardzik, S.M. Schwartz, et M.A. Reidy. Production of transforming growth factor beta 1 during repair of arterial injury. *Journal of Clinical Investigation*, 88(3) :904–910, 1991. doi : 10.1172/jci115393.

[158] A. Malek et S. Izumo. Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1

mRNA in bovine aortic endothelium. *The American Journal of Physiology*, 263(2) :C389–96, 1992. doi : 10.1152/ajpcell.1992.263.2.C389.

[159] A. Malek, G. Gibbons, V. Dzau, et S. Izumo. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *The Journal of Clinical Investigation*, 92 :2013–2021, 1993. doi : 10.1172/JCI116796.

[160] A.O. Maree et al. External iliac artery endofibrosis in an amateur runner : hemodynamic, angiographic, histopathological evaluation and percutaneous revascularization. *Vascular Medicine*, 12(3) :203–206, 2007. doi : 10.1177/1358863x07080844.

[161] M. Marino, G. Pontrelli, G. Vairo, et P. Wriggers. A chemo-mechano-biological formulation for the effects of biochemical alterations on arterial mechanics : the role of molecular transport and multiscale tissue remodelling. *Journal of The Royal Society Interface*, 14(136) :20170615, 2017. doi : 10.1098/rsif.2017.0615.

[162] S. Masmoudi et al. Clinical case of the month iliac artery endofibrosis in a soccer player. *Revue medicale de Liege*, 57(3) :135–137, 2002.

[163] E.J.R. Mattsson, T. Kohler, S.M. Vergel, et A.W. Clowes. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17 :2245–9, 1997. doi : 10.1161/01.ATV.17.10.2245.

[164] J. Mazumdar. *Biofluid Mechanics*. World Scientific, first edition edition, 1992. doi : 10.1142/9754.

[165] R.M.H. Merks et J.A. Glazier. A cell-centered approach to developmental biology. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 352(1) :113–130, 2005. doi : 10.1016/j.physa.2004.12.028.

[166] A. Mescher. *Junqueira's basic histology : text and atlas*. McGraw Hill Medical, 2013.

[167] J.B. Michel. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *Med Sci*, 20(4) :409–413, 2004. doi : 10.1051/medsci/2004204409.

[168] E. Millette, B. Rauch, O. Defawe, R. Kenagy, G. Daum, et A. Clowes. Platelet-derived growth factor-BB-induced human smooth muscle cell proliferation depends on basic FGF release and FGFR-1 activation. *Circulation Research*, 96 :172–179, 2005. doi : 10.1161/01.RES.0000154595.87608.db.

[169] B. Mills, T. Robb, et D. Larson. Intimal hyperplasia : Slow but deadly. *Perfusion*, 27, 2012. doi : 10.1177/0267659112452316.

[170] A. Milutinović, D. Šuput, et R. Zorc-Pleskovič. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries : An updated review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2019. doi : 10.17305/bjbms.2019.4320.

[171] L.S. Model et A. Dardik. *Haimovici's Vascular Surgery*, chapter 10 : Neointimal Hyperplasia : Basic Considerations, pages 178–196. John Wiley and Sons, Ltd, 2012. doi : 10.1002/9781118481370.ch10.

[172] R.S. More, G. Rutty, M.J. Underwood, M.J. Brack, et A.H. Gershlick. Assessment of myointimal cellular kinetics in a model of angioplasty by means of proliferating cell nuclear antigen expression. *American Heart Journal*, 128(4) :681–686, 1994. doi : 10.1016/0002-8703(94)90264-X.

[173] K. Morinaga, K. Okadome, M. Kuroki, T. Miyazaki, Y. Muto, et K. Inokuchi. Effect of wall shear stress on intimal thickening of arterially transplanted autogenous veins in dogs. *Journal of Vascular Surgery*, 2(3) :430–433, 1985. doi : 10.1016/0741-5214(85)90097-7.

[174] M.D. Morris. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*, 33(2) :161–174, 1991. doi : 10.1080/00401706.1991.10484804.

[175] R. Mosimann, J. Walder, et G. Van Melle. Stenotic intimal thickening of the external iliac artery : Illness of the competition cyclists ? report of two cases. *Vascular Surgery*, 19(4) :258–263, 1985. doi : 10.1177/153857448501900411.

[176] S. Myit, P. Delafontaine, M.L. Bochaton-Piallat, S. Giraud, G. Gabbiani, et M. Brink. Different growth properties of neointimal and medial smooth muscle cells in response to growth factors. *Journal of Vascular Research*, 40(2) :97–104, 2003. doi : 10.1159/000070706.

[177] S. Nagaraja, A. Wallqvist, J. Reifman, et A.Y. Mitrophanov. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation. *The Journal of Immunology*, 192(4) :1824–1834, 2014. doi : 10.4049/jimmunol.1302481.

[178] V. Nankivell, K Primer, A. Vidanapathirana, P Psaltis, , et C. Bursill. *Mechanisms of Vascular Disease : A Textbook for Vascular Specialists*, chapter 6 : Vascular Biology of Smooth Muscle Cells and Restenosis. Springer International Publishing, 2020.

[179] R.F. Neville et A.N. Sidawy. Myointimal hyperplasia : basic science and clinical considerations. *Seminars in Vascular Surgery*, 11(3) :142–148, 1998.

[180] A. Newby. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovascular Research*, 69 :614–624, 2006. doi : 10.1016/j.cardiores.2005.08.002.

[181] C.A. Newby et B.Z. Alla. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J. Pathol.*, 190 :300–309, 2000. doi : 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:33.0.CO;2-I.

[182] M. O'Connell et al. The three-dimensional micro- and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal & electron microscopy imaging. *Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology*, 27 :171–181, 2008. doi : 10.1016/j.matbio.2007.10.008.

[183] M. Ojha, R. Leask, K.W. Johnston, T. David, et J. Butany. Histology and morphology of 59 internal thoracic artery grafts and their distal anastomoses. *The Annals of Thoracic Surgery*, 70 :1338–1344, 2000. doi : 10.1016/S0003-4975(00)01975-5.

[184] U. Olgac, V. Kurtcuoglu, et D. Poulikakos. Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL : effects of local wall shear stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 294(2) :H909–H919, 2008. doi : 10.1152/ajpheart.01082.2007.

[185] T.A. Painter. Myointimal hyperplasia : Pathogenesis and implications. 1. in vitro characteristics. *Artificial Organs*, 15(1) :42–55, 1991. doi : 10.1111/j.1525-1594.1991.tb00758.x.

[186] T.A. Painter. Myointimal hyperplasia : Pathogenesis and implications. 2. animal injury models and mechanical factors. *Artificial Organs*, 15(2) :103–118, 1991. doi : 10.1111/j.1525-1594.1991.tb00768.x.

[187] R. Palumbo, C. Gaetano, G. Melillo, E. Toschi, A. Remuzzi, et M.C. Capogrossi. Shear stress downregulation of platelet-derived growth factor receptor-beta and matrix metalloprotease-2 is associated with inhibition of smooth muscle cell invasion and migration. *Circulation*, 102(2) : 225–230, 2000. doi : 10.1161/01.CIR.102.2.225.

[188] S. Pant, B. Fabrèges, J.F. Gerbeau, et I.E. Vignon-Clementel. A methodological paradigm for patient-specific multi-scale CFD simulations : from clinical measurements to parameter estimates for individual analysis. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 30(12) :1614–1648, 2014. doi : 10.1002/cnm.2692.

[189] J.A. Papin, F.M. Gabhann, H.M. Sauro, D. Nickerson, et A. Rampadarath. Improving reprodu-

cibility in computational biology research. *PLOS Computational Biology*, 16(5) :e1007881, 2020. doi : 10.1371/journal.pcbi.1007881.

[190] W.C. Parks, C.L. Wilson, et Y.S. López-Boado. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nature Reviews. Immunology*, 4(8) :617–629, 2004. ISSN 1474-1733. doi : 10.1038/nri1418.

[191] J. Paszkowiak et A. Dardik. Arterial wall shear stress : Observations from the bench to the bedside. *Vascular and endovascular surgery*, 37 :47–57, 2003. doi : 10.1177/153857440303700107.

[192] S.V Patankar et D.B. Spalding. A calculation procedure for heat, mass and momentum transfer in three-dimensional parabolic flows. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 15(10) : 1787–1806, 1972. doi : 10.1016/0017-9310(72)90054-3.

[193] S.D. Patel, M. Waltham, A. Wadoodi, K.G. Burnand, et A. Smith. The role of endothelial cells and their progenitors in intimal hyperplasia. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 4(2) :129–141, 2010. doi : 10.1177/1753944710362903.

[194] G. Peach, G. Schep, R. Palfreeman, J.D. Beard, M.M. Thompson, et R.J. Hinchliffe. Endofibrosis and kinking of the iliac arteries in athletes : A systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 43(2) :208–217, 2012. doi : 10.1016/j.ejvs.2011.11.019.

[195] V. Peiffer, S.J. Sherwin, et P.D. Weinberg. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis ? a systematic review. *Cardiovascular Research*, 99(2) : 242–250, 2013. doi : 10.1093/cvr/cvt044.

[196] A. Plata, S. Sherwin, et R. Krams. Endothelial nitric oxide production and transport in flow chambers : The importance of convection. *Annals of Biomedical Engineering*, 38 :2805–2816, 2010. doi : 10.1007/s10439-010-0039-x.

[197] J.L.M. Poiseuille. Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dansles tubes de très petits diamètre. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, 11 :1041–1048, 1840.

[198] A.S. Popel et G. Enden. An analytical solution for steady flow of a quemada fluid in a circular tube. *Rheologica Acta*, 32(4) :422–426, 1993. doi : 10.1007/bf00435088.

[199] M.C. Porto Feitosa, V.B. de Sousa Lima, J.M. Moita Neto, et D. Nascimento Marreiro. Plasma concentration of IL-6 and TNF-alpha and its relationship with zincemia in obese women. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59 :429–434, 2013. ISSN 0104-4230. doi : 10.1016/j.ramb.2013.03.003.

[200] Y.X. Qi, J. Jiang, X.H. Jiang, et X.D. Wang. PDGF-BB and TGF-beta1 on cross-talk between endothelial and smooth muscle cells in vascular remodeling induced by low shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(5) :1908—1913, 2011. ISSN 0027-8424. doi : 10.1073/pnas.1019219108.

[201] J. Qiu et al. Biomechanical regulation of vascular smooth muscle cell functions : from *in vitro* to *in vivo* understanding. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(90) :20130852, 2014. doi : 10.1098/rsif.2013.0852.

[202] D. Quemada. Rheology of concentrated disperse systems III. general features of the proposed non-newtonian model. comparison with experimental data. *Rheologica Acta*, 17(6) :643–653, 1978. doi : 10.1007/bf01522037.

[203] A. Rachev. *Remodeling of Arteries in Response to Changes in their Mechanical Environment*, pages 221–271. Springer Vienna, 2003. doi : 10.1007/978-3-7091-2736-0_6.

[204] E.W. Raines. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and

survival : Relationships to vascular disease. *International journal of experimental pathology*, 81 : 173–182, 2000. doi : 10.1046/j.1365-2613.2000.00155.x.

[205] E.W. Raines. PDGF and cardiovascular disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 15(4) : 237–254, 2004. doi : 10.1016/j.cytogfr.2004.03.004.

[206] E.W. Raines et N. Ferri. Thematic review series : The immune system and atherogenesis. cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *Journal of Lipid Research*, 46(6) :1081–1092, 2005. doi : 10.1194/jlr.r500004-jlr200.

[207] E.W. Raines et R. Ross. Multiple growth factors are associated with lesions of atherosclerosis : Specificity or redundancy ? *BioEssays*, 18(4) :271–282, 1996. doi : 10.1002/bies.950180405.

[208] E.J. Rectenwald, L. Moldawer, S.T. Huber, M.J Seeger, et K.C. Ozaki. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation*, 102 :1697–1702, 2000. doi : 10.1161/01.CIR.102.14.1697.

[209] M.A. Reidy, A.W. Clowes, et M. Schwartz. Endothelial regeneration. V. inhibition of endothelial regrowth in arteries of rat and rabbit. *Laboratory Investigation*, 49(5) :569–575, 1983.

[210] D.N. Rhoads, S.G. Eskin, et L.V. McIntire. Fluid flow releases fibroblast growth factor-2 from human aortic smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(2) : 416–421, 2000. doi : 10.1161/01.ATV.20.2.416.

[211] S.E. Rittgers et al. Velocity distribution and intimal proliferation in autologous vein grafts in dogs. *Circulation Research*, 42(6) :792–801, 1978. doi : 10.1161/01.res.42.6.792.

[212] A.M. Robertson, A. Sequeira, et R.G. Owens. *Cardiovascular Mathematics : Modeling and simulation of the circulatory system*, chapter 6 : Rheological models for blood. Springer, 2009.

[213] E. Rognoni et al. Fibroblast state switching orchestrates dermal maturation and wound healing. *Molecular Systems Biology*, 14(8) :e8174, 2018. doi : 10.15252/msb.20178174.

[214] R. Ross, E.W. Raines, et D.F. Bowen-Pope. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*, 46(2) :155–169, 1986. doi : 10.1016/0092-8674(86)90733-6.

[215] E. Rossi et al. Increased plasma levels of platelet-derived growth factor (PDGF-BB + PDGF-AB) in patients with never-treated mild essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 11(10) :1239–1243, 1998. doi : 10.1016/s0895-7061(98)00124-1.

[216] M.C. Rousselet, J.P. Saint-Andre, P. L'Hoste, B. Enon, A. Megret, et J.M. Chevalier. Stenotic intimal thickening of the external lliac artery in competition cyclists. *Human Pathology*, 21(5) : 524–529, 1990. doi : 10.1016/0046-8177(90)90009-T.

[217] M. Ruiz-Ortega, J. Rodríguez-Vita, E. Sanchez-Lopez, G. Carvajal, et J. Egido. TGF-beta signaling in vascular fibrosis. *Cardiovascular Research*, 74(2) :196–206, 2007. doi : 10.1016/j.cardiores.2007.02.008.

[218] A. Saltelli. *Sensitivity analysis in practice : a guide to assessing scientific models*. Wiley, 2004.

[219] A. Saltelli et al. *Global Sensitivity Analysis. The Primer*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007. doi : 10.1002/9780470725184.

[220] S. Saltelli. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer Physics Communications*, 145(2) :280–297, 2002. doi : 10.1016/s0010-4655(02)00280-1.

[221] A. San Martin, L. Hilenski, et K. Griendling. *Muscle 2-Volume Set*, chapter 96 : Molecular Pathways of Smooth Muscle Disease, pages 1279–1287. Elsevier, 2012.

[222] S. Sartore et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling. *Circulation Research*, 89(12) :1111–1121, 2001. doi : 10.1161/hh2401.100844.

[223] V. Scavèe et al. External iliac artery endofibrosis : a new possible predisposing factor. *Journal of Vascular Surgery*, 38(1) :180 – 182, 2003. doi : 10.1016/S0741-5214(03)00123-X.

[224] G. Schep, M.H.M. Bender, D. Kaandorp, E. Hammacher, et W.R. de Vries. Flow limitations in the iliac arteries in endurance athletes. current knowledge and directions for the future. *International Journal of Sports Medicine*, 20(7) :421–428, 1999. doi : 10.1055/s-1999-8826.

[225] G. Schep, M.H.M. Bender, S.L. Schmikli, et P.F.F. Wijn. Color doppler used to detect kinking and intravascular lesions in the iliac arteries in endurance athletes with claudication. *European Journal of Ultrasound*, 14(2) :129–140, 2001. doi : 10.1016/S0929-8266(01)00154-9.

[226] G.S. Schultz et A. Wysocki. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 17(2) :153–162, 2009. doi : 10.1111/j.1524-475x.2009.00466.x.

[227] R. Schwartz et al. A proliferation analysis of arterial neointimal hyperplasia : Lessons for antiproliferative restenosis therapies. *International Journal of Cardiology*, 53 :71–80, 1996. doi : 10.1016/0167-5273(95)02499-9.

[228] R.S. Schwartz et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury : Results in a porcine model. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(2) : 267–274, 1992. doi : 10.1016/0735-1097(92)90476-4.

[229] K. Seedorf. Intracellular signaling by growth factors. *Metabolism*, 44 :24–32, 1995. doi : 10.1016/0026-0495(95)90217-1.

[230] S. Shalhub, R.E. Zierler, W. Smith, K. Olmsted, et A.W. Clowes. Vasospasm as a cause for claudication in athletes with external iliac artery endofibrosis. *Journal of Vascular Surgery*, 58 (1) :105–111, 2013. doi : 10.1016/j.jvs.2012.12.060.

[231] L.F. Shampine et S. Thompson. Solving delay differential equations with dde23. 2000.

[232] L.F. Shampine et S. Thompson. *Numerical Solution of Delay Differential Equations*, pages 1–27. 2009. doi : 10.1007/978-0-387-85595-0_9.

[233] X. Shi et al. TGF-b/Smad3 inhibit vascular smooth muscle cell apoptosis through an autocrine signaling mechanism involving VEGF-a. *Cell Death & Disease*, 5(7) :e1317–e1317, 2014. doi : 10.1038/cddis.2014.282.

[234] Z.D. Shi et J.M. Tarbell. Fluid flow mechanotransduction in vascular smooth muscle cells and fibroblasts. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(6) :1608–1619, 2011. doi : 10.1007/s10439-011-0309-2.

[235] E. Sho et al. Arterial enlargement, tortuosity, and intimalthickening in response to sequential exposure tohigh and low wall shear stress. *Journal of Vascular Surgery*, 39 :601–612, 2004. doi : 10.1016/j.jvs.2003.10.058.

[236] M. Sho et al. Subnormal shear stress-induced intimal thickening requires medial smooth muscle cell proliferation and migration. *Experimental and Molecular Pathology*, 72(2) :150–160, 2002. doi : 10.1006/exmp.2002.2426.

[237] D.C. Sigg et A. Hezi-Yamit. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*, chapter 15 : Cardiac and Vascular Receptors and Signal Transduction, pages 149–159. Humana Press, 2005. doi : 10.1007/978-1-59259-835-9_11.

[238] T. Silva, W. Jäger, M. Neuss-Radu, et A. Sequeira. Modeling of the early stage of atherosclerosis with emphasis on the regulation of the endothelial permeability. *Journal of Theoretical Biology*, 496 :110229, 2020. doi : 10.1016/j.jtbi.2020.110229.

[239] S. Singh et M. Torzewski. Fibroblasts and their pathological functions in the fibrosis of aortic valve sclerosis and atherosclerosis. *Biomolecules*, 9(9) :472, 2019. doi : 10.3390/biom9090472.

[240] E. Smolock et B.C. Berk. *Muscle 2-Volume Set*, chapter 98 : Vascular Smooth Muscle Cell Remodeling in Atherosclerosis and Restenosis, pages 1279–1287. Elsevier, 2012.

[241] I.M. Sobol. Sensitivity analysis for non-linear mathematical models. *Mathematical Modelling and Computational Experiment*, 1 :407–414, 1993.

[242] P.C. Sousa, F.T. Pinho, M.A. Alves, et M.S.N. Oliveira. A review of hemorheology : Measuring techniques and recent advances. *Korea-Australia Rheology Journal*, 28(1) :1–22, 2016. doi : 10.1007/s13367-016-0001-z.

[243] M.B. Sporn et A.R. Roberts. *Peptide Growth Factors and Their Receptors I.* Springer-Verlag New York, 1991. doi : 10.1007/978-1-4612-3210-0.

[244] C. Starbuck et D.A. Lauffenburger. Mathematical model for the effects of epidermal growth factor receptor trafficking dynamics on fibroblast proliferation responses. *Biotechnology Progress*, 8(2) :132–143, 1992. doi : 10.1021/bp00014a007.

[245] H.C. Stary et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Arteriosclerosis and Thrombosis : A Journal of Vascular Biology*, 12 (1) :120–134, 1992. doi : 10.1161/01.atv.12.1.120.

[246] P.M. Steele et al. Balloon angioplasty. natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circulation Research*, 57(1) :105–112, 1985. doi : 10.1161/01.res.57.1.105.

[247] P.J. Stegemann, H. Hong, et R. Nerem. Mechanical, biochemical, and extracellular matrix effects on vascular smooth muscle cell phenotype. *Journal of applied physiology*, 98 :2321–2327, 2005. doi : 10.1152/japplphysiol.01114.2004.

[248] A.V. Sterpetti et al. Progression and regression of myointimal hyperplasia in experimental vein grafts depends on platelet-derived growth factor and basic fibroblastic growth factor production. *Journal of Vascular Surgery*, 23(4) :568–575, 1996. doi : 10.1016/s0741-5214(96)80034-6.

[249] J.R. Stone. *Cardiovascular Pathology (Fourth Edition)*, chapter 4 : Diseases of Small and Medium-sized Blood Vessels, pages 125–168. Fourth edition edition, 2016. doi : 10.1016/B978-0-12-420219-1.00004-5.

[250] V.M. Subbotin. Analysis of arterial intimal hyperplasia : review and hypothesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 4(1), 2007. doi : 10.1186/1742-4682-4-41.

[251] M. Sunamura, H. Ishibashi, et T. Karino. Flow patterns and preferred sites of intimal thickening in diameter-mismatched vein graft interpositions. *Surgery*, 141(6) :764–776, 2007. doi : 10.1016/j.surg.2006.12.019.

[252] L. Taber. A model for aortic growth based on fluid shear and fiber stresses. *Journal of biomechanical engineering*, 120 :348–354, 1998. doi : 10.1115/1.2798001.

[253] Y. Tang, X. Yang, R.E. Friesel, C.P.H. Vary, et L. Liaw. Mechanisms of TGF-beta-induced differentiation in human vascular smooth muscle cells. *Journal of Vascular Research*, 48(6) : 485–494, 2011. doi : 10.1159/000327776.

[254] C.A. Taylor, T.J.R. Hughes, et C.K. Zarins. Effect of exercise on hemodynamic conditions in the abdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery*, 29(6) :1077–1089, 1999. doi : 10.1016/s0741-5214(99)70249-1.

[255] A. Tedgui et Z. Mallat. Cytokines in atherosclerosis : Pathogenic and regulatory pathways. *Physiological reviews*, 86 :515–581, 2006. doi : 10.1152/physrev.00024.2005.

[256] The OpenFOAM Foundation. *OpenFOAM v5 User Guide.* OpenCFD Ltd., 5.0 edition, 2017.

[257] D.H.J. Thijssen, N.T. Cable, et D.J. Green. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clinical Science*, 122(7) :311–322, 2011. doi : 10.1042/cs20110469.

[258] S. Thompson et L.F. Shampine. A friendly fortran dde solver. *Applied Numerical Mathematics*, 56(3) :503–516, 2006. doi : 10.1016/j.apnum.2005.04.027.

[259] K. Tiwari et al. Reproducibility in systems biology modelling. *Molecular Systems Biology*, 17 (2) :e9982, 2021. doi : 10.15252/msb.20209982.

[260] M.C. Tsai et al. Shear stress induces synthetic-to-contractile phenotypic modulation in smooth muscle cells via peroxisome proliferator-activated receptor alpha delta activations by prostacyclin released by sheared endothelial cells. *Circulation Research*, 105(5) :471–480, 2009. doi : 10.1161/circresaha.109.193656.

[261] C.N. Tseng, C.C. Chang, M. Lengquist, M. Kronqvist, U. Hedin, et E.E. Eriksson. Platelet adhesion on endothelium early after vein grafting mediates leukocyte recruitment and intimal hyperplasia in a murine model. *Thrombosis and haemostasis*, 113 4 :813–825, 2014. doi : 10.1160/TH14-07-0608.

[262] J.S. Ultman, H. Baskaran, et G.M. Saidel. *Biomedical Mass Transport and Chemical Reaction : Physicochemical Principles and Mathematical Modeling*, chapter 17 : Cell Population Dynamics. John Wiley & Sons, 2016.

[263] B.S van Thiel, I. van der Pluijm, L. te Riet, J. Essers, et A.H.J Danser. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *European Journal of Pharmacology*, 763 :3–14, 2015. doi : 10.1016/j.ejphar.2015.03.090.

[264] B. van Varik, J.M.W.R. Rennenberg, C. Reutelingsperger, A. Kroon, P. de Leeuw, et L. Schurgers. Mechanisms of arterial remodeling : Lessons from genetic diseases. *Frontiers in genetics*, 3 :290, 2012. doi : 10.3389/fgene.2012.00290.

[265] S.S Varghese, S.H. Frankel, et P.F. Fischer. Direct numerical simulation of stenotic flows. part 1. steady flow. *Journal of Fluid Mechanics*, 582 :253–280, 2007. doi : 10.1017/s0022112007005848.

[266] I.E. Vignon-Clementel, C.A. Figueroa, K.E. Jansen, et C.A. Taylor. Outflow boundary conditions for three-dimensional finite element modeling of blood flow and pressure in arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 195(29-32) :3776–3796, 2006. doi : 10.1016/j.cma.2005.04.014.

[267] A. Vink, A. Schoneveld, M. Poppen, D. P V de Kleijn, C. Borst, et G. Pasterkamp. Morphometric and immunohistochemical characterization of the intimal layer throughout the arterial system of elderly humans. *Journal of anatomy*, 200 :97–103, 2002. doi : 10.1046/j.0021-8782.2001.00005.x.

[268] A. Vink et al. Histopathological comparison between endofibrosis of the high-performance cyclist and atherosclerosis in the external iliac artery. *Journal of Vascular Surgery*, 48(6) :1458–1463, 2008. doi : 10.1016/j.jvs.2008.07.057.

[269] C. Vlachopoulos, M. O'Rourke, et W.M. Nichols. *McDonald's Blood Flow in Arteries*. CRC Press, sixth edition edition, 2011. doi : 10.1201/b13568.

[270] J.E. Wagenseil et R.P. Mecham. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiological Reviews*, 89(3) :957–989, 2009. doi : 10.1152/physrev.00041.2008.

[271] F.J. Walburn et D.J. Schneck. A constitutive equation for whole human blood. *Biorheology*, 13 (3) :201–210, 1976. ISSN 18785034, 0006355X. doi : 10.3233/BIR-1976-13307.

[272] J. Walpole, J.A. Papin, et S.M. Peirce. Multiscale computational models of complex biological systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 15(1) :137–154, 2013. doi : 10.1146/annurev-bioeng-071811-150104.

[273] H.Q. Wang et al. Shear stress protects against endothelial regulation of vascular smooth muscle cell migration in a coculture system. *Endothelium*, 13(3) :171–180, 2006. doi : 10.1080/10623320600760282.

[274] M. Wanjare, S. Kusuma, et S. Gerecht. Perivascular cells in blood vessel regeneration. *Biotechnology Journal*, 8(4) :434–447, 2013. doi : 10.1002/biot.201200199.

[275] F.G.P. Welt et C. Rogers. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(11) :1769–1776, 2002. doi : 10.1161/01.atv.0000037100.44766.5b.

[276] J.J. Wentzel, F.J.H Gijsen, N. Stergiopulos, P.W. Serruys, C.J. Slager, et R. Krams. Shear stress, vascular remodeling and neointimal formation. *Journal of Biomechanics*, 36(5) :681–688, 2003. doi : 10.1016/S0021-9290(02)00446-3.

[277] E. Widmaier, H. Raff, et K. Strang. *Vander's Human Physiology.* Mc Graw Hill, 2016.

[278] T. Wight. A role for proteoglycans in vascular disease. *Matrix Biology*, 71-72 :396–420, 2018. doi : 10.1016/j.matbio.2018.02.019.

[279] D.R. Willé et C.T.H. Baker. The tracking of derivative discontinuities in systems of delay-differential equations. *Applied Numerical Mathematics*, 9(3) :209–222, 1992. doi : 10.1016/0168-9274(92)90016-7.

[280] E. Wilson. Mechanical forces and vascular injury. In *Comprehensive Toxicology*, pages 282–296. Elsevier, 2018. doi : 10.1016/b978-0-12-801238-3.95639-3.

[281] Z. Wilstein, D.M. Alligood, V.L. McLure, et A.C. Miller. Mathematical model of hypertension-induced arterial remodeling : A chemo-mechanical approach. *Mathematical biosciences*, 303 : 10—25, 2018. ISSN 0025-5564. doi : 10.1016/j.mbs.2018.05.002.

[282] J.R. Womersley. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *The Journal of Physiology*, 1955. doi : 10.1113/jphysiol.1955.sp005276.

[283] S. Xu, M. Bendeck, et A.I. Gotlieb. chapter 3 : Vascular Pathobiology : Atherosclerosis and Large Vessel Disease. In L.M. Buja et J. Butany, editors, *Cardiovascular Pathology*, pages 85–124. Academic Press, fourth edition edition, 2016. doi : 10.1016/B978-0-12-420219-1.00003-3.

[284] F. Yilmaz et M.Y. Gundogdu. A critical review on blood flow in large arteries ; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. *Korea-Australia Rheology Journal*, Vol. 20 :197–211, 2008.

[285] H. Yu, M.C.H. Clarke, N. Figg, T.D. Littlewood, et M.R. Bennett. Smooth muscle cell apoptosis promotes vessel remodeling and repair via activation of cell migration, proliferation, and collagen synthesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(11) :2402–2409, 2011. doi : 10.1161/atvbaha.111.235622.

[286] C.K. Zarins, D.P. Giddens, B.K. Bharadvaj, V.S. Sottiurai, R.F. Mabon, et S. Glagov. Carotid bifurcation atherosclerosis. quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circulation Research*, 53(4) :502–514, 1983. doi : 10.1161/01.RES.53.4.502.

[287] A.C. Zeigler, W.J. Richardson, J.W. Holmes, et J.J. Saucerman. A computational model of cardiac fibroblast signaling predicts context-dependent drivers of myofibroblast differentiation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 94 :72–81, 2016. doi : 10.1016/j.yjmcc.2016.03.008.

[288] R.M. Zwolak, M.C. Adams, et A.W. Clowes. Kinetics of vein graft hyperplasia : Association with tangential stress. *Journal of Vascular Surgery*, 5(1) :126 – 136, 1987. doi : 10.1016/0741-5214(87)90203-5.

Ce manuscrit a été rédigé grâce au langage/logiciel de typographie LaTeX. Les figures du manuscrit ont été produites avec les paquets `pgfplots` et `TikZ`.
Les codes développés durant cette thèse ont été écrits en `Python` et `C++`. Des scripts `bash` ont permis de lancer et post-traiter les simulations. Le logiciel `Paraview` a été utilisé pour visualiser les simulations. Les codes ont été exécutés sur le moyen de calcul "Newton" du PMCS2I de l'École Centrale de Lyon. Tous les fichiers créés durant cette thèse ont été édités avec le logiciel `Vim`.
Un usage intensif du logiciel de gestion de versions décentralisé `git` a permis de ne rien "perdre" en cours de route et de tout sauvegarder sur la forge logicielle du PMCS2I.
Finalement, l'intégralité des travaux a été réalisée sur des systèmes d'exploitations GNU/-Linux (machine personnelle sous Ubuntu et calculateur PMCS2I sous Centos).

---

dernière page de la thèse

AUTORISATION DE SOUTENANCE

Vu les dispositions de l'arrêté du 25 mai 2016,

Vu la demande des directeurs de thèse

Messieurs F. GODEFERD et P. FEUGIER

et les rapports de

Mme V. DEPLANO
Directrice de Recherche CNRS - IRPHE UMR 7342 - Technopole Château-Gombert
49 rue Joliot-Curie - 13384 Marseille cedex 20

et de

Mme V. DIAZ-ZUCCHERINI
Professeure - Department of Mechanical Engineering - Roberts Building - Torrington Place
University College London - Londres WC1E 7JE - Royaume-Uni

Monsieur JANSEN Jérôme

est autorisé à soutenir une thèse pour l'obtention du grade de **DOCTEUR**

Ecole doctorale Mécanique, Energétique, Génie Civil et Acoustique

Fait à Ecully, le 14 décembre 2021

Pour le directeur de l'Ecole centrale de Lyon
Le directeur des Formations

ECOLE CENTRALE DE LYON Service Scolarité ECULLY

Grégory VIAL