



HAL
open science

Modélisation mécano-biologique de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras

Maha Reda

► **To cite this version:**

Maha Reda. Modélisation mécano-biologique de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Bourgogne Franche-Comté, 2022. Français. NNT : 2022UBFCD028 . tel-03957389

HAL Id: tel-03957389

<https://theses.hal.science/tel-03957389v1>

Submitted on 26 Jan 2023

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

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



THÈSE DE DOCTORAT

DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

PRÉPARÉE À L'UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

École doctorale n°37

Sciences Pour l'Ingénieur et Microtechniques

Doctorat de Mécanique

par

MAHA REDA

Modélisation mécano-biologique de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras

Thèse présentée et soutenue à Vandoeuvre-lès-Nancy, le 05/07/2022

Composition du Jury :

SANSALONE VITTORIO	Professeur des universités, Université Paris Est Créteil	Président
GANGHOFFER JEAN-FRANÇOIS	Professeur des universités, Université de Lorraine	Rapporteur
SALSAC ANNE-VIRGINIE	Directrice de recherche, Université de technologie de Compiègne	Examinatrice
TURCOT ALICE	Praticienne hospitalière, Institut national de santé publique du Québec	Examinatrice
JACQUET EMMANUELLE	Maîtresse de conférences, Université Bourgogne Franche-Comté	Directrice de thèse
NOËL CHRISTOPHE	Docteur, Institut national de recherche et de sécurité	Co-directeur de thèse
SETTEMBRE NICLA	Médecin, Université de Lorraine	Invitée
LANG CHRISTOPHE	Maître de conférences, Université Bourgogne Franche-Comté	Invité

REMERCIEMENTS

Je témoigne d'abord ma profonde reconnaissance à mon co-directeur de thèse, Christophe Noël, pour ses précieux conseils, pour sa participation active au cheminement de cette thèse, pour ses réponses à mes interrogations et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ces trois ans et demi.

Je tiens à remercier également ma directrice de thèse, Emmanuelle Jacquet, pour l'accueil qu'elle m'a réservé dans son équipe de recherche, pour avoir partagé avec moi son expérience et ses compétences, ainsi que pour le soutien et le temps qu'elle m'a accordés.

Je remercie ensuite l'ensemble des membres du jury, qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir étudier avec attention mon travail : Monsieur Vittorio Sansalone et Monsieur Jean-François Ganghoffer pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ; Madame Anne-Virginie Salsac et Docteure Alice Turcot pour avoir accepté d'examiner cette thèse ; Monsieur Christophe Lang et Docteure Nicla Settembre pour avoir accepté mon invitation à participer à ce jury ; et enfin Monsieur Vittorio Sansalone pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre des études et recherches du département Ingénierie des Équipements de Travail (IET) de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), en partenariat avec le Département de Mécanique Appliquée (DMA) de l'Institut FEMTO-ST de l'Université de Bourgogne Franche-Comté. Ainsi, je voudrais remercier Messieurs Michel Pourquet et Louis Laurent respectivement directeur du centre de Lorraine de l'INRS et directeur des Études et Recherches de l'INRS pour m'avoir autorisée à effectuer cette thèse au sein de leur Institut. J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur Jacques Chatillon, chef du département IET pour m'avoir ouvert les portes de son département et m'avoir fait confiance pour investiguer des pistes de recherches nouvelles dans son département. Je remercie également Messieurs Patrice Donati et Gérard Fleury de m'avoir accueillie dans le laboratoire Électromagnétisme, Vibrations, Optique (EVO) du département IET et de m'avoir associée aux activités du laboratoire.

Je voudrais aussi remercier Messieurs Jérôme Chambert et Arnaud Lejeune du DMA d'avoir participé aux réunions de travail et de suivi de thèse. Leurs expertises scientifiques et la qualité des échanges ont également contribué à améliorer mon travail de thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes collègues de travail pour leur soutien et l'excellente ambiance de travail au sein des laboratoires EVO de l'INRS et DMA de FEMTO-ST.

"For small creatures such as we, the vastness is bearable only through love." - Carl Sagan

J'exprime mes chaleureux remerciements à mes amis, Nibal, Rosy, Maha, Manuella... et tous ceux qui m'ont soutenue et encouragée durant ce travail de thèse. C'est grâce à nos échanges quotidiens

que j'ai pu surmonter toutes les difficultés durant ces trois ans et demi. Jana, je te remercie pour l'aide que tu m'as apportée durant les périodes nuageuses. Merci pour ta présence dans ma vie, durant la joie et les *breakdowns* également. Je t'adresse également tous mes encouragements pour ton propre travail de thèse déjà bien engagé.

J'exprime mon immense gratitude à mes parents pour leur soutien et leur amour inconditionnel. C'est grâce à vos encouragements et votre présence permanente à mes côtés que j'ai pu entamer ce projet de recherche et de le mener jusqu'au bout. J'adresse également mes chaleureux remerciements à mes sœurs Lamis, Mayssoun, Soha, et mes beaux-frères Kamal et Miassar pour leur support et leurs encouragements. Je tiens à accorder un remerciement particulier aux rayons de soleil de ma vie, mes neveux, Nadim et Rayan. Je vous dédie ce travail, en vous espérant un avenir brillant dans un monde que vous méritez.

Finalement, j'exprime une profonde reconnaissance à Ehsan pour sa présence à mes côtés, son soutien, son encouragement, son amour, sa patience et sa gentillesse qui réchauffaient mon cœur malgré les milliers de kilomètres qui nous séparaient. Merci de m'avoir donné de l'espoir et de la confiance en moi-même pendant les périodes de doutes.

SOMMAIRE

I	Contexte et Problématique	1
1	Introduction	3
1.1	Contexte	3
1.2	La maladie de Raynaud	4
1.3	Objectifs de la thèse	6
1.4	Plan de la thèse	6
2	État de l'art	9
2.1	Anatomie de l'artère saine	9
2.1.1	Structure multi-couches de l'artère	9
2.1.2	Constituants cellulaires	11
2.1.3	La matrice extracellulaire	13
2.2	Sollicitations biomécaniques des artères	13
2.3	Comportement mécanique de la paroi artérielle	15
2.4	Modélisation mécanique des tissus mous artériels	16
2.4.1	Lois de comportements hyperélastiques isotropes	17
2.4.2	Lois de comportements hyperélastiques anisotropes	19
2.4.2.1	Modèles phénoménologiques	19
2.4.2.2	Modèles structuraux	20
2.4.3	Lois de comportement actif : contraction des cellules musculaires lisses	23
2.5	Physiologie du remodelage et de la croissance artériels	24
2.5.1	Rôle de l'hémodynamique	24
2.5.1.1	Sollicitations hémodynamiques induites par les vibrations main-bras	25
2.5.1.2	Effets des vibrations main-bras sur le remodelage et la croissance artériels	26
2.5.2	Rôle de la pression et des contraintes mécaniques	27
2.5.3	Mécanismes du remodelage et de la croissance artériels	28

2.5.3.1	Activité sécrétoire des cellules endothéliales et cellules musculaires lisses	28
2.5.3.2	Mécanismes cellulaires impliqués dans le phénomène de l'hyperplasie intinale	30
2.6	Modèles de croissance de la paroi artérielle	33
2.6.1	Modèles cinématiques	34
2.6.2	Méthode des mélanges	36
2.6.3	Méthode des systèmes multi-agents	37
2.6.3.1	Systèmes multi-agents basés sur une grille spatiale (on-lattice models)	39
2.6.3.2	Systèmes multi-agents sans grille spatiale (off-lattice models)	41
2.6.3.3	Modèle hybride : couplage des modèles continus avec des systèmes multi-agents	41
2.7	Synthèse	43
II	Élaboration du modèle mécano-biologique de l'hyperplasie intinale	45
3	Système multi-agents	47
3.1	Introduction générale	47
3.2	Modèle de l'hyperplasie intinale induite par les vibrations	48
3.3	Implémentation du modèle de l'hyperplasie intinale	50
3.3.1	Agents et géométrie	51
3.3.2	Initialisation du système multi-agents	53
3.3.3	Formulations mathématiques des phénomènes biologiques	55
3.3.3.1	Essais sur cellules sous flux	56
3.3.3.2	Règles implémentées pour la sécrétion des médiateurs biochimiques	59
3.3.3.3	Règles implémentées pour la description de la dynamique des agents	65
3.3.4	Diffusion du PDGF-BB et du TGF- β sécrétés par les CE	72
3.3.5	Algorithmes numériques qui décrivent la dynamique des CML et de la MEC . .	74
3.4	Synthèse	79
4	Couplage système multi-agents — Éléments finis	81
4.1	Introduction générale	81
4.2	Implémentation de la formulation variationnelle dans FEniCS	82

4.2.1	Cas général	82
4.2.2	Condition d'incompressibilité	82
4.3	Application à des lois hyperélastiques incompressibles	83
4.3.1	Géométrie et conditions limites	84
4.3.2	Isotropie	84
4.3.3	Anisotropie	85
4.4	Algorithmes du couplage système multi-agents – Éléments finis	87
4.5	Synthèse	89
III	Simulation de l'hyperplasie intimale	91
5	Simulation par la méthode des systèmes multi-agents seule	93
5.1	Hyperplasie intimale induite par les vibrations : effet du WSS	93
5.1.1	Nombre de simulations	94
5.1.2	Simulation de l'hyperplasie intimale	97
5.1.3	Influence des médiateurs sécrétés par les cellules en fonction du WSS	100
5.1.4	Influence des paramètres de la diffusion du PDGF-BB	105
5.2	Mécanorégulation des phénomènes biologiques	109
5.2.1	Influence des contraintes circonférentielles	109
5.2.2	Influence du taux de dégradation du MMP-2	112
5.3	Discussion	113
5.3.1	Étude de la sensibilité du modèle à certains paramètres	113
5.3.2	Épaississement fibro-cellulaire de l' <i>intima</i>	115
5.3.3	Effets des contraintes circonférentielles sur l'hyperplasie intimale	115
5.4	Synthèse	116
6	Simulation par couplage système multi-agents — Éléments finis	117
6.1	Pas de temps du couplage	118
6.2	Influence de la loi de comportement mécanique de l'artère	119
6.3	Influence du milieu environnant de l'artère	122
6.4	Influence de la valeur limite minimale des contraintes circonférentielles	124
6.5	Discussion	125

6.6 Synthèse	127
IV Conclusion	129
7 Conclusion générale	131
7.1 Conclusion	131
7.2 Limitations et perspectives	133
V Annexes	159
A Tests des HUVEC sous flux	161
A.1 Dosage protéique pour l'identification du nombre de cellules	161
A.2 Calcul de la valeur de WSS en fonction de la géométrie de la lame Luer utilisée dans nos tests	162
A.3 Montée graduelle appliquée durant l'application du flux sur les cellules	163
A.4 Corrélation de la densité optique et la concentration du PDGF-BB	163
B Règles implémentées dans le SMA	165

LISTE DES ACRONYMES

SMA	Système Multi-Agents
EF	Éléments Finis
WSS	Wall Shear Stress
ET	Endothéline
EDRF	Endothelium-Derived Relaxing Factor
LEI	Limitante Élastique Interne
LEE	Limitante Élastique Externe
CE	Cellules Endothéliales
CML	Cellules Musculaires Lisses
MEC	Matrice ExtraCellulaire
MMP	Matrix MetalloProteinases
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
bFGF	Fibroblasts Growth Factor
IL	Interleukin
CPM	Cellular Potts Models
LGCA	Lattice Gaz Cellular Automaton
CBM	Center-Based Models
DCM	Deformable Cell Models
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cells
EC	Endothelial Cells
SMC	Smooth Muscle Cells
ECM	Extracellular Matrix



CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE

INTRODUCTION

1.1/ CONTEXTE

Les vibrations main-bras sont des perturbations mécaniques qui se propagent d'une machine vibrante tenue ou portée à la main vers les membres supérieurs du corps (la main, le poignet, l'avant-bras et les épaules). Elles proviennent de machines rotatives (meuleuse, ponceuse), percutantes (marteau piqueur, burineur) voire roto-percutantes. Ces machines sont utilisées dans de nombreux secteurs d'activité comme l'agriculture, l'industrie ou bien encore l'entretien des espaces verts. Les machines percutantes génèrent généralement des vibrations de fréquences fondamentales inférieures à 50 Hz alors que les machines rotatives possèdent une fréquence de fonctionnement le plus souvent supérieure ou égale à une centaine de hertz.

En France, 11 % des salariés sont exposés à des vibrations transmises au membre supérieur. 17 % de ces salariés ont un temps d'exposition de plus de 10 heures par semaine (Matinet et al., 2020). Or une exposition régulière et prolongée aux vibrations main-bras peut engendrer des pathologies connues sous le nom générique de syndrome des vibrations main-bras (en anglais Hand-Arm Vibration Syndrome) (Bovenzi, 2010). Parmi ces pathologies, on distingue les troubles ostéo-articulaires, principalement liés à l'utilisation régulière de machines percutantes (< 50) Hz, et les troubles musculaires ou vasculaires engendrés par une exposition régulière aux vibrations induites par des machines rotatives ou roto-percutantes à hautes fréquences (> 50 Hz). Afin de protéger les salariés contre le syndrome des vibrations main-bras, la dose vibratoire quotidienne est réglementée. Cette dose est évaluée à partir des valeurs efficaces des accélérations pondérées en fréquence et mesurées sur la zone de préhension de la machine selon les trois axes d'un repère orthonormé normalisé. La pondération en fréquence pour le filtrage de l'accélération est définie et imposée par la norme ISO 5349-2 (NF EN ISO 5349-2 :2001, 2001). Le filtre de pondération de la norme actuelle protège contre les troubles ostéo-articulaires engendrés par des machines émettant des vibrations de fréquences inférieures à 50 Hz. Malheureusement, il sous-estime l'impact pathologique des vibrations de fréquences supérieures à 50 Hz (Brammer et Pitts, 2012; Pitts et al., 2012; Walker et al., 1985). Or plus de trois quart des salariés français utilisent des machines portatives rotatives générant des vibrations de fréquences supérieures ou égales à une centaine de hertz (Matinet et al., 2020). Par conséquent, la protection des travailleurs contre les vibrations dans cette gamme de fréquences n'est pas garantie. Ainsi, ces salariés sont susceptibles

de développer des troubles vasculaires comme le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire appelé également maladie des doigts blancs (en anglais Vibration White Finger) (Figure 1.1).

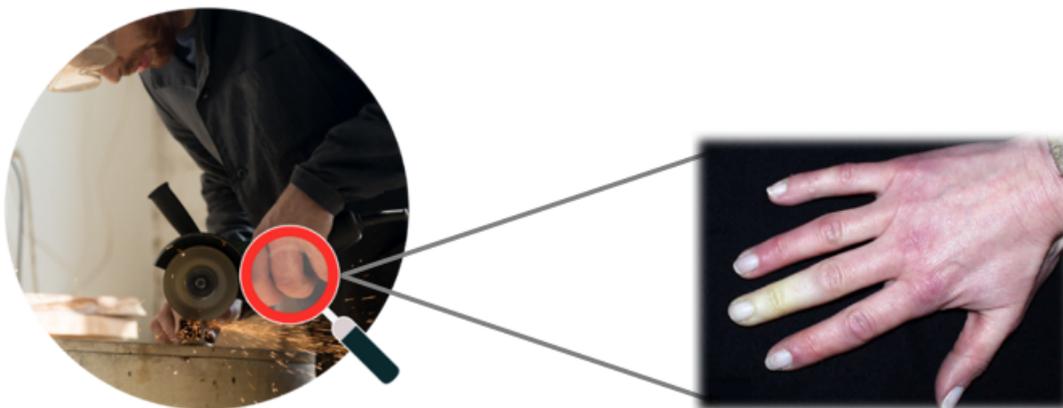


FIGURE 1.1 – Une exposition régulière et prolongée aux vibrations induites par des machines tenues ou portées à la main à hautes fréquences (> 50 Hz) mène potentiellement à l'apparition de la maladie des doigts blancs. Photo de droite issue de Gayraud (2007).

Ce travail de recherche s'inscrit dans un projet d'études mené à l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) visant à établir une stratégie de modélisation multi-échelles et multi-physiques pour la prédiction de certains effets des vibrations sur le réseau vasculaire digital. Plus particulièrement, l'un des buts de ce projet est la prévention de l'apparition du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire chez les salariés. L'objectif à terme est l'amélioration de la norme actuelle dans le sens d'une meilleure protection des salariés contre les troubles vasculaires engendrés par les vibrations main-bras de hautes fréquences (> 50 Hz).

1.2/ LA MALADIE DE RAYNAUD

La maladie de Raynaud se caractérise par un trouble de la circulation sanguine périphérique qui se manifeste cliniquement par un engourdissement et un picotement des extrémités, le plus souvent les doigts et les orteils. Ces symptômes sont déclenchés généralement par une exposition au froid. En effet, quand on est exposé au froid, les vaisseaux situés aux extrémités se contractent légèrement pour assurer un maintien de la température qui assure le bon fonctionnement des organes vitaux. C'est le phénomène de vasoconstriction périphérique. Dans le cas de la maladie de Raynaud, la contraction des vaisseaux est complète et la circulation est alors interrompue au niveau des extrémités. Par conséquent, les doigts ou les orteils deviennent pâles, froids et insensibles pendant quelques minutes et parfois quelques heures (Figure 1.1) (Suter et al., 2005; Gayraud, 2007). La maladie de Raynaud n'a pas de cause parfaitement connue (elle est dite idiopathique). Le syndrome de Raynaud, caractérisé par les mêmes symptômes, a quant à lui des causes identifiables, comme par exemple, l'exposition aux vibrations.

Le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire. Les salariés exposés régulièrement à de forts niveaux de vibrations (dont la fréquence dépasse 50 Hz) sont susceptibles d'être atteints du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire (Ashe, 1964; Brammer et al., 1987). Le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire est un trouble vasculaire chronique et multifactoriel induit par des effets directs ou indirects des vibrations sur le réseau vasculaire digital. Des biopsies menées sur les doigts des salariés atteints de ce syndrome montrent des modifications pathologiques dans la structure des artères digitales qui se caractérisent généralement par un épaississement des parois artérielles (Takeuchi et al., 1985). De plus, un rétrécissement du calibre interne de l'artère (c'est-à-dire une sténose artérielle) peut aussi être observé. Dans certains cas, il conduit même à une occlusion complète de l'artère (Okada et al., 1987). La sévérité de la pathologie vasculaire dépend de plusieurs facteurs, comme par exemple la durée d'exposition journalière aux vibrations, la durée totale de travail, l'âge des travailleurs et le niveau des vibrations auxquelles les salariés sont exposés (Bovenzi et al., 1985).

Ainsi, afin de mieux protéger les salariés contre les vibrations main-bras, il est nécessaire de mieux comprendre le lien entre les facteurs cités précédemment et l'émergence du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire.

La physiopathologie du syndrome de Raynaud est complexe et multifactorielle. Noël et Settembre (2022) ont proposé une analyse simplifiée du lien entre les vibrations et la pathologie. En effet, les vibrations transmises au système main-bras provoquent une réponse nerveuse qui se traduit par une vasoconstriction digitale dans les doigts vibrés et non vibrés (Noël et Settembre, 2022). Par conséquent, le débit sanguin est réduit dans les artères digitales ce qui entraîne une diminution des contraintes de cisaillement (Wall Shear Stress (WSS)) exercées par le sang sur l'endothélium (paroi interne de l'artère en contact directe avec le sang) (Noël et Settembre, 2022; Noël, 2015). Or, une diminution régulière et prolongée du WSS entraîne un dysfonctionnement endothélial et un déséquilibre dans la vasorégulation des artères digitales (Hastings et al., 2007; Chatzizisis et al., 2007). À long terme, ce déséquilibre provoque une réponse vasculaire adaptative régulée par des mécanismes cellulaires dans le but de rétablir un niveau de WSS normal, appelé basal. La conséquence de cette adaptation vasculaire est une croissance (épaississement des parois artérielles) et un remodelage (par exemple, modification des propriétés d'isotropie) artériels (Wentzel et al., 2003) dont les mécanismes sont encore mal connus (Melo et al., 2007). Au niveau tissulaire, une sténose artérielle est alors observée, caractérisée par un épaississement des couches de l'artère et un rétrécissement de son calibre. Plusieurs études ont montré que la sténose artérielle est régulée par des facteurs biochimiques et aussi mécaniques et hémodynamiques (Wentzel et al., 2003; Cheng et al., 1993). La sténose artérielle peut-être potentiellement engendrée par un phénomène d'hyperplasie intimale, c'est-à-dire un épaississement de la paroi la plus interne de l'artère (*intima*) essentiellement en raison d'une migration et d'une multiplication excessive de certaines cellules vasculaires entre les différentes parois de l'artère. C'est l'hypothèse admise dans notre travail.

1.3/ OBJECTIFS DE LA THÈSE

Ce travail vise à établir un modèle mécano-biologique qui permet de prédire la croissance et le remodelage artériels induits par les vibrations transmises au système main-bras. À cet effet, l'objectif principal de cette thèse peut être scindé en quatre sous-objectifs intermédiaires.

Premièrement, notre hypothèse suggère que la sténose artérielle observée chez les salariés atteints du syndrome de Raynaud vibratoire est induite par un processus d'hyperplasie intimale. Ce processus d'hyperplasie intimale est supposé être piloté par la diminution des valeurs de WSS suite à l'exposition aux vibrations (Noël et Settembre, 2022). Le premier objectif de notre travail consiste ainsi à identifier et décrire les phénomènes biologiques qui interviennent dans le processus de l'hyperplasie intimale et qui sont régulés par les champs de grandeurs mécaniques. Ces champs mécaniques peuvent être le champ des contraintes de cisaillement exercées par le sang sur l'endothélium ainsi que le champ des contraintes circonférentielles dans les parois de l'artère induit par la pression sanguine.

Notre deuxième objectif consiste à élaborer un modèle numérique qui décrit les phénomènes biologiques et leur régulation par les valeurs des champs mécaniques précédemment cités. Pour atteindre ce but, une étude bibliographique doit être menée sur les méthodes de modélisation de la croissance et du remodelage artériels déjà existantes. La méthode de modélisation doit décrire le comportement biologique au niveau cellulaire en modélisant des entités discrètes des systèmes biologiques.

De plus, la prise en compte de la contribution des champs de contraintes circonférentielles dans la mécanorégulation des phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intimale nécessite le couplage du modèle biologique avec un modèle mécanique du comportement hyperélastique anisotrope de l'artère à l'échelle macroscopique. Par conséquent, le troisième objectif vise à élaborer une stratégie de modélisation multi-échelles et multi-physiques qui décrit l'évolution de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras et pilotée par les grandeurs mécaniques précédemment citées. Le modèle doit également être prédictif et capable de déterminer le taux de sténose artérielle en fonction de différentes durée d'exposition et différents niveaux de vibrations.

Finalement, afin de mieux comprendre la contribution de chaque facteur prise en compte dans le modèle, le dernier objectif est d'étudier l'influence de chaque phénomène biologique pris en compte dans notre modèle de la croissance artérielle et de mener une étude de sensibilité afin de quantifier les paramètres du modèle les plus influents sur l'hyperplasie intimale.

1.4/ PLAN DE LA THÈSE

Après ce premier chapitre qui évoque le contexte, le deuxième chapitre de ce document concerne l'état de l'art. Dans ce chapitre, nous présenterons l'anatomie et la structure d'une artère saine, les sollicitations biomécaniques auxquelles celle-ci est soumise ainsi que les caractéristiques de

son comportement mécanique. Nous rappellerons quelques éléments clefs de la modélisation mécanique des milieux continus en grandes déformations. Nous citerons aussi les lois de comportement généralement utilisées dans la modélisation des tissus mous artériels, sans que cela soit exhaustif. Puis, nous aborderons les phénomènes de remodelage et de croissance artériels induits par les sollicitations mécaniques et hémodynamiques. Plus spécifiquement, nous présenterons certains effets des vibrations transmises au système main-bras sur l'hémodynamique artérielle (WSS). Ensuite, nous décrirons l'effet du WSS sur certains mécanismes cellulaires au niveau de l'artère et nous expliciterons leur rôle dans le processus de l'hyperplasie intimale. Enfin, nous présenterons les différentes approches possibles pour la modélisation de la croissance et du remodelage artériel et nous finirons par une synthèse et une description de notre stratégie de modélisation.

Dans le troisième chapitre, l'élaboration d'un modèle mécano-biologique de l'hyperplasie intimale sera abordée. Nous commencerons par décrire certains mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement de l'hyperplasie intimale. Nous décrirons les essais expérimentaux sur cellules que nous avons menés afin d'identifier les paramètres des modèles de certains de ces mécanismes. Certains autres paramètres ont, quant à eux, été identifiés directement à partir des données de la littérature. Ensuite, la modélisation de ces mécanismes par la méthode des Système Multi-Agents (SMA) sera présentée. La description géométrique, l'implémentation des équations régissant les comportements biologiques des agents modélisés et leur dynamique au sein du système seront détaillés dans ce chapitre. Finalement, nous décrirons les algorithmes numériques appliqués dans ce modèle et qui permettent de piloter le mouvement des agents au sein du système.

Dans le quatrième chapitre de ce document, nous aborderons la modélisation du comportement mécanique de l'artère par la méthode des Éléments Finis (EF). Nous décrirons l'implémentation des modèles du comportement hyperélastique isotrope et anisotrope dans le logiciel open source FEniCS (le solveur éléments finis utilisés dans notre thèse) et leur validation avec des données expérimentales de la littérature. Nous présenterons ensuite la modélisation d'une section 2D d'une artère digitale. Les conditions limites prises en compte dans le modèle et qui décrivent l'environnement entourant l'artère digitale seront également présentées. Enfin, nous aborderons le couplage Système Multi-Agents (SMA) - Éléments Finis (EF) ainsi que son implémentation numérique. Nous décrirons l'organigramme du modèle mécano-biologique et les différentes étapes du couplage ainsi que les données échangées entre les deux modèles. Enfin, nous finirons par une synthèse de ce chapitre.

Le cinquième chapitre comporte l'étude paramétrique développée et l'application du modèle du système multi-agents sans couplage avec le modèle élément finis. Dans ce chapitre, dans un premier temps, les résultats du modèle d'agents qui décrivent l'état basal (sans vibration) seront présentés. Ensuite, nous montrerons le développement de l'hyperplasie intimale, prédite par le modèle, suite à une exposition journalière aux vibrations. L'étude de l'influence des phénomènes biologiques pilotés par les valeurs de WSS sur l'évolution de la croissance et du remodelage artériels lors de l'exposition aux vibrations sera également présentée. Nous montrerons aussi l'étude de sensibilité effectuée sur certains paramètres du modèle. Nous finirons par une discussion des résultats et une synthèse.

Le chapitre six contient les résultats du couplage du SMA avec le modèle EF. Nous présenterons

d'abord l'influence du pas du couplage entre les deux modèles sur la croissance et le remodelage artériels. Ensuite, l'effet du type de loi de comportement mécanique de l'artère digitale ainsi que l'influence de la présence de la chaire autour de l'artère sur le développement de l'hyperplasie intimale seront présentés. Nous finirons par une discussion des résultats et une synthèse.

Enfin, nous finirons ce document par une conclusion générale, les limitations du modèle et les perspectives qui suivront ce travail de recherche.

ÉTAT DE L'ART

2.1/ ANATOMIE DE L'ARTÈRE SAINES

Dans ce chapitre, nous présentons d'abord l'anatomie et le comportement mécanique d'une artère saine. Ensuite, les effets des vibrations sur le champ des contraintes de cisaillement dans l'artère digitale seront présentés. Nous détaillerons ensuite les effets des contraintes de cisaillement et ceux des contraintes circonférentielles sur les phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intima. Enfin, l'état de l'art des différentes méthodes de modélisation de la croissance et du remodelage artériels sera présenté.

2.1.1/ STRUCTURE MULTI-COUCHES DE L'ARTÈRE

Les artères font partie du système cardio-vasculaire comprenant le cœur, les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules, et les veines. Elles forment les vaisseaux qui transportent le sang du cœur vers les tissus et assurent un apport continu d'oxygène et de nutriments vers les organes du corps. La diffusion du gaz et des nutriments vers les organes est assurée par les capillaires alors que le retour sanguin est assuré par les veinules et les veines. Une artère saine est généralement constituée de trois couches (Figure 2.1) :

- l'*intima* : elle est l'interface entre le sang et la paroi artérielle. L'*intima* est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales (appelée aussi endothélium) adhérant à une couche sous-endothéliale (lame basale) de tissus conjonctifs fibro-élastiques contenant des fibres de collagène et d'élastine et de molécules d'adhésion comme les protéoglycanes (laminine et la fibronectine). Une des activités métaboliques de l'endothélium est la sécrétion de substances vasoactives (vasodilatateurs ou vasoconstricteurs) comme par exemple l'Endothéline (ET) et l'Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) vers les autres couches artérielles ou le sang. La Limitante Élastique Interne (LEI), composée de tissu élastique, sépare l'*intima* et la *media*. Elle permet le passage des nutriments et des facteurs biochimiques et assure ainsi la communication entre l'endothélium et la couche *media*.
- la *media* : c'est la couche la plus épaisse de la paroi artérielle. Pour l'aorte par exemple, son épaisseur peut atteindre 500 μm . Elle est constituée essentiellement de cellules musculaires

lisses empilées de façon concentrique en sous-couches appelées unités lamellaires. Les cellules musculaires lisses reposent dans une matrice extra-cellulaire constituée de collagènes (principalement de type I, III, V), d'élastine et de protéoglycanes. Ces cellules sont responsables de l'activité vasomotrice (vasoconstriction, vasodilatation) des artères grâce à leur phénotype contractile. Une Limitante Élastique Externe (LEE) sépare la *media* de l'*adventice*.

- l'*adventice* : c'est la couche externe de l'artère. Elle est composée de fibres de collagènes, d'élastine et de fibroblastes. Elle comprend également un réseau de nerfs vasomoteurs qui rejoint les cellules musculaires lisses dans la *media*. La nutrition de l'*adventice* est assurée par le sang et les *vasa vasorum* qui sont des capillaires traversant cette couche. L'*adventice* joue essentiellement un rôle protecteur contre l'élévation des contraintes mécanique liée à l'augmentation de la pression artérielle.

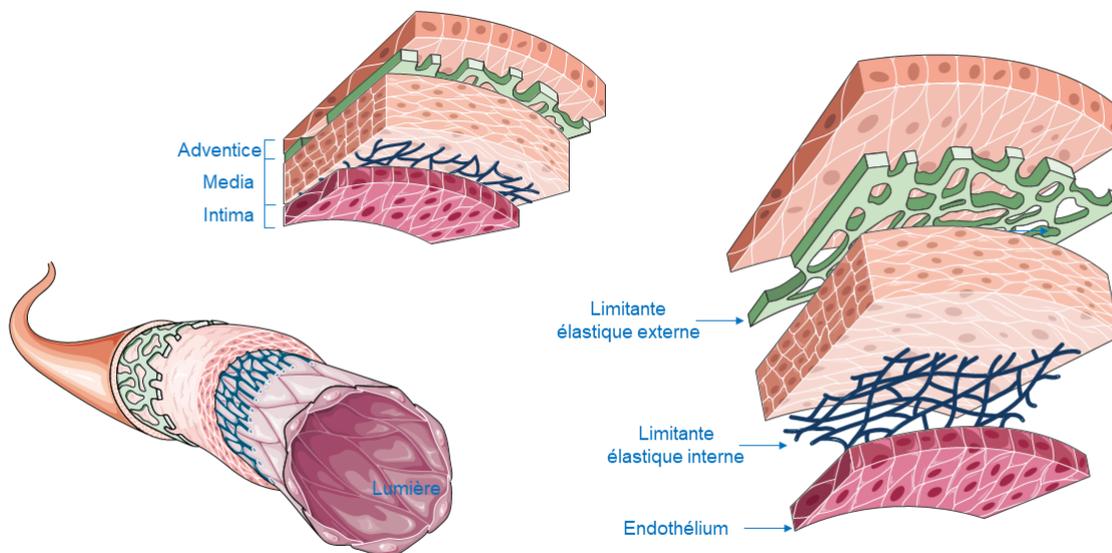


FIGURE 2.1 – Schéma des trois couches de l'artère et des limitantes élastiques qui les séparent. Construit à partir d'images issues de Servier Medical Art (www.smart.servier.com)

La structure anatomique décrite ci-dessus, peut légèrement varier selon les différents types d'artères. Selon leur calibre et leur composition, les artères peuvent être classées en deux groupes (Humphrey et Na, 2002a) :

- les artères élastiques (de diamètre ≥ 25 mm) : elles se situent proche du cœur comme l'aorte ou les carotides communes. Ce sont les artères de grand diamètre qui supportent des valeurs importantes de pression (120 à 140 mmHg). Leur richesse en élastine permet une déformation élastique qui s'oppose à l'éjection cardiaque lors de la systole.

- les artères musculaires (de diamètre ≤ 4 mm) : ce sont les artères de petit et moyen calibres ayant une épaisseur des parois de l'ordre de 150 μm . Elles contiennent davantage de cellules musculaires lisses et moins d'élastine. Il s'agit principalement des artères coronaires, cérébrales et des artères des membres supérieurs et inférieurs. Leur rôle principal est de conduire le sang en périphérie. Les artères digitales, étudiées dans notre travail, sont alors des artères musculaires.

2.1.2/ CONSTITUANTS CELLULAIRES

Dans cette sous-section, nous présentons les différents types et fonctions des cellules vasculaires constituant la majorité des artères :

- Cellules Endothéliales (CE) : ces cellules, de forme aplatie, tapissent les vaisseaux sanguins et interviennent essentiellement dans le maintien du tonus vasculaire (c'est-à-dire l'état contractile des cellules musculaires lisses qui assure la vasoconstriction ou la vasodilatation (Figure 2.2 (b)). Le rôle primaire des CE est d'émettre des facteurs vasoactifs vers les couches artérielles adjacentes. Ces facteurs émis activent la vasodilatation (augmentation de la lumière) ou la vasoconstriction (diminution de la lumière) de l'artère (Figure 2.2 (b)) dans le but de réguler le débit sanguin et de maintenir un tonus vasculaire normal. Ainsi, l'endothélium, composé d'une monocouche de CE, est considéré comme un organe thérapeutique très important et préventif contre certaines pathologie vasculaires (Ait-Oufella et al., 2008). Cependant, sous l'influence du vieillissement et des facteurs de risque vasculaire, l'endothélium peut se détériorer et ainsi subir des modifications fonctionnelles. Ce phénomène s'appelle la dysfonction endothéliale et se caractérise par une activation accentuée des CE (par exemple augmentation des quantités des facteurs émis par les CE). En conséquence, l'endothélium perd sa capacité de régulation du tonus vasculaire et commence à libérer des facteurs qui se diffusent ensuite vers les parois artérielles et activent des processus biologiques de nature potentiellement pathologique au niveau des autres composants de l'artère. La dysfonction endothéliale peut apparaître quand les CE sont dégradées, lors d'une intervention chirurgicale par exemple, ou quand elles subissent des sollicitations mécaniques ou hémodynamiques induites par le flux sanguin.
- Cellules Musculaires Lisses (CML) : les cellules musculaires lisses sont des cellules fusiformes de diamètre compris entre 3 et 10 μm et une longueur comprise entre 50 et 80 μm . Elles sont généralement situées dans la couche *media* de l'artère et reposent sur la matrice extracellulaire. Les récepteurs transmembranaires (intégrines) relient les CML et la matrice extracellulaire et assurent un transfert moléculaire rapide et une communication intercellulaire efficace. Dans les artères saines, les CML sont distribuées d'une façon hélicoïdale ou circonférentielle dans la couche *media* et exhibent un phénotype contractile (c'est-à-dire elles contiennent des quantités abondantes de microfilaments contractiles qui assurent la contraction et inhibent la prolifération des CML). Les CML pilotent la vasorégulation (vasodilatation

ou vasoconstriction) grâce aux unités contractiles présentes dans leurs cytoplasmes. L'unité contractile, composée de filaments de myosine et d'actine qui glissent les uns par rapport aux autres durant la contraction, est le constituant actif des CML (Figure 2.2 (a)). De plus, la vasorégulation est modulée par des vasorégulateurs comme le calcium intracellulaire (Ca^{2+}) qui est considéré comme un facteur primaire de la contraction ou l'oxyde d'azote (NO) qui est l'un des vasodilatateurs sécrété par les CE. Un rôle important des CML est de réguler le débit sanguin et la pression en réponse à des stimulus perturbateurs (mécaniques, chimiques, etc.).

Les CML à phénotype contractile sont principalement dans un état quiescent, c'est-à-dire qu'elles sont majoritairement capables de rester dans un stade non prolifératif hors du cycle cellulaire. Le nombre de CML dans la *media* reste stable tant que l'homéostasie artérielle est maintenue, c'est-à-dire lorsque les grandeurs mécaniques s'équilibrent autour de valeurs nécessaires au bon fonctionnement de l'artère. Cependant, suite à des sollicitations mécaniques qui perturbent l'état homéostatique, les CML sont susceptibles de perdre leurs caractéristiques contractiles et de changer leur phénotype en un phénotype synthétique où elles sont alors capables de proliférer, migrer ou sécréter de la matrice extracellulaire. En effet, les stimulus mécaniques sont transformés en signaux intracellulaires par les intégrines. Ce processus appelé mécanotransduction est responsable de la modulation du phénotype de CML, c'est-à-dire la perte de leur phénotype contractile pour un phénotype migratoire ou sécrétoire.

- fibroblastes : ces cellules sont présentes dans le tissu conjonctif et ce sont l'un des constituants de la couche *adventice* des artères. Elles jouent un rôle important dans les processus de réparation tissulaire et dans l'entretien des réactions inflammatoires.

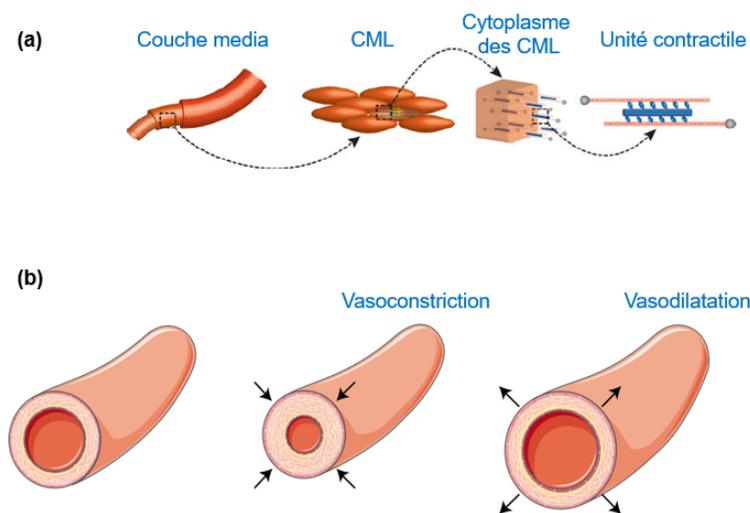


FIGURE 2.2 – Schéma multi-échelles montrant les cellules musculaires lisses (CML) situées dans la couche *media* de l'artère et l'unité contractile qui les compose (schéma (a), issu de Murtada et al. (2010a)). L'unité contractile est composée de filaments d'actine glissant sur des filaments de myosine. Les unités contractiles sont responsables de la vasodilatation et la vasoconstriction de l'artère (schéma (b), construit à partir d'images issues de Servier Medical Art (www.smart.servier.com))

2.1.3/ LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La Matrice ExtraCellulaire (MEC) est l'un des composants principaux des artères saines. Dans les artères élastiques la MEC constitue environ 70 % du volume de la *media* alors qu'elle constitue environ 35 % de ce volume dans les artères musculaires (Todd et al., 1983). La MEC assure un support aux cellules et aide à la cohésion de l'ensemble de la paroi artérielle. Elle est principalement constituée de collagènes (types I et III), d'élastine et de protéoglycanes :

- collagène : le collagène est la protéine la plus abondante dans le corps humain. Il soutient la structure des artères et il se trouve principalement dans la couche *media*, orienté d'une façon hélicoïdale dans la direction longitudinale de la paroi artérielle. La synthèse du collagène est assurée par les CML et les fibroblastes. Les fibres de collagène sont faiblement extensibles et résistantes à la traction. Elles présentent aussi un comportement mécanique non linéaire (Humphrey, 2008).
- élastine : c'est une protéine présente dans de nombreux tissus et organes. La présence de l'élastine dans la *media*, surtout dans les artères élastiques (environ 40 % du volume de la *media*), leur assure une grande extensibilité. Ainsi, elle permet le retour des tissus artériels à leur état initial après les étirements subis durant le cycle cardiaque. L'élastine est synthétisée et sécrétée par les fibroblastes durant la période de croissance. À long terme, l'élastine diminue et est remplacée par du collagène ce qui rend les artères plus rigides au cours du vieillissement.
- protéoglycanes : les protéoglycanes sont caractérisés par leur richesse en glucides. Ils sont produits par les fibroblastes et contrôlent le flux moléculaire entre le sang et les cellules. Ils jouent un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire et confèrent des propriétés rhéologiques à la matrice extracellulaire notamment pour la résistance aux forces de compression.

La MEC joue un rôle principal dans les processus homéostatiques vasculaires. Les CML peuvent dégrader et sécréter de la MEC afin de conserver une structure saine des parois artérielles. En outre, les perturbations mécaniques au niveau des CML peuvent stimuler ces dernières à sécréter ou à dégrader de la MEC d'une manière excessive. Par conséquent, une réorganisation de la MEC peut se produire ce qui peut conduire à un changement du comportement mécanique de l'artère et éventuellement à l'apparition des pathologies vasculaires comme l'athérosclérose (Doran et al., 2008), par exemple.

2.2/ SOLLICITATIONS BIOMÉCANIQUES DES ARTÈRES

Hémodynamique : les artères assurent la circulation sanguine du cœur vers les organes. L'écoulement sanguin exerce des efforts de cisaillement sur la paroi artérielle au niveau de l'interface sang-endothélium (Figure 2.3). Ces contraintes de cisaillement (WSS) sont directement liées au gra-

dient de la vitesse du sang et à sa viscosité. Dans l'état homéostatique, c'est-à-dire en l'absence de conditions pathologiques ou de sollicitations externes, la valeur du WSS (noté τ) est de l'ordre de 1,5 Pa dans les artères de grands diamètres (Reneman et Hoeks, 2008) et de 3 Pa dans les artères de faibles diamètres (Noël, 2015).

Le WSS joue un rôle fondamental dans la modulation de certains troubles vasculaires. En effet, une modification de la valeur de WSS par rapport à sa valeur basale est considérée comme une stimulation hémodynamique qui entraîne des modifications dans la morphologie et la fonction des Cellules Endothéliales (CE). Par exemple, une diminution de la valeur de WSS est associée à des lésions intimes qui participent, au développement de certaines pathologies vasculaires comme l'athérosclérose, ou à l'activation de certains mécanismes comme l'hyperplasie intinale (Wentzel et al., 2003; Jiang et al., 1999).

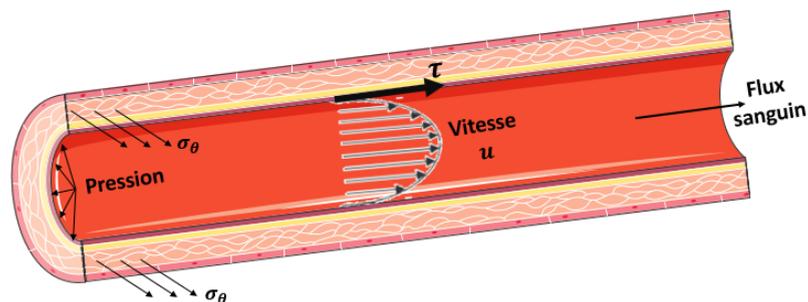


FIGURE 2.3 – Schéma montrant le champ de contraintes circonférentielles (σ_θ) dans les parois artérielles engendrées par la pression et les contraintes de cisaillement (τ) exercées par le sang sur l'endothélium. u est la vitesse de l'écoulement sanguin.

Pression transmurale : la pression sanguine exercée par le sang sur l'endothélium engendre des contraintes circonférentielles (notées σ_θ) dans les parois artérielles (Figure 2.3). La valeur physiologique moyenne de la pression artérielle est estimée à environ 99,7 mmHg (13,3 kPa) (Holzapfel et al., 2017). Toutefois, cette valeur varie pendant le cycle cardiaque. Elle augmente durant la systole jusqu'à atteindre environ 120 mmHg et atteint son minimum à environ 80 mmHg au cours de la diastole. L'opposition de l'artère à ces grandes variations de pression est possible grâce à la présence des fibres d'élastine qui lui offrent une extensibilité et une élasticité.

Le champ de contraintes circonférentielles est également considéré comme un facteur important pour le maintien de l'homéostasie artérielle ; toute variation de sa valeur basale peut engendrer des processus biologiques capables de modifier la fonction des cellules vasculaires. Par exemple, quand les valeurs de σ_θ atteignent des niveaux élevés suite à une hypertension artérielle, l'artère a tendance à augmenter son épaisseur afin de regagner les valeurs de contraintes basales.

En première approximation, afin d'estimer une valeur moyenne de σ_θ , la loi de Laplace peut être appliquée en considérant l'artère comme un cylindre à paroi mince et en utilisant l'expression suivante :

$$\sigma_\theta = \frac{Pr}{h} \quad (2.1)$$

où P est la pression, r le rayon de l'artère et h son épaisseur.

Par exemple, pour une artère de diamètre 1 mm, la valeur moyenne des contraintes peut être estimée à 67 kPa à partir de l'équation 2.1. Toutefois, cette estimation simplifiée ne donne qu'une valeur moyenne constante et ignore l'anisotropie et la non linéarité du comportement mécanique de l'artère. En plus, elle ne permet pas d'évaluer la distribution des contraintes dans l'épaisseur artérielle qui peut jouer un rôle important dans certaines pathologies (Cheng et al., 1993). Par conséquent, une estimation plus adaptée des contraintes circonférentielles est nécessaire en employant des lois de comportement mécanique qui prennent en considération l'anisotropie et la non linéarité comportementale et géométrique de l'artère.

2.3/ COMPORTEMENT MÉCANIQUE DE LA PAROI ARTÉRIELLE

Les artères, comme beaucoup de tissus mous, suivent une loi de comportement hyperélastique qui se caractérise par la non-linéarité de la courbe qui relie les déformations du tissu aux contraintes engendrées. Dans la plupart des études, le comportement mécanique de l'artère est décrit par un modèle hyperélastique anisotrope et incompressible à cause de sa structure fibreuse et sa richesse en eau.

Anisotropie : la présence de directions privilégiées de déformation de l'artère a été mise en évidence dans plusieurs études (Fung et al., 1979; Weiss et al., 1996). Les études issues de Roach et Burton (1957) ont montré la contribution mécanique des fibres de collagène pour des niveaux élevés de pression. Les fibres de collagène sont faiblement extensibles et empêchent la distension du vaisseau lorsqu'elles sont sollicitées. Plus spécifiquement, l'anisotropie est associée aux orientations, des fibres de collagènes, d'élastine et à celles des cellules musculaires lisses. La plupart des études utilisent des modèles anisotropes à deux familles de fibres orientées de façon hélicoïdale par rapport à la direction circonférentielle (Holzapfel et al., 2000). Il existe également des modèles plus complets qui prennent en considération la dispersion des fibres dans la paroi artérielle (Holzapfel et al., 2005). Cependant, l'étude de Roach et Burton (1957) a montré que les fibres de collagène n'ont pas d'influence sur le comportement mécanique de l'artère pour des petites valeurs de pression.

Incompressibilité : Carew et al. (1968) ont montré que l'artère subit des déformations isochores sous l'action d'un nombre de chargements différents due à sa richesse en eau (connue pour son incompressibilité). Par conséquent, le tissu artériel est souvent modélisé comme incompressible ou quasi incompressible.

Contraintes résiduelles : une des caractéristiques importante de l'artère est la présence de contraintes résiduelles (Humphrey, 2002). Ce sont les contraintes présentes dans les vaisseaux même en l'absence d'un chargement extérieur. Elles ont été mises en évidence pour la première

fois par Chuong et Fung (1984) qui ont découvert que les artères de lapin s'ouvrent quand elles sont coupées le long de leur axe de symétrie. Holzapfel et al. (2007) ont également montré l'existence de ces contraintes dans toutes les directions, notamment dans les directions circonférentielles et axiales. L'artère s'ouvre après une excision radiale et s'enroule naturellement sur elle-même après une excision longitudinale. D'après Humphrey (2002) et Skalak et al. (1982), les contraintes résiduelles sont associées au comportement de l'élastine sécrétée par les fibroblastes lors de la croissance du tissu.

Comportement actif : le phénotype contractile des cellules musculaires lisses confère la propriété d'un comportement actif à la couche *media* artérielle. Cette vasoactivité est associée directement à la concentration en calcium intracellulaire Ca^{2+} , cation responsable de la contraction des CML (Humphrey et Na, 2002b). Rachev et Hayashi (1999) ont été les premiers à montrer l'effet de l'activité musculaire des vaisseaux sur les gradients de contraintes. Cette vasoactivité assure le rétablissement de l'homéostasie vasculaire (retour à l'état d'équilibre).

2.4/ MODÉLISATION MÉCANIQUE DES TISSUS MOUS ARTÉRIELS

Nous rappelons premièrement quelques éléments de mécanique des milieux continus en grandes déformations. Un milieu continu est assimilé à un ensemble de particules de matière ayant une configuration donnée dans le temps. Étudier un tel milieu, c'est être capable d'identifier la position de chaque particule de matière en fonction du temps.

Une correspondance univoque permet d'établir une relation entre la position \mathbf{X} d'une particule de matière dans la configuration de référence, et sa position \mathbf{x} dans la configuration actuelle. On peut donc exprimer la position \mathbf{x} d'une particule en fonction de sa position initiale \mathbf{X} et du temps t :

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) \quad (2.2)$$

Considérons ensuite deux particules voisines de position \mathbf{X} et $\mathbf{X} + d\mathbf{X}$ dans la configuration de référence. En différentiant l'équation 2.2 par rapport à \mathbf{X} , on obtient :

$$d\mathbf{x} = \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t)}{\partial \mathbf{X}} \cdot d\mathbf{X} \quad (2.3)$$

L'opérateur "·" représente le produit contracté simple de deux tenseurs. Le gradient de déformation apparait dans l'équation 2.3 et s'écrit comme :

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t)}{\partial \mathbf{X}} \quad (2.4)$$

Dans ce qui suit, nous citons les différents tenseurs utilisés dans la modélisation de la mécanique des milieux continus.

- Tenseur de Cauchy Green droit :

$$\mathbf{C} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^T \quad (2.5)$$

où \mathbf{F}^T est le transposé du tenseur gradient de déformation \mathbf{F} .

- Tenseur de Cauchy Green gauche :

$$\mathbf{B} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} \quad (2.6)$$

- Le tenseur de déformation de Green Lagrange :

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) \quad (2.7)$$

où \mathbf{I} représente le tenseur unité d'ordre 2.

- Le tenseur des petites déformations :

$$\epsilon = \frac{1}{2}((\mathbf{F} - \mathbf{I}) + (\mathbf{F} - \mathbf{I})^T) \quad (2.8)$$

Enfin, la variation du volume est défini comme le déterminant du tenseur de déformation \mathbf{F} :

$$J = \det(\mathbf{F}) \quad (2.9)$$

J s'interprète comme le changement de volume entre la configuration de déformation et celle de référence.

2.4.1/ LOIS DE COMPORTEMENTS HYPERÉLASTIQUES ISOTROPES

Pour les modèles hyperélastiques, la relation contrainte-déformation dérive d'une densité d'énergie de déformation Ψ selon :

$$\boldsymbol{\sigma} = 2J^{-1}\mathbf{F} \cdot \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}} \cdot \mathbf{F}^T \quad (2.10)$$

Le second tenseur des contraintes de Piola-Kirchhoff est défini par :

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}} = \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{E}} \quad (2.11)$$

La densité d'énergie Ψ des matériaux isotropes est souvent exprimée en fonction des trois invariants du tenseur de Cauchy Green \mathbf{C} :

$$I_1 = \text{tr} \mathbf{C} \quad (2.12)$$

$$I_2 = \frac{1}{2}[(I_1)^2 - \text{tr}(\mathbf{C}^2)] \quad (2.13)$$

$$I_3 = \det \mathbf{C} \quad (2.14)$$

Dans le cas des matériaux compressibles, Ψ peut être divisée en deux composantes : une composante isochore $\bar{\Psi}$ et une autre volumétrique Ψ_{vol} qui décrit la variation du volume après déformation. En introduisant le tenseur isochore de Cauchy Green droit selon :

$$\bar{\mathbf{C}} = J^{-2/3} \mathbf{C} \quad (2.15)$$

L'équation générale de la densité d'énergie de déformations pour les tissus compressibles s'écrit alors :

$$\Psi(\mathbf{C}) = \bar{\Psi}(\bar{\mathbf{C}}) + \Psi_{\text{vol}}(J) \quad (2.16)$$

La composante volumétrique Ψ_{vol} peut prendre plusieurs formes dont l'une est la suivante :

$$\Psi_{\text{vol}} = \frac{K}{4}((J - 1)^2 + (\ln J)^2) \quad (2.17)$$

où K est le module de compressibilité exprimé en Pa et \ln désigne la fonction logarithme népérien.

La forme de la composante isochore $\bar{\Psi}$ de l'équation de la densité d'énergie dépend largement du tissu étudié et de ses propriétés matérielles. Dans ce qui suit, les modèles les plus utilisés dans la modélisation des artères sont cités. Nous présentons uniquement la composante isochore de ces modèles.

- Modèle Néo-Hookéen

Proposé par Rivlin en 1948, c'est le modèle le plus simple pour la modélisation des tissus hyperélastiques isotropes. La forme de son équation d'énergie de déformation est la suivante (Rivlin, 1948) :

$$\bar{\Psi}(\bar{I}_1) = c_{10}(\bar{I}_1 - 3) \quad (2.18)$$

où $c_{10} = \frac{\mu}{2}$ est une constante matérielle assimilée à une pression, μ est la deuxième constante de Lamé et $\bar{I}_1 = J^{-2/3} I_1$.

Ce modèle est utilisé par Keshavarzian et al. (2018) dans l'étude du remodelage et de la croissance de l'artère dus à l'hypertension.

- Modèle de Rivlin

C'est la forme générale du modèle Néo-Hookéen proposée par Rivlin et Saunders (1951) :

$$\bar{\Psi}(\bar{I}_1, \bar{I}_2) = \sum_{i=1, j=0}^{\infty} c_{ij}(\bar{I}_1 - 3)^i (\bar{I}_2 - 3)^j \quad (2.19)$$

où c_{ij} sont des constantes matérielles assimilées à des pressions et $\bar{I}_2 = J^{-4/3} I_2$. En utilisant seulement le paramètre c_{10} , le modèle de Néo-Hook est obtenu, alors que les deux paramètres c_{10} et c_{01} correspondent au modèle de Mooney (1940).

Ce modèle a été utilisé par (Salman et al., 2019) et (Pichamuthu et al., 2019) pour la modélisation des anévrismes aortiques et cérébraux respectivement.

- Modèle de Demiray (1972)

Afin de représenter le comportement raidissant des artères au cours du vieillissement, Demiray (1972) a proposé un modèle exponentiel de la forme :

$$\bar{\Psi}(\bar{I}_1) = \frac{a}{2b}(\exp[b(\bar{I}_1 - 3)] - 1) \quad (2.20)$$

où a et b sont deux constantes matérielles, homogène à une pression et sans unité respectivement.

Ce modèle est utilisé dans Cañas et al. (2018) pour la caractérisation mécanique des artères porcines.

- Modèle d'Ogden

Ce modèle s'écrit en fonction des trois déformations longitudinales principales $\lambda_{i,i=1,2,3}$ (Ogden et al., 2004) :

$$\bar{\Psi}(\lambda_i) = \sum_{i=1}^n \frac{\mu_i}{a_i} [\lambda_1^{a_i} + \lambda_2^{a_i} + \lambda_3^{a_i} - 3] \quad (2.21)$$

avec μ_i et a_i des paramètres matériau, homogènes à une pression et sans unité respectivement. Ce modèle est utilisé par Zahedmanesh et Lally (2012) dans leur étude portant sur l'ingénierie vasculaire.

2.4.2/ LOIS DE COMPORTEMENTS HYPERÉLASTIQUES ANISOTROPES

Il a été établi que les artères exhibent un comportement anisotrope (Fung et al., 1979; Weiss et al., 1996). Les premiers modèles anisotropes développés sont des modèles phénoménologiques qui font intervenir le tenseur de déformation isochore de Green Lagrange $\bar{\mathbf{E}}$, défini par $\bar{\mathbf{E}} = J^{-2/3} \mathbf{E}$. D'autres modèles sont basés sur une approche dite structurale. Dans ce qui suit, nous citons quelques modèles phénoménologiques et structuraux utilisés dans la modélisation du comportement mécanique anisotrope de l'artère.

2.4.2.1/ MODÈLES PHÉNOMÉNOLOGIQUES

- Modèle de Fung

C'est le premier modèle anisotrope développé pour décrire le comportement des artères (Fung et al., 1979). Il s'exprime comme :

$$\bar{\Psi}(\bar{\mathbf{E}}) = a(\exp[Q(\bar{\mathbf{E}})] - 1) \quad (2.22)$$

avec a une constante matérielle homogène à une pression, \exp désigne la fonction exponentielle et $Q(\bar{\mathbf{E}})$ une fonction des composantes du tenseur de déformations isochores de Green Lagrange $\bar{\mathbf{E}}$ qui s'écrit comme :

$$Q(\bar{\mathbf{E}}) = b_1 \bar{E}_{RR}^2 + b_2 \bar{E}_{\theta\theta}^2 + b_3 \bar{E}_{ZZ}^2 + 2b_4 \bar{E}_{RR} \bar{E}_{\theta\theta} + b_5 \bar{E}_{\theta\theta} \bar{E}_{ZZ} + 2b_6 \bar{E}_{RR} \bar{E}_{ZZ} \quad (2.23)$$

où $b_{i,i=1,\dots,6}$ représentent six constantes matérielles sans unité et \bar{E}_{ij} pour $i, j = R, \theta, Z$ sont les composantes du tenseur de déformation isochores de Green Lagrange exprimés en coordonnées cylindriques (R, θ, Z). Ce modèle est adapté pour les artères subissant une pression interne et une elongation longitudinale dans la gamme physiologique (Fung et al., 1979).

Une autre forme de $Q(\bar{\mathbf{E}})$ est proposée par Humphrey et Na (2002a) où les composantes de cisaillement $\bar{E}_{R\theta}$, $\bar{E}_{\theta Z}$ et \bar{E}_{RZ} sont ajoutées au modèle précédent :

$$Q(\bar{\mathbf{E}}) = b_1 \bar{E}_{RR}^2 + b_2 \bar{E}_{\theta\theta}^2 + b_3 \bar{E}_{ZZ}^2 + 2b_4 \bar{E}_{RR} \bar{E}_{\theta\theta} + b_5 \bar{E}_{\theta\theta} \bar{E}_{ZZ} + 2b_6 \bar{E}_{RR} \bar{E}_{ZZ} + 2b_7 \bar{E}_{R\theta}^2 + 2b_8 \bar{E}_{\theta Z}^2 + 2b_9 \bar{E}_{RZ}^2 \quad (2.24)$$

- Modèle de Holzapfel et Weizsäcker (1998)

L'ajout d'une composante isotrope de type Néo-Hookéen à la composante anisotrope a été proposé par Holzapfel et Weizsäcker (1998). En conséquence, l'énergie de déformation isochores peut être exprimée par ses deux parties isotrope $\bar{\Psi}_{\text{iso}}$ et anisotrope $\bar{\Psi}_{\text{aniso}}$:

$$\bar{\Psi} = \bar{\Psi}_{\text{iso}} + \bar{\Psi}_{\text{aniso}} \quad (2.25)$$

Dans le modèle de Holzapfel et Weizsäcker (1998) la contribution isotrope correspondait à la forme de l'énergie de déformation du modèle Néo-Hookéen (Eq. 2.18). L'équation d'énergie s'exprime alors par :

$$\bar{\Psi}(\bar{\mathbf{E}}) = c_{10}(\bar{I}_1 - 3) + a(\exp[Q(\bar{\mathbf{E}})] - 1) \quad (2.26)$$

L'ajout de la composante isotrope a servi à reproduire le comportement de l'aorte abdominale des rats à basses pressions (Holzapfel et Weizsäcker, 1998).

2.4.2.2/ MODÈLES STRUCTURAUX

Une autre approche pour modéliser l'anisotropie est basée sur l'utilisation des tenseurs dits structuraux \mathbf{M}_i exprimés en fonction des directions de familles de fibres de collagènes \mathbf{a}_{0i} présentes dans la paroi artérielle dans la configuration de référence (Figure 2.4), $i = 1, \dots, N$; N est le nombre de familles de fibres considérées.

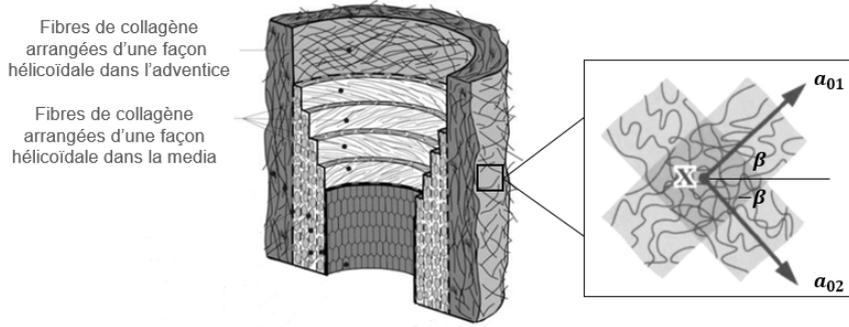


FIGURE 2.4 – Schéma montrant les orientations des fibres de collagènes dans les couches *media* et *adventice* de l'artère. \mathbf{a}_{01} et \mathbf{a}_{02} sont les deux vecteurs unitaires représentant la direction de deux familles de fibres de collagènes.

$$\mathbf{M}_i = \mathbf{a}_{0i} \otimes \mathbf{a}_{0i} \tag{2.27}$$

où \otimes représente le produit tensoriel.

Dans ce formalisme de modélisation, l'ajout de la composante anisotrope nécessite l'introduction d'invariants supplémentaires $\bar{I}_{\alpha_{0i}}$ (Holzapfel et al., 2000). L'invariant $\bar{I}_{\alpha_{0i}}$ représente le carré de la dilatation des fibres dans la direction \mathbf{a}_{0i} (λ_{fi}^2) et est exprimé selon :

$$\bar{I}_{\alpha_{0i}}(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{a}_{0i}) = \bar{\mathbf{C}} : \mathbf{M}_i = \mathbf{a}_{0i} \cdot \bar{\mathbf{C}} \cdot \mathbf{a}_{0i} = \lambda_{fi}^2 \tag{2.28}$$

L'opérateur ":" représente le produit contracté double de deux tenseurs. Certains modèles incorporent également les variants définis par :

$$\bar{I}_{\alpha_{0i}}^2(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{a}_{0i}) = \bar{\mathbf{C}}^2 : \mathbf{M}_i = \mathbf{a}_{0i} \cdot \bar{\mathbf{C}}^2 \cdot \mathbf{a}_{0i} \tag{2.29}$$

Nous présentons dans ce qui suit quelques modèles de l'énergie de déformation utilisée dans la modélisation de l'anisotropie liée à la direction des fibres de collagènes. Dans tous les modèles cités ci-après, l'énergie de déformation est exprimée en fonction d'une composante isotrope ($\bar{\Psi}_{iso}$) correspondant au modèle Néo-Hookéen (Eq. 2.18) et d'une composante anisotrope ($\bar{\Psi}_{aniso}$) décrivant la contribution des fibres de collagène au comportement mécanique. Par conséquent, nous donnons seulement la forme de la composante anisotrope des différents modèles.

- Modèle de Holzapfel et al. (2000)

C'est le premier modèle développé et basé sur les tenseurs structuraux. Il décrit le comportement anisotrope de l'artère à partir de deux familles de fibres croisées (Figure 2.5). L'énergie de déformation de la composante anisotrope est exprimée par l'équation suivante :

$$\bar{\Psi}_{aniso}(\bar{I}_1, \bar{I}_{\alpha_{0i}}) = \sum_{i=1}^2 \frac{k_1}{k_2} (\exp[k_2(\bar{I}_{\alpha_{0i}} - 1)^2] - 1) \tag{2.30}$$

où k_1 et k_2 sont deux constantes matérielles, homogène à une pression et sans unité

respectivement. Le paramètre $i = 1, 2$ correspond aux deux directions de deux familles de fibres de collagène croisées ayant un angle β et $-\beta$ respectivement dans le plan orthogonal (Figure 2.4 et 2.5). Cet angle est noté β_M dans la *media* et β_A dans l'*adventice* (Figure 2.5). Ce modèle a été utilisé par Keshavarzian et al. (2019) dans leur étude sur l'ingénierie tissulaire afin de déterminer l'effet du type de chargement sur le comportement des CML et celui des orientations des fibres de collagène dans les greffes vasculaires.

- Modèle de Gasser et al. (2006)

Gasser et al. (2006) ont remplacé $\bar{I}_{\alpha_{0i}}$ par $\bar{I}_{\alpha_{0i}}^*$ pour prendre en considération la dispersion des fibres dans la paroi artérielle :

$$\bar{I}_{\alpha_{0i}}^* = \kappa \bar{I}_1 + (1 - 3\kappa) \bar{I}_{\alpha_{0i}} \quad (2.31)$$

où $\kappa \in [0, 1/3]$ représente un paramètre de dispersion des fibres de collagène dans la paroi artérielle. Le cas de $\kappa = 0$ illustre un alignement idéal des fibres dans un plan comme dans le modèle de Holzapfel et al. (2000) (Eq. 2.30). Le cas de $\kappa = 1/3$ correspond à une distribution isotrope des fibres de collagène (Gasser et al., 2006).

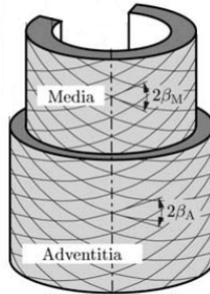


FIGURE 2.5 – Schéma montrant les deux familles croisées des fibres de collagène séparés d'un angle β_M dans la *media* et β_A dans l'*adventice*. Pris de (Holzapfel et al., 2000).

- Modèle de Holzapfel et al. (2005)

Dans leur étude sur l'identification des propriétés mécaniques spécifiques à chaque couche de l'artère, Holzapfel et al. (2005) ont utilisé la forme suivante de la composante anisotrope de l'énergie de déformation :

$$\bar{\Psi}_{\text{aniso}}(\bar{I}_1, \bar{I}_{\alpha_{0i}}) = \sum_{i=1}^2 \frac{k_1}{k_2} [\exp(k_2 [(1 - \rho)(\bar{I}_1 - 3)^2 + \rho(\bar{I}_{\alpha_{0i}} - 1)^2]) - 1] \quad (2.32)$$

avec $\rho \in [0, 1]$, un facteur qui permet de régler le degré d'anisotropie. En effet, lorsque $\rho = 0$ on retrouve la forme exponentielle de la loi isotrope de Demiray (1972) (Eq. 2.20) et quand $\rho = 1$ on obtient le modèle anisotrope de Holzapfel et al. (2000) défini par l'équation 2.30.

2.4.3/ LOIS DE COMPORTEMENT ACTIF : CONTRACTION DES CELLULES MUSCULAIRES LISSES

La vasoactivité de l'artère est liée à la présence des vasoconstricteurs dont la sécrétion est régulée en partie par les grandeurs mécaniques comme la pression et le champ de cisaillement. Ces vasoconstricteurs, comme par exemple le calcium intracellulaire Ca^{2+} , sont responsables de la contraction des cellules musculaires lisses. Ainsi, la modélisation du comportement actif de l'artère est souvent basée sur l'ajout d'une composante active au tenseur des contraintes de Cauchy passif de telle sorte que le tenseur de Cauchy total soit $\bar{\sigma} = \bar{\sigma}_p + \bar{\sigma}_a$, où $\bar{\sigma}_p$ désigne la composante passive du tenseur du Cauchy et $\bar{\sigma}_a$ sa composante active (Rachev et Hayashi, 1999; Humphrey et Na, 2002b). Dans ce qui suit, nous présentons certains modèles utilisés dans la modélisation du comportement actif des artères.

- Modèle de Humphrey et Na (2002a)

$$\sigma_a = T(\lambda_\theta) \mathbf{m} \otimes \mathbf{m} \quad (2.33)$$

$$T(\lambda_\theta) = \lambda_\theta T_0 \left(1 - \left[\frac{\lambda_m - \lambda_\theta}{\lambda_m - \lambda_0}\right]^2\right) \quad (2.34)$$

où \mathbf{m} est le vecteur unitaire dans la direction des Cellules Musculaires Lisses (CML), λ_θ est l'élongation principale dans la direction des cellules musculaires lisses, λ_m est l'élongation principale pour laquelle la contraction est maximale, λ_0 l'élongation principale pour laquelle le taux de contraction est nul et \otimes représente le produit tensoriel. La fonction d'activation T_0 est homogène à une contrainte et elle s'exprime comme :

$$T_0 = T_B + T_M(P - P^h)^p - T_S(\tau_w - \tau_w^h)^q \quad (2.35)$$

où T_B représente la tension basale (qui est égale à 50 kPa dans le cas d'un tonus basal), T_M la valeur associée à la réponse du tonus myogénique, P et P^h sont la pression sanguine courante et homéostatique respectivement, T_S un paramètre associé aux variations du tonus régulé par le champ de cisaillement τ_w et τ_w^h le champ de cisaillement homéostatique. Les constantes p et q sont des paramètres du modèle. Ce modèle a été utilisé par Alford et al. (2008) lors d'une étude sur la croissance et le remodelage des parois artérielles.

Une autre expression pour T_0 a été développée par Valentín et al. (2009). Elle est une fonction explicite d'un facteur C qui représente le ratio de la quantité de vasoconstricteurs par rapport aux vasodilatateurs (responsables de la relaxation de l'artère). L'expression de T_0 s'écrit ainsi comme :

$$T_0(C) = T_m [1 - \exp(-C^2)] \quad \text{avec} \quad C = C_B - C_S \left(\frac{\tau_w - \tau_w^h}{\tau_w^h}\right) \quad (2.36)$$

avec T_m la tension maximale générée par la contraction, C_B est le ratio basal entre les vasoconstricteurs et les vasodilatateurs et C_S la valeur associée à la régulation de la vasoactivité pilotée par le champ de cisaillement.

- Modèle de Murtada et al. (2010a)

Dans ce modèle, Murtada et al. (2010a) ont développé une équation d'énergie de déformation qui décrit le comportement actif. Elle est basée sur le glissement de l'actine sur la myosine et les contraintes ainsi engendrées. La forme active de l'énergie Ψ_a est ajoutée à l'énergie du comportement passif Ψ_p (dont les formes ont été développées précédemment) de telle sorte que l'énergie totale soit $\Psi = \Psi_p + \Psi_a$

L'équation de l'énergie Ψ_a s'écrit comme :

$$\Psi_a = \frac{\mu_a}{2}(n_C + n_D)(\lambda_f + \bar{u}_{rs} - 1)^2 \quad (2.37)$$

avec n_C et n_D les fractions de filaments de myosine activés durant le cycle de formation du pont d'union myosine-actine (Figure 2.2 (a)) (Murphy, 1990), \bar{u}_{rs} le glissement relatif entre la myosine et l'actine dans la configuration initiale, λ_f l'élongation de l'unité contractile composée d'actine et de myosine et μ_a un paramètre du tissu actif. Des études plus récentes (Murtada et al., 2012; Murtada et Holzapfel, 2014; Murtada et al., 2017, 2010b) se sont appuyées sur ce modèle pour en développer d'autres plus complexes traduisant l'activité des CML.

2.5/ PHYSIOLOGIE DU REMODELAGE ET DE LA CROISSANCE ARTÉRIELS

L'artère est soumise à des champs mécaniques dûs à la pression sanguine et à des efforts hémodynamiques engendrés par le flux sanguin. Dans l'état homéostatique, ces champs mécaniques et ces efforts hémodynamiques s'équilibrent autour des valeurs basales qui permettent le bon fonctionnement de l'artère. Cet environnement biomécanique permet à l'artère d'exercer ses fonctions normales et de garder une structure saine. Or, toute modification de ces grandeurs provoque une réponse adaptative compensatoire dans le but de rétablir la valeur d'équilibre des champs mécaniques perturbés : c'est-à-dire rétablir l'homéostasie artérielle. En effet, l'artère peut modifier sa structure et son fonctionnement suite aux sollicitations mécaniques ou hémodynamiques qu'elle subit, c'est par exemple ce qui se passe dans l'hypertension due à l'augmentation de la pression sanguine (Melo et al., 2007). L'épaisseur de la paroi artérielle peut, ainsi, augmenter ou diminuer afin de rééquilibrer les champs mécaniques perturbés. Cela peut-être accompagné par un remodelage de la matrice extracellulaire, et en particulier un changement des orientations des fibres de collagène et d'élastine dans les parois artérielles.

2.5.1/ RÔLE DE L'HÉMODYNAMIQUE

L'endothélium est soumis à un champ de cisaillement induit par le flux sanguin (Figure 2.3). Ce champ de cisaillement joue un rôle pivot dans l'adaptation de l'artère aux variations du flux sanguin. Ainsi, toute modification de la valeur de WSS engendre une réponse adaptative de l'artère afin de rétablir l'homéostasie vasculaire. À titre d'exemple, la resténose après l'emploi d'une endo-

prothèse vasculaire (stent) est attribuée à une diminution des valeurs de WSS induite par un flux sanguin réduit ou oscillatoire dans les zones de positionnement du dispositif (Evans et al., 2008). La resténose est considérée comme une croissance artérielle interne puisque le calibre est diminué et la lumière de l'artère est donc réduite partiellement à cause d'une hyperplasie intimale induite par une prolifération pathologique des CML dans la couche *intima*. Par ailleurs, une augmentation du WSS peut contribuer à une croissance externe où l'épaisseur de la paroi augmente ainsi que le diamètre externe de l'artère.

2.5.1.1/ SOLLICITATIONS HÉMODYNAMIQUES INDUITES PAR LES VIBRATIONS MAIN-BRAS

Plusieurs études ont montré que l'exposition aux vibrations transmises par des machines vibrantes peut engendrer des modifications du champ de cisaillement au niveau de l'artère digitale (Noël et Settembre, 2022; Noël, 2015). En effet, une réponse du système nerveux central et périphérique entraîne une diminution du débit sanguin dans les artères digitales des doigts vibrés et non vibrés. Cela provoque une diminution des valeurs de WSS exercé par le sang sur l'endothélium artériel.

Les effets des vibrations main-bras sur l'hémodynamique circulatoire dans les artères digitales ont été étudiés par Noël et Settembre (2022) dans le cadre d'un projet réalisé à l'INRS et portant sur l'étude des effets des vibrations main-bras sur le réseau vasculaire. L'objectif était de quantifier la baisse des valeurs de WSS dans les artères digitales après exposition aux vibrations main-bras.

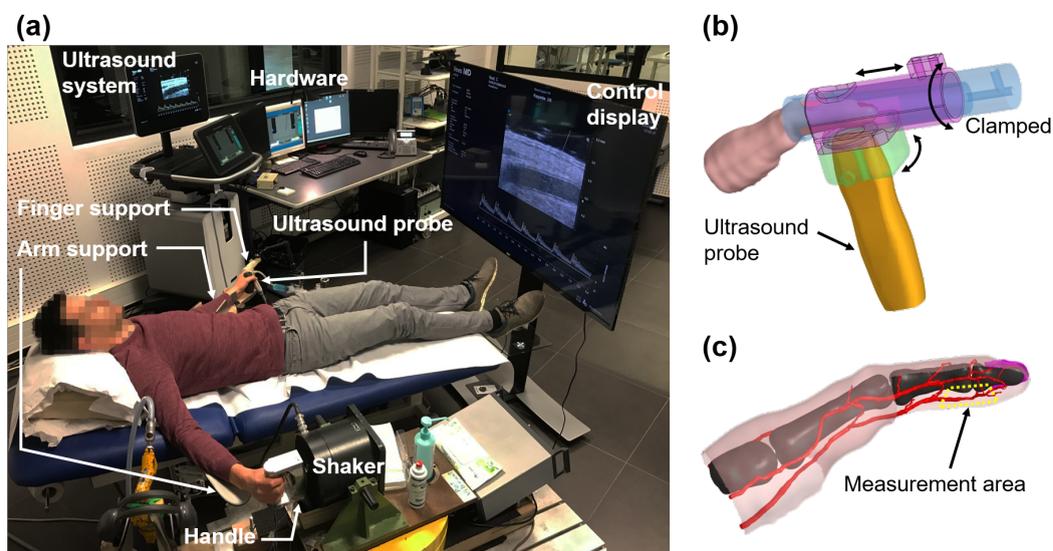


FIGURE 2.6 – La configuration expérimentale réalisée par Noël et Settembre (2022). (a) le banc d'essai; (b) schéma illustratif de la position du doigt non vibré et de la sonde ultrasonore; (c) la zone de mesure sur le doigt non vibré (l'artère palmaire digitale propre). (D'après Noël et Settembre (2022))

La configuration expérimentale utilisée dans l'étude est décrite figure 2.6. Vingt-quatre sujets d'âge moyen 25,1 ans, non-fumeurs et sans aucun trouble cardiovasculaire ou neurologique, ont été exposés aux vibrations en serrant une poignée vibrante. L'accélération de cette poignée était harmonique et d'amplitude efficace $40 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$. Trois conditions expérimentales successives de 10 secondes

chacune ont été testées : i) condition initiale en absence de vibration, ii) exposition aux vibrations, iii) retour au calme (l'absence de vibration). Les images ultrasonores ont été réalisées sur la main non vibrée (Figure 2.6 (a)) où la sonde a imagé une zone qui correspond à un voisinage de l'artère palmaire digitale propre entre les phalanges distales et médiales de l'index gauche (Figure 2.6 (c)). Huit fréquences ont été testées variant de 31 à 400 Hz. Les valeurs du WSS ont été calculées à l'aide du modèle de flux sanguin pulsatile de Womersley alimenté par le rayon de l'artère et la vitesse maximale du sang. Les résultats ont montré que la valeur du WSS dans l'artère digitale est en moyenne de 3 Pa en l'absence de vibration. Après exposition aux vibrations, la valeur du WSS diminue pour atteindre en moyenne 1 Pa. Quand la vibration s'arrête le WSS augmente de nouveau mais sans atteindre son niveau initial (Figure 2.7). Les résultats ont également montré que la fréquence des vibrations n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur la valeur du WSS.

L'hypothèse adoptée dans notre travail s'appuie sur les résultats de l'étude de Noël et Settembre (2022). Nous considérons qu'une exposition chronique aux vibrations main-bras engendre des perturbations chroniques de l'hémodynamique circulatoire dans l'artère digitale. À long terme, une diminution régulière et répétée du WSS provoque une réponse vasculaire adaptative qui se traduit par une hyperplasie intimale conduisant ensuite à une sténose artérielle (observée chez des sujets atteints de syndrome du Raynaud d'origine vibratoire).

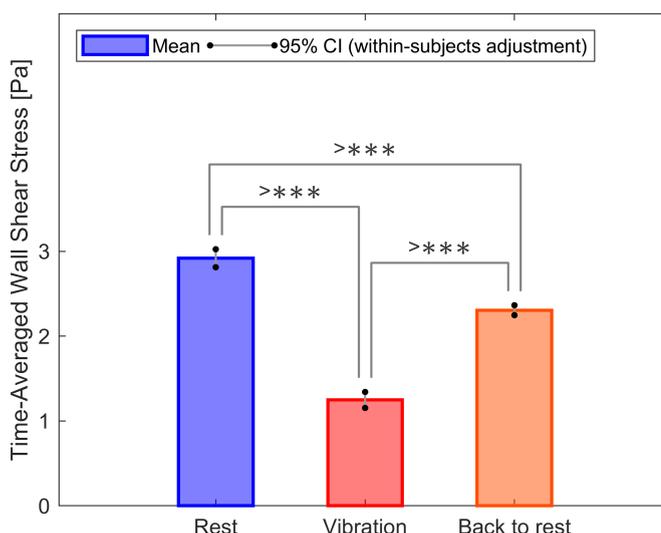


FIGURE 2.7 – Variation des valeurs de WSS avant, durant et après l'exposition aux vibrations main-bras. > * * * désigne une p-value < 0.0001 (Issu de Noël et Settembre (2022)).

2.5.1.2/ EFFETS DES VIBRATIONS MAIN-BRAS SUR LE REMODELAGE ET LA CROISSANCE ARTÉRIELS

Les changements histologiques dans les artères périphériques des travailleurs atteints du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire ont été montrés dans plusieurs études (Ashe, 1964; Takeuchi et al., 1985). Ces modifications histologiques peuvent prendre divers degrés en fonction des individus. Ils consistent essentiellement en un épaissement fibro-cellulaire des couches *media* et *intima* des

artères périphériques (Takeuchi et al., 1985).

Par ailleurs, Chen et al. (2016) ont observé les caractéristiques morphologiques du réseau capillaire digital chez trois groupes différents : des travailleurs exposés aux vibrations main-bras et atteints de syndrome de Raynaud d'origine vibratoire, des travailleurs exposés aux vibrations main-bras mais sains, et finalement chez des personnes saines et non exposées aux vibrations. Leur étude montre la présence de zones avasculaires (absence d'un débit sanguin) chez 74,3 % des travailleurs atteints du syndrome de Raynaud contre 43,6 % et 25 % chez les travailleurs sains et les personnes non exposées, respectivement.

D'autre part, des essais ont été menés pour étudier l'effet des vibrations sur les artères chez les animaux, notamment sur les artères des queues des rats, en raison de leur similitude structurale avec les doigts humains (Okada et al., 1987; Curry et al., 2002; Krajnak et al., 2007, 2012). Le protocole expérimental consistait à faire vibrer les queues de rats pendant 4 heures par jour et comparer les changements histologiques dans l'artère de la queue vibrée avec un groupe contrôle non exposé aux vibrations. Les résultats de ces études montrent une croissance des parois artérielles avec une réduction de la surface de la lumière dans les artères exposées aux vibrations. Le dysfonctionnement endothélial a été mis évidence également dans Curry et al. (2002) où les auteurs ont montré l'activation des CE dans les artères chez les rats exposés aux vibrations.

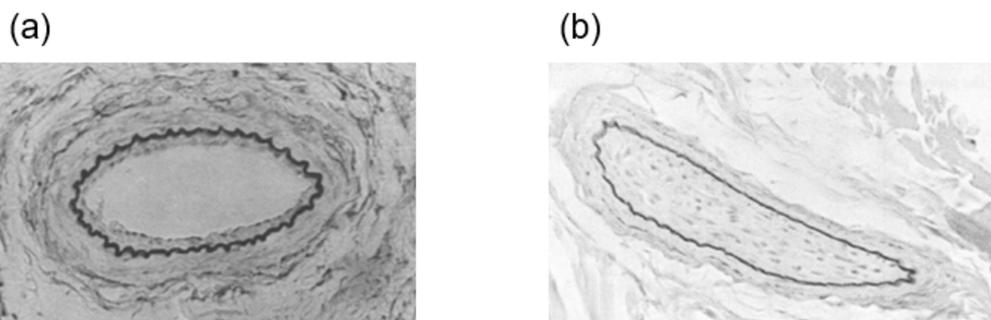


FIGURE 2.8 – Des changements morphologiques observés sur les artères des queues de rats vibrés 4 heures par jours pendant 90 jours. La figure (a) montre un épaississement fibro-cellulaire de l'*intima* et la figure (b) montre une occlusion complète de l'artère. Issue de Okada et al. (1987)

Les études précédentes montrent qu'une sténose artérielle caractérisée par un épaississement fibro-cellulaire pourrait être impliquée dans le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire. Nous faisons l'hypothèse, dans notre travail, que cet épaississement fibro-cellulaire est dû à un phénomène d'hyperplasie intimale.

2.5.2/ RÔLE DE LA PRESSION ET DES CONTRAINTES MÉCANIQUES

L'artère est soumise à une pression sanguine qui engendre un champ de contraintes circonférentielles dans les parois (σ_θ) (Figure 2.3). Une pression physiologique moyenne de 13,3 kPa

engendre un champ de contraintes circonférentielles dont les valeurs varient entre 10 et 150 kPa en fonction du diamètre de l'artère et de son épaisseur (Guo et Kassab, 2004). Plusieurs études ont montré que la perturbation des valeurs de contraintes circonférentielles peut contribuer à l'apparition de certaines pathologies vasculaires comme l'athérosclérose (Cheng et al., 1993; Chen et al., 2011). Par exemple, l'accroissement de la pression artérielle dû à l'hypertension fait augmenter les valeurs σ_θ dans les parois. Il est en effet établi que les contraintes circonférentielles interviennent dans la régulation des processus biologiques au niveau des CML et donc toute modification de leur valeur peut activer des mécanismes cellulaires qui contribuent à un changement structural et géométrique de l'artère (Guo et Kassab, 2004). Dans le cas de l'hypertension, un épaississement des parois est observé dans le but de réduire les valeurs de σ_θ et rétablir ainsi l'homéostasie vasculaire (Humphrey, 2008).

La diminution des valeurs des contraintes circonférentielles entraîne, elles-aussi, une atrophie dans les parois artérielles qui se caractérise par une diminution de l'épaisseur de la *media*. Les contraintes circonférentielles augmentent ainsi, ce qui permet le rétablissement de l'homéostasie (Bayer et al., 1999).

2.5.3/ MÉCANISMES DU REMODELAGE ET DE LA CROISSANCE ARTÉRIELS

Le remodelage et la croissance artériels sont des réponses adaptatives suite à des stimuli mécaniques subis par l'artère. Ce phénomène d'adaptation vasculaire est causé par des mécanismes biologiques au niveau des cellules de l'artère ou de la matrice extracellulaire (prolifération, apoptose et migration des cellules ou dégradation et sécrétion des fibres de collagène). Ces phénomènes sont régulés par des médiateurs biochimiques sécrétés dans les parois artérielles suite à ces stimuli mécaniques. En effet, les perturbations des champs mécaniques sont transformées en signaux intercellulaires qui permettent aux cellules de réguler leurs fonctions face à ces stimuli. Ces réponses adaptatives surviennent à court terme mais elles peuvent également engendrer des conséquences pathologiques à long terme qui se manifestent sous la forme d'un remodelage artériel (réorganisation de la MEC et des CML) ou une variation dans l'épaisseur des parois artérielles (Boutouyrie et Laurent, 2004). Dans ce qui suit, nous présentons quelques mécanismes cellulaires et extracellulaires activés suite à des stimuli mécaniques ou hémodynamiques.

2.5.3.1/ ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES ET CELLULES MUSCULAIRES LISSES

L'endothélium qui tapisse la surface interne des artères et qui est, donc, en contact direct avec le sang semble être essentiel dans le processus de l'adaptation de l'artère au flux sanguin (Hsieh et al., 1991; Palumbo et al., 2002; Wentzel et al., 2003). En effet, l'un des rôles de l'endothélium est de détecter les variations du flux sanguin et d'envoyer des messages aux Cellules Musculaires Lisses (CML) à l'aide de médiateurs sécrétés par les Cellules Endothéliales (CE) et diffusés ensuite vers la couche *media* de l'artère; c'est la communication paracrine entre les CE et les CML. Le remodelage et la croissance artériels sont ainsi pilotés par les CML qui passent d'un phénotype

contractile à un phénotype sécrétoire (Hsieh et al., 1991). Les CML sont ainsi impliquées dans le remodelage et la croissance artériels par l'intermédiaire des CE. Néanmoins, les CML sont aussi capables de sécréter, elles-mêmes, des facteurs qui interviennent donc d'une manière autocrine dans la régulation des phénomènes biologiques déclenchant la prolifération des CML.

Au niveau cellulaire, les valeurs du WSS régulent la fonction biologique et chimique des CE. Un champ de cisaillement non homéostatique appliqué sur les CE peut modifier leur comportement biologique et les conduire à sécréter des facteurs biochimiques impliqués dans les processus biologiques de l'hyperplasie intimale. Plusieurs études ont tenté de déterminer le type et les concentrations de ces facteurs sécrétés par les CE en fonction des valeurs du WSS (Hsieh et al., 1991; Palumbo et al., 2002; Dardik et al., 2005; Mitsumata et al., 1993; Ziegler et al., 1998). L'identification de ces facteurs s'appuie sur des tests *ex-vivo* de monocouches de CE ou de bicouches CE-CML sous flux. En général, un flux laminaire ou oscillatoire, dont la valeur du WSS est connue, est appliqué sur la couche de CE pendant un certain temps. Ensuite, la concentration des facteurs sécrétés est mesurée dans le milieu cellulaire en fonction des valeurs du WSS appliquées (Hsieh et al., 1991; Ohno et al., 1995). Le type de facteurs sécrétés ainsi que leur concentrations en fonction du WSS permet d'avoir un aperçu sur les phénomènes biologiques qu'ils modulent. Parmi les facteurs sécrétés par les CE, les plus impliqués dans l'hyperplasie intimale sont : les facteurs de croissance, les vasorégulateurs et les cytokines pro-inflammatoires.

Par ailleurs, l'activité sécrétoire des CML est également modulée par les contraintes circonférentielles (σ_θ) s'appliquant sur ces CML. En effet, en réponse à cette sollicitation mécanique, les CML sécrètent principalement des facteurs de croissance dont le rôle principal est la régulation de leur prolifération. Les CML sécrètent aussi des métalloprotéases matricielles (en anglais Matrix MetalloProteinases (MMP)) qui sont responsables de la dégradation de la MEC.

Dans ce qui suit, nous citons, d'une manière non exhaustive, les différents types et fonctions de facteurs sécrétés par les CE et les CML. Le tableau 2.1 montre les liens entre la sécrétion des facteurs émis par les CE et les CML, le WSS (τ), et les contraintes circonférentielles (σ_θ).

Facteurs de croissance : les facteurs de croissance comme le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor (TGF)- β et Fibroblasts Growth Factor (bFGF) sont des protéines capables d'activer des processus vasculaires comme la prolifération et la migration des CML (Hsieh et al., 1991; Palumbo et al., 2002). Dans ce travail, seuls le PDGF et le TGF- β seront pris en compte.

Vasorégulateurs : ce sont les vasoconstricteurs comme l'Endothéline (ET)-1 et les vasodilatateurs comme l'oxyde d'azote (NO), qui ont pour rôle le maintien du tonus vasculaire de l'artère (Ziegler et al., 1998). Les vasoconstricteurs visent à rétrécir la lumière de l'artère afin d'accroître la pression sanguine ou réduire le flux sanguin alors que les vasodilatateurs permettent de dilater les vaisseaux sanguins et d'augmenter la surface de leur lumière. Ils peuvent être synthétisés chimiquement. Ils sont utilisés dans ce cas comme médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle par exemple.

Cytokines pro-inflammatoires : ce sont les médiateurs de l'inflammation comme l'Interleukin (IL)-1 qui augmentent la production des cellules et des molécules de l'immunité (Dardik et al., 2005).

Les enzymes protéolytiques : ce sont les MMP sécrétés par les CML, leur rôle principal est la dégradation de la MEC favorisant ainsi la migration des CML de la *media* vers l'*intima* (Bayer et al., 1999).

TABLE 2.1 – L'effet du WSS (τ) et des contraintes circonférentielles (σ_θ) sur la sécrétion des facteurs par les CE et les CML. \uparrow : lien croissant, \downarrow : lien décroissant.

Facteurs	Sources	τ	σ_θ	Références
PDGF-BB	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ PDGF-BB \uparrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ PDGF-BB \uparrow	-	(Hsieh et al., 1991)
	CML	-	$\sigma_\theta \uparrow \Rightarrow$ PDGF-BB \uparrow $\sigma_\theta \downarrow \Rightarrow$ PDGF-BB \downarrow	(Bayer et al., 1999)
PDGF-AA	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ PDGF-AA \uparrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ PDGF-AA \downarrow	-	(Hsieh et al., 1991)
TGF- β	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ TGF- β \uparrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ TGF- β \downarrow	-	(Qi et al., 2011)
	CML	-	$\sigma_\theta \uparrow \Rightarrow$ TGF β \uparrow $\sigma_\theta \downarrow \Rightarrow$ TGF- β \downarrow	(Bayer et al., 1999)
NO	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ NO \uparrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ NO \downarrow	-	(Ziegler et al., 1998)
IL-1	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ IL-1 \uparrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ IL-1 \downarrow	-	(Dardik et al., 2005)
ET-1	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ ET-1 \downarrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ ET-1 \uparrow	-	(Ziegler et al., 1998)
bFGF	CE	$\tau \uparrow \Rightarrow$ bFGF \uparrow $\tau \downarrow \Rightarrow$ bFGF \downarrow	-	(Gosgnach et al., 2000)
MMP-2	CML	-	$\sigma_\theta \uparrow \Rightarrow$ MMP-2 \uparrow $\sigma_\theta \downarrow \Rightarrow$ MMP-2 \uparrow	(Bayer et al., 1999)
MMP-9	CML	-	$\sigma_\theta \uparrow \Rightarrow$ MMP-9 \uparrow $\sigma_\theta \downarrow \Rightarrow$ MMP-9 \downarrow	(Bayer et al., 1999)

2.5.3.2/ MÉCANISMES CELLULAIRES IMPLIQUÉS DANS LE PHÉNOMÈNE DE L'HYPERPLASIE INTIMALE

L'hyperplasie intimale a pour effet une diminution progressive de la lumière de l'artère entraînant même parfois son obstruction totale. Elle intervient par exemple lors d'une resténose artérielle après la pose d'une endoprothèse vasculaire (stent). Notre étude bibliographique (section 2.5.1.2) a montré

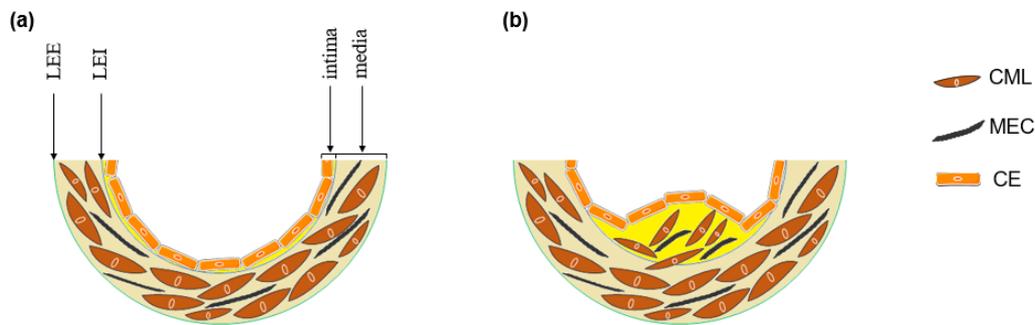


FIGURE 2.9 – Illustration schématique de l'hyperplasie intimale. (a) artère saine dont l'*intima* est composée d'une seule couche de Cellules Endothéliales (CE); (b) épaississement de l'*intima*, due à la migration des Cellules Musculaires Lisses (CML), à leur prolifération, et à la sécrétion de la Matrice ExtraCellulaire (MEC). LEI : Limitante élastique interne, LEE : limite élastique externe.

qu'elle pouvait aussi intervenir dans la sténose artérielle observée chez les travailleurs atteints du syndrome de Raynaud vibratoire.

Les CML ont un rôle primordial dans l'hyperplasie intimale. En effet, suite à des sollicitations mécaniques ou hémodynamiques, les CE sécrètent des facteurs de croissance comme le PDGF et le TGF- β qui induisent ensuite la prolifération des CML et activent leur migration de la *media* vers l'*intima*. Dans l'*intima*, les CML continuent à proliférer et sécrètent aussi de la MEC. À long terme, ce processus entraîne un rétrécissement de la lumière artérielle et un épaississement de l'*intima*. L'*intima*, composée uniquement d'une monocouche de CE (Figure 2.9) pour une artère saine, contiendra alors également des CML. De plus, la dégradation de la MEC dans la *media* par les MMP, sécrétés par les CML, facilitent la migration des CML de la *media* vers l'*intima*.

L'hyperplasie intimale est généralement induite par une agression mécanique au niveau de l'endothélium. Cette agression peut être déclenchée après une intervention chirurgicale qui détériore, puis stresse les CE (Chen et al., 2011; Newby et Zaltsman, 2000). En outre, l'hyperplasie intimale peut aussi être déclenchée dans des zones dans l'artère où le flux sanguin est réduit. En effet, une diminution des valeurs de WSS au niveau de l'endothélium peut activer la sécrétion de facteurs biochimiques par les CE. Ces facteurs, comme le PDGF et le NO, régulent des processus biologiques au niveau des CML impliqués dans l'hyperplasie intimale.

Or, l'exposition aux vibrations main-bras fait diminuer les valeurs de WSS dans l'artère digitale (Noël, 2015; Noël et Settembre, 2022). Par conséquent, nous postulons qu'une exposition prolongée et régulière aux vibrations pourrait déclencher des processus biologiques impliqués dans l'apparition de l'hyperplasie intimale chez les salariés exposés aux vibrations main-bras.

Dans ce qui suit, nous détaillerons les différentes étapes et phénomènes biologiques principaux de l'hyperplasie intimale.

Sécrétion des facteurs régulés par les CE et les CML : les phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intimale sont modulés par des facteurs sécrétés par l'endothélium suite aux stimuli hémodynamiques ou par les CML suite à la variation des contraintes mécaniques dans les parois artérielles. Les facteurs principaux impliqués dans l'hyperplasie intimale sont les facteurs de

croissance mitogène et chimiotactique comme le PDGF et le TGF- β qui activent la prolifération et la migration des CML de la *media* vers l'*intima*. En outre, le vasodilatateur NO joue un rôle important dans le processus de l'hyperplasie intimale. En effet, la diminution du WSS inhibe la sécrétion de NO par les CE, un facteur indispensable dans le maintien du tonus vasculaire ainsi que dans le maintien d'un niveau homéostatique d'apoptose des CML dans la *media* (Andrews et al., 2010; Nishio et al., 1996). Les MMP sécrétés par les CML agissent principalement sur la dégradation de la MEC qui favorise la migration des CML de la *media* vers l'*intima*. De plus, ils contribuent aussi au remodelage artériel car ils réorganisent la MEC dans la *media*.

Prolifération/Apoptose des CML : la prolifération des Cellules Musculaires Lisses (CML) est régulée principalement par des facteurs de croissance. Ces facteurs peuvent agir d'une façon autocrine, c'est-à-dire qu'ils sont sécrétés par les CML elles-mêmes, ou paracrine, c'est-à-dire qu'ils sont sécrétés par les CE et diffusés vers les CML dans la couche *media* (Dardik et al., 2005).

Dans l'état normal (non pathologique), la prolifération et l'apoptose des CML s'équilibrent. L'épaisseur de la *media* est ainsi conservée. Par contre, quand l'environnement biochimique et mécanique basal des CML change à cause de la présence des facteurs de croissance comme le PDGF ou bien après une perturbation des champs mécaniques, les CML sont stimulées et leur phénotype contractile se transforme en un phénotype synthétique. Les CML synthétiques sont capables de proliférer avec un taux plus élevé que le taux de prolifération basal (Li et al., 2011; Wolf et al., 2005). Ainsi, leur nombre augmente ce qui entraîne un épaississement des parois artérielles.

Migration des CML : dans une artère musculaire saine, la couche *intima* de l'artère est composée d'une monocouche de CE exclusivement. Les CML sont présentes uniquement dans la couche *media*. Dans le processus de l'hyperplasie intimale, un épaississement de la couche *intima* est observé, due à la présence des CML dans cette couche. Les CML migrent donc de la couche *media* vers la couche *intima* et ce processus de migration est une étape fondamentale de l'hyperplasie intimale. Cela nécessite une différenciation des CML qui changent de phénotype pour devenir mobiles et migrer de la *media* vers l'*intima*. Cette migration est sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs de croissance dits chimiotactiques, comme le PDGF.

Sécrétion/Dégradation de la MEC : la dégradation et la sécrétion de la MEC jouent un rôle très important dans le remodelage vasculaire et aussi dans la migration des CML (Sakamoto et al., 2006). En effet, durant le processus de l'hyperplasie intimale, la MEC est dégradée par les MMP afin de faciliter la migration des CML de la *media* vers l'*intima*. En conséquence, une réorganisation de la structure de la MEC peut se produire dans la *media* ce qui peut entraîner un changement du comportement mécanique de l'artère. En outre, les CML arrivées dans l'*intima* exhibent un phénotype sécrétoire et synthétique. Elles sont, alors, capables de sécréter des fibres de collagène d'une façon excessive dans l'*intima* dans le but de créer un support extracellulaire. Par conséquent, l'épaississement de l'*intima* durant l'hyperplasie intimale est due à la prolifération et migration des CML ainsi qu'à la sécrétion de la MEC par les CML.

Le tableau 2.2 synthétise les effets de quelques facteurs influençant la dynamique des CML et la composition de la MEC.

TABLE 2.2 – Influence des facteurs régulant la dynamique des CML et de la MEC. p : prolifération CML, a : apoptose CML, m : migration CML, s : sécrétion MEC, d : dégradation MEC, ↑ : augmentation, ↓ : diminution, - : pas d'effets.

Facteurs	p	a	m	s	d	Références
↑ PDGF-BB ↓ PDGF-BB	↑ ↓	-	↑ ↓	-	-	Dardik et al. (2005), Li et al. (2011)
↑ PDGF-AA ↓ PDGF-AA	↑ ↓	-	-	-	-	Li et al. (2011)
↑ PDGF-AB ↓ PDGF-AB	↑ ↓	-	-	-	-	Li et al. (2011)
↑ TGF- β ↓ TGF- β	↓ ↑	-	-	↑ ↓	-	Axel et al. (1997), Kona et al. (2009)
↑ NO ↓ NO	-	↑ ↑	↓ ↑	-	-	Qiu et al. (2014), Sakamoto et al. (2006)
↑ bFGF ↓ bFGF	↑ ↓	-	-	-	-	Jawien et al. (1992), Sterpetti et al. (1996)
↑ IL-1 ↓ IL-1	-	-	↑ ↓	-	-	Dardik et al. (2005)
↑ MMP-2 ↓ MMP-2	-	-	↑ ↓	-	↑ ↓	Qiu et al. (2014)
↑ NMMP-9 ↓ MMP-9	-	-	↑ ↓	-	↑ ↓	Qiu et al. (2014)

2.6/ MODÈLES DE CROISSANCE DE LA PAROI ARTÉRIELLE

Une des premières descriptions mathématiques de la croissance de la paroi artérielle a été donnée par Skalak et al. (1982). Plusieurs autres auteurs ont ensuite tenté de formaliser cette description par des modèles mécaniques décrivant la croissance (Rodriguez et al., 1994; Humphrey et Na, 2002b; Zahedmanesh et Lally, 2012).

Il existe trois formalismes de la croissance. Le premier se base sur la méthode cinématique et consiste en un modèle mécanique à l'échelle macroscopique traduisant la capacité des tissus à s'adapter aux sollicitations mécaniques pour rétablir l'état homéostatique (Rodriguez et al., 1994). La deuxième méthode est la méthode de mélange. Appliquée initialement dans le domaine de la mécanique des fluides, elle consiste à définir plusieurs constituants des tissus dans différentes échelles et à décrire leurs interactions (Gleason et al., 2004). D'autre part, la croissance des tissus biologiques peut être modélisée par la méthode des Système Multi-Agents (SMA) qui permet de

modéliser les mécanismes impliqués à l'échelle cellulaire (Zahedmanesh et Lally, 2012; Keshavarzian et al., 2018; Corti et al., 2020).

Dans ce qui suit, nous détaillons ces trois méthodes de modélisation.

2.6.1/ MODÈLES CINÉMATIQUES

Cette méthode a été introduite premièrement par Rodriguez et al. (1994). Elle consiste à décomposer le gradient de la transformation \mathbf{F} en une composante élastique \mathbf{F}_e et une composante de croissance \mathbf{F}_g (Figure 2.10) tel que :

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \cdot \mathbf{F}_g \quad (2.38)$$

L'idée générale est de faire croître le système sans contraintes puis de le reconstituer (figure 2.10). D'après l'équation 2.38, le tenseur de Cauchy-Green s'écrit :

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} = \mathbf{F}_g^T \cdot \mathbf{F}_e^T \cdot \mathbf{F}_e \cdot \mathbf{F}_g \quad (2.39)$$

$$\mathbf{C}_e = \mathbf{F}_e^T \cdot \mathbf{F}_e \quad (2.40)$$

$$\mathbf{C}_g = \mathbf{F}_g^T \cdot \mathbf{F}_g \quad (2.41)$$

où \mathbf{C}_e et \mathbf{C}_g représentent les composantes élastique et de croissance du tenseur de Cauchy-Green respectivement.

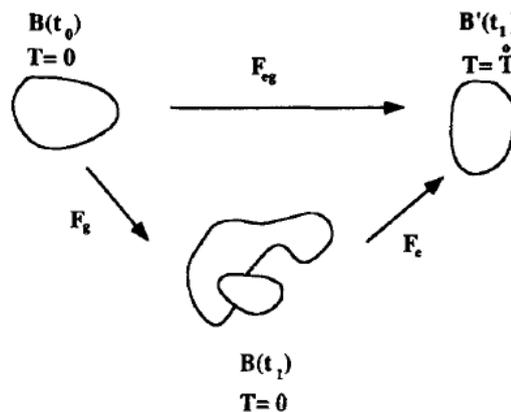


FIGURE 2.10 – Schéma du processus de croissance proposé par Rodriguez et al. (1994)

Il existe deux types de modèles de croissance cinématiques (Mesnier, 2011). Le premier est basé sur le principe d'homéostasie vasculaire, c'est-à-dire de la minimisation de la différence entre un état courant ϕ et un état homéostatique supposé ϕ^h . La variation temporelle de \mathbf{F}_g est alors régie par une équation différentielle faisant intervenir une fonction f d'argument $(\phi - \phi^h)$. En d'autres termes, ces lois de croissance sont toutes du type :

$$\dot{\mathbf{F}}_g = f(\phi - \phi^h) \quad (2.42)$$

avec $\dot{\mathbf{F}}_g = \partial_t \mathbf{F}_g$, la dérivée temporelle de \mathbf{F}_g .

Le deuxième type s'inscrit dans le cadre de la thermomécanique. Nous citons dans ce qui suit quelques modèles de chaque type.

Modèles de croissance vers un état homéostatique

- Modèle de Rodríguez et al. (2007)

En se basant sur le modèle de Taber (1998), Rodríguez et al. (2007) ont ajouté le mécanisme de la croissance contrôlé par la contrainte du champ de cisaillement entre le sang et la paroi de l'artère. En ignorant la croissance dans la direction longitudinale, la loi de croissance s'écrit sous la forme :

$$\dot{\mathbf{F}}_g = \begin{pmatrix} \lambda_{gr} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_{g\theta} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.43)$$

$$\lambda_{gr} = \frac{1}{T_r} \frac{\sigma_\theta - \sigma_\theta^h}{\sigma_\theta^h} \quad (2.44)$$

$$\lambda_{g\theta} = \frac{1}{T_\theta} \left(\frac{\sigma_\theta - \sigma_\theta^h}{\sigma_\theta^h} \right) + \frac{1}{T_\tau} \frac{\tau - \tau^\tau}{\tau^\tau} \exp\left(-\alpha \left(\frac{R}{R_{int}} - 1 \right)\right) \quad (2.45)$$

σ_θ est la contrainte circonférentielle, τ la contrainte de cisaillement sur la paroi intérieure de l'artère, σ_θ^h et τ^h les valeurs homéostatiques de la contrainte circonférentielle et de cisaillement respectivement, T_r , T_θ et T_τ des constantes du modèle sans unité contrôlant le taux de croissance et α un paramètre du modèle sans unité. R_{int} et R sont les positions radiales non-déformées du point matériel considéré et de la lumière de l'artère respectivement.

- Modèle de Alford et al. (2008)

Le modèle de Alford et al. (2008) est similaire au modèle de Taber sur lequel est ajouté un terme qui prend en considération l'activation des cellules musculaires lisses :

$$\lambda_{gr} = \frac{\lambda_{gr} \sigma_\theta - \sigma_\theta^h}{T_r \sigma_\theta^h} \quad (2.46)$$

$$\lambda_{g\theta} = \frac{\lambda_{g\theta} (\sigma_\theta - \sigma_\theta^h)}{T_\theta \sigma_\theta^h} + \frac{\lambda_{g\theta} (\tau - \tau^h)}{T_\tau \tau^h} + \frac{\lambda_{g\theta} (\lambda_{act} - \lambda_{act}^h)}{T_{act} \lambda_{act}^h} \quad (2.47)$$

et $\lambda_z = 0$. λ_{act}^h correspond à une valeur homéostatique associée au niveau d'activation des cellules musculaires lisses.

Dans l'étude des effets vasculaires des vibrations main-bras, ces modèles présentent un avantage puisqu'ils permettent d'établir un lien entre les valeurs de champ de cisaillement et la croissance ce qui n'est pas le cas dans d'autres modèles cinématiques phénoménologiques qui ne sont pas cités ici (Taber, 1998; Rachev et al., 2000).

Modèle de croissance cinématique de type plasticité

- Modèle de Kuhl et al. (2007)

Kuhl et al. (2007) ont fait l'hypothèse d'une croissance isotrope modélisée en fonction d'un facteur de croissance scalaire ϑ_g et de la trace du tenseur de Mandel ($\mathbf{M}_e = \mathbf{C}_e \cdot \mathbf{S}_e$; où \mathbf{C}_e représente la composante élastique du tenseur de Cauchy droite et \mathbf{S}_e représente la composante élastique du second tenseur des contraintes de Piola Kirchoff). La composante de croissance du tenseur de déformation s'écrit alors :

$$\mathbf{F}_g = \vartheta_g \mathbf{I} \quad (2.48)$$

ϑ_g est lié au tenseur de Mandel par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial \vartheta_g}{\partial t} = k_\vartheta(\vartheta_g) \text{tr}(\mathbf{M}_e) \quad (2.49)$$

La trace de la contrainte de Mandel représente une contribution volumique des contraintes sous la forme d'un scalaire. Le paramètre k_ϑ dépend de l'état actuel de la variable ϑ_g et prend la forme suivante :

$$k_\vartheta(\vartheta) = \begin{cases} k_\vartheta^+ \left(\frac{\vartheta^+ - \vartheta}{\vartheta^+ - 1} \right)^{m_\vartheta^+}, & \text{si } \text{tr}(\mathbf{M}_e) > 0 \\ k_\vartheta^- \left(\frac{\vartheta^- - \vartheta}{\vartheta^- - 1} \right)^{m_\vartheta^-}, & \text{si } \text{tr}(\mathbf{M}_e) < 0 \end{cases} \quad (2.50)$$

avec $\vartheta^+ > 1$ et $\vartheta^- < 1$ la valeur maximale de dilatation de croissance et la valeur minimale de résorption respectivement. k_ϑ^+ , k_ϑ^- , m_ϑ^+ et m_ϑ^- sont des paramètres matériau constant. Dans une étude récente, Liu et al. (2019) ont utilisé ce modèle de croissance avec une loi anisotrope hyperélastique pour la modélisation des contraintes résiduelles de la paroi de l'aorte.

Ce modèle de croissance isotrope a été amélioré par Menzel (2007) qui a développé un modèle de croissance orthotrope basé sur la colinéarité des deux familles de fibres de collagène.

2.6.2/ MÉTHODE DES MÉLANGES

L'artère est constituée de plusieurs éléments jouant chacun un rôle dans la croissance et ayant un comportement mécanique différent. Parmi ces éléments, les plus impliqués sont les fibres de collagène, les fibres d'élastine et les cellules musculaires lisses (Figure 2.11).

Principalement utilisée dans la mécanique des fluides, la théorie des mélanges permet d'écrire les tenseurs des contraintes de Cauchy $\sigma_i(s)$, (l'indice $i = \theta, z$ désigne les directions circonférentielle et axiale des contraintes respectivement) en fonction des fractions de masse $\phi^k(s)$ des constituants k (Gleason et al., 2004) :

$$\sigma_i(s) = \sum_k \phi^k(s) \sigma_i^k(\lambda_\theta^k(s), \lambda_z^k(s)) \quad (2.51)$$

s est le temps de croissance et $\sigma_i^k(\lambda_\theta^k, \lambda_z^k)$ sont les contraintes de Cauchy des constituants k en fonction des élongations $\lambda_\theta^k(s)$ et $\lambda_z^k(s)$.

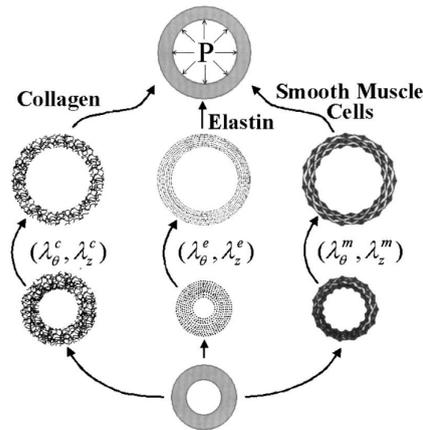


FIGURE 2.11 – Illustration montrant l’approche de la méthode de mélange. Le collagène, l’élastine et les cellules musculaires lisses modélisés séparément, contribuent au comportement global de l’artère soumise à une pression interne P . Issue de (Gleason et al., 2004).

Une description plus détaillée de la théorie peut être trouvée dans Humphrey et Na (2002a). Cette méthode a été utilisée par Gleason et Humphrey (2004) dans l’étude de remodelage causée par l’hypertension. Dans une étude plus récente, Horvat et al. (2019) ont intégré cette méthode dans un modèle éléments finis dans l’étude des anévrismes aortiques abdominaux.

2.6.3/ MÉTHODE DES SYSTÈMES MULTI-AGENTS

Un Système Multi-Agents (SMA) est constitué d’un ensemble d’agents situés dans un environnement commun, partageant des ressources communes et communiquant entre eux. Les SMA sont utilisés dans la modélisation des phénomènes complexes sur différentes échelles spatiales et pour des domaines divers : propagation des virus dans une société (agent = humain) ou bien encore l’émergence des pathologies au niveau cellulaire (agent = cellule) par exemple.

Généralement, un agent possède les caractéristiques suivantes :

- autonome : capable d’agir sans l’intervention d’un tiers, contrôle ses propres actions ainsi que son état interne,
- social : capable d’interagir avec d’autres agents,
- réceptif : capable d’agir en fonction des entrées sensorielles qu’il reçoit de son environnement.

L’environnement constitue tout ce qui est extérieur à l’agent (Figure 2.12). Il peut comprendre d’autres systèmes, des variables globales et des lois spécifiques aux agents. D’autres propriétés (intelligent, cognitif..) peuvent être attribuées aux agents selon le domaine d’application.

L’évolution globale d’un système complexe peut être déterminée en simulant les interactions entre des agents autonomes et leurs réactions aux sollicitations de leur environnement. L’un des avantages des SMA est la possibilité d’expérimenter des scénarios qui ne sont pas facilement réalisables dans des populations réelles comme par exemple le suivi du développement d’une pathologie chronique au niveau cellulaire. Le comportement global des SMA résulte de la définition des interactions entre les agents et leurs actions avec l’environnement. En général, le comportement individuel de chaque agent et son interaction avec les autres agents est gouverné par des lois spécifiques à

sa nature et à son environnement externe. Le SMA est capable de combiner ces comportements individuels afin de prédire un comportement émergent global.

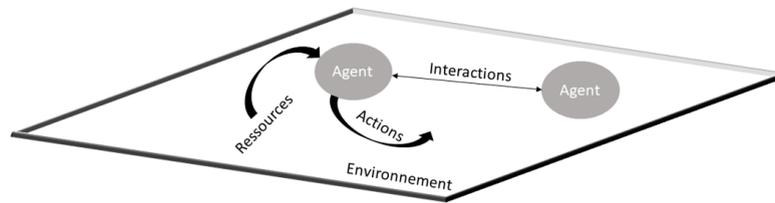


FIGURE 2.12 – Structure d'un système multi-agents

Les SMA sont de plus en plus utilisés dans la modélisation des systèmes biologiques complexes (Boyle et al., 2010; Zahedmanesh et Lally, 2012; Keshavarzian et al., 2018). La modélisation multi-agents peut être appliquée sur différentes échelles spatiale et temporelle. Les agents peuvent être des molécules au sein d'une cellule individuelle, les cellules au sein d'un tissu ou bien les organes au sein d'un organisme (Pogson et al., 2006). L'échelle temporelle peut être de l'ordre de la nanosecondes ou de l'ordre du jour ou du mois (Corti et al., 2021). Les SMA permettent de modéliser certaines pathologies au niveau tissulaire résultantes de mécanismes biologiques au niveau cellulaire. Cette approche de modélisation permet de développer ou d'améliorer des stratégies de thérapie ou de diagnostic en mimant la nature multi-échelles et discrète des systèmes biologiques. Ainsi, la modélisation SMA semble adaptée à la modélisation des différents processus biologiques comme par exemple l'angiogénèse (Walpole et al., 2015), la régénération osseuse (Byrne et al., 2011) ou bien la fibrose hépatique (Dutta-Moscato et al., 2014).

Dans la modélisation des systèmes biologiques par les SMA, les agents obéissent à des lois, stochastiques ou déterministes, qui décrivent leur comportement envers l'environnement et leur interaction avec d'autres agents, en fonction des différents stimuli qu'ils subissent. Les paramètres de ces lois peuvent être identifiés en se basant sur des données expérimentales de la littérature ou bien des expériences in-vitro couplées avec le SMA. Par exemple, afin d'implémenter une loi de prolifération des cellules en fonction de la concentration d'un facteur de croissance donné, des tests ex-vivo peuvent être effectués. Ces tests consistent à suivre le nombre de cellules soumises à différentes concentrations de ce facteur durant le temps. À partir des données expérimentales, une loi de prolifération adaptée au cas d'application du SMA peut être construite. Par ailleurs, les lois du SMA peuvent être obtenues à partir d'une méthode heuristique qui consiste à calibrer les valeurs des paramètres d'une manière à ce que le résultat final du système corresponde aux cas réels considérés (Thorne et al., 2007; Corti et al., 2020).

Dans certains processus cellulaires impliqués dans la croissance artérielle, les cellules sont capables de se déplacer au sein de leur milieu. Ce déplacement peut être décrit par une équation différentielle de mouvement continu ou bien par un mouvement discret. Cela dépend de la manière dont l'environnement des cellules est modélisé.

Nous notons la distinction entre deux approches de modélisation des Systèmes Multi-Agents (SMA) : systèmes sur réseau (on-lattice) où les agents se déplacent avec des pas discrets dans une grille spatiale, et systèmes sans réseau (off-lattice) où le mouvement des agents est continu et la position

de chaque cellule est obtenue à partir des équations différentielles du mouvement (Van Liedekerke et al., 2015).

2.6.3.1/ SYSTÈMES MULTI-AGENTS BASÉS SUR UNE GRILLE SPATIALE (ON-LATTICE MODELS)

Dans ce cadre de modélisation, l'environnement est maillé et les agents sont créés au sein des mailles. Selon Van Liedekerke et al. (2015), parmi les voies de modélisation sur réseau (on-lattice) on peut distinguer deux sous-catégories. La première est la sous-catégorie dite des automates cellulaires, où un seul agent peut occuper une seule maille (SMA de type B) ou bien plusieurs agents peuvent occuper la même maille (SMA de type A, une forme plus générale de l'automate cellulaire de type B). Parmi les automates cellulaires, il existe aussi des systèmes appelés SMA de type D (ou Lattice Gaz Cellular Automaton (LGCA)), où les agents peuvent occuper plusieurs mailles et sont en plus définis par une variable de vitesse. Une deuxième sous-catégorie est définie par les SMA de type C (ou Cellular Potts Models (CPM)) où un agent peut occuper plusieurs mailles dans le réseau.

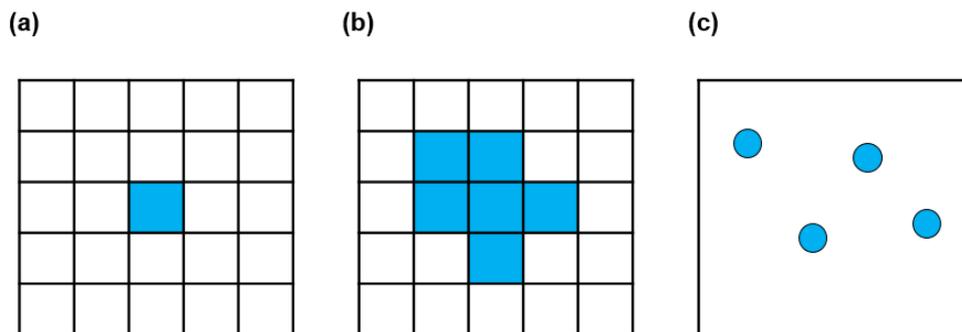


FIGURE 2.13 – Différents type de modélisation multi-agents. (a) modèle sur réseau (type A ou B); (b) Cellular Potts model (type C); (c) modèle sans réseau.

Nous présentons tout d'abord les automates cellulaires de type B où une maille peut être occupée par un seul agent et donc la superposition des agents dans une maille est interdite (Figure 2.13 (a)). Le maillage de la grille spatiale peut être régulier (carré, hexagonal) ou irrégulier (diagramme de Voronoi). Dans le cas des maillages réguliers, la symétrie du maillage peut avoir une répercussion sur la répartition géométrique des agents lorsque le système évolue (Drasdo, 2005) (Figure 2.14). Cela est dû au mouvement des agents au sein du système qui correspond à un mouvement discret vers des sites de maillage bien définis. Ainsi, la forme géométrique qui émerge après l'accroissement d'une population donnée d'agents, par exemple, est influencée par la symétrie des sites disponibles pour les nouveaux agents créés (Van Liedekerke et al., 2015; Yates et Baker, 2013; Paiva et Ferreira, 2007). Par conséquent, les automates cellulaires type B confèrent au mouvement des agents une anisotropie intrinsèque relative à la symétrie du maillage utilisé.

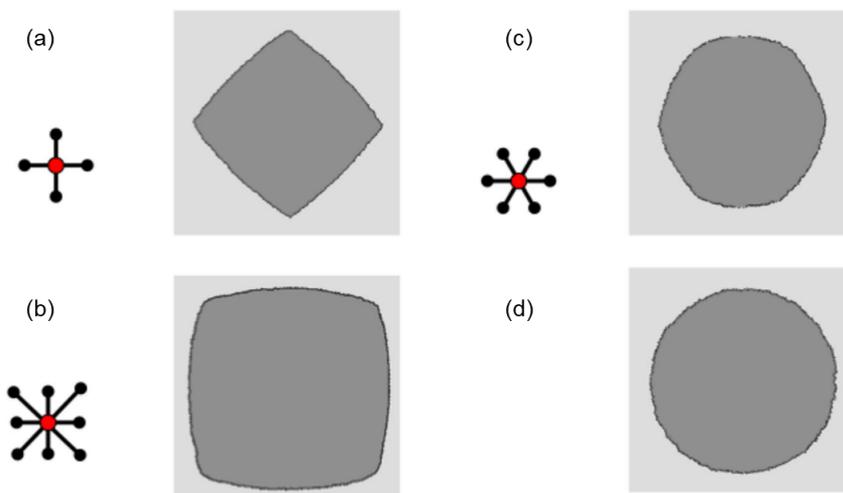


FIGURE 2.14 – Les formes géométriques engendrées après la croissance cellulaire modélisée sur différents types de grilles. (a) grille carrée où la division cellulaire se fait suivant les axes x et y ; (b) grille carrée où la division cellulaire se fait suivant les axes x , y et les diagonales (voisinage de Moore); (c) grille hexagonale; (d) diagramme de Voronoi. Issue de Van Liedekerke et al. (2015)

Dans les automates cellulaires de type A plusieurs agents peuvent occuper la même maille. Ces automates cellulaires sont considérés comme une forme plus générale des automates cellulaires de type B.

Les SMA de type C, appelés également Cellular Potts Models (CPM), sont des modèles Potts appliqués sur des systèmes cellulaires. Dans ce type de SMA, une cellule peut occuper plusieurs sites du maillage (Figure 2.13). Les CPM sont souvent utilisés dans la modélisation des processus de la morphogénèse (Graner et Glazier, 1992) et l'angiogenèse (Merks et al., 2008).

Les automates cellulaires de type D (ou LGCA) permettent la superposition des cellules au sein d'une seule maille. De plus, outre sa position, l'agent dans ce type d'automates est défini par sa vitesse et est capable de se déplacer dans des directions données par cette vitesse. Ces modèles permettent, par exemple, de reproduire le comportement des équations de Navier-Stokes incompressibles (Frisch et al., 1986).

Les méthodes d'agents sur grille spatiale ont été utilisées pour modéliser des phénomènes biologiques par plusieurs chercheurs. Par exemple, Drasdo (2005) a étudié la croissance d'une monocouche de cellules et les formes émergentes dans des automates cellulaires de type B où une maille peut être occupée par une cellule unique. En effet, dans les populations cellulaires denses modélisées par les SMA de type B, les cellules situées sur les couches limites seront les plus aptes à proliférer en raison de l'existence des mailles vides dans leur voisinage. Or, en réalité, une cellule qui subit une division ou qui migre dans le système, peut exercer une force sur les cellules voisines et les pousser afin de créer un site vide adjacent. Drasdo (2005) a montré que ce phénomène peut être pris en compte dans les automates cellulaires de type B, en définissant une distance ΔL suivant laquelle la cellule peut pousser ses cellules voisines afin de créer une place vide. Cette méthode a permis également d'éviter les effets de la symétrie du maillage sur les formes globales des popula-

tion cellulaires (Yates et Baker, 2013; Van Liedekerke et al., 2015; Dardik et al., 2005) (Figure 2.14). Thorne et al. (2011) ont élaboré une approche multi-agents pour la modélisation de l'adaptation artérielle à l'hypertension en utilisant un automate cellulaire de type A. Les agents modélisés étaient les Cellules Musculaires Lisses (CML) et les Cellules Endothéliales (CE). Les paramètres des mécanismes biologiques étaient issus de la littérature. De plus, Bailey et al. (2007) ont développé un modèle d'automates cellulaires de type B pour étudier la dynamique des cellules inflammatoires dans les parois microvasculaires. Bhui et Hayenga (2017) ont étudié la migration des leucocytes transendothéliales durant l'athérogénèse en utilisant un modèle de type A dans lequel plusieurs leucocytes occupaient un site de maillage. Le modèle de type C (Cellular Potts model) a été utilisé par Tahir et al. (2015) dans une investigation sur le rôle de la migration des cellules musculaires lisses dans le processus de l'hyperplasie intimale après la pose d'une endoprothèse vasculaire (stent) dans l'artère coronaire. Les SMA de type D (LGCA) ont été utilisés par Böttger et al. (2012); Tektonidis et al. (2011) pour la modélisation de la prolifération et de la migration des cellules cancéreuses dans les gliomes.

2.6.3.2/ SYSTÈMES MULTI-AGENTS SANS GRILLE SPATIALE (OFF-LATTICE MODELS)

Dans les modèles Système Multi-Agents (SMA) sans réseau (sans grille spatiale), les agents sont représentés comme des particules capables de se déplacer d'une manière continue dans l'espace. Les forces d'interactions (comme les forces de répulsion ou d'adhésion) et les équations de mouvement peuvent être appliquées sur les centres géométriques des agents (comme dans les Center-Based Models (CBM), où les agents possèdent généralement des formes géométriques simples), ou bien sur des nœuds discrétisant la surface des agents (comme dans les Deformable Cell Models (DCM), où des géométries plus complexes peuvent être modélisées).

Comme pour les modèles sur réseau (on-lattice), il est possible de modéliser la prolifération, la migration ou l'apoptose des cellules dans les SMA sans réseau. Par exemple, Martin et al. (2015) ont utilisé ce type de systèmes pour modéliser l'atrophie musculaire. Les équations de prolifération, de migration et d'apoptose ont été exprimées en fonction des concentrations de facteurs solubles présents dans l'environnement biologique simulé. De même, Walker et al. (2004) ont modélisé l'épithélium et les interactions des cellules épithéliales avec la concentration du calcium par le biais d'équations d'énergie et de mouvement.

2.6.3.3/ MODÈLE HYBRIDE : COUPLAGE DES MODÈLES CONTINUS AVEC DES SYSTÈMES MULTI-AGENTS

L'un des avantages des modèles multi-agents dans le domaine de la biologie est la possibilité de les coupler avec des modèles continus à une échelle macroscopique du comportement mécanique des tissus ou des fluides biologiques (Corti et al., 2021). Les sollicitations mécaniques au niveau tissulaire jouent un rôle important dans la régularisation des mécanismes cellulaires. Par conséquent, l'utilisation d'un modèle mécanique peut apporter des informations complémentaires et permettre de modéliser le comportement cellulaire en prenant en considération les facteurs les plus influents.

Ces modèles mécaniques continus sont souvent basés sur la méthode Éléments Finis (EF) à partir de laquelle les valeurs des champs mécaniques comme les contraintes circonférentielles ou les contraintes de cisaillement peuvent être calculées et réintroduites dans le Système Multi-Agents (SMA) afin de moduler le comportement des agents.

Boyle et al. (2010) ont modélisé la resténose après la pose d'une endoprothèse artérielle (stent) dans une artère coronaire. Leur modèle était basé sur un couplage SMA-EF. Le choix des paramètres des équations décrivant le comportement biologique des cellules comme la prolifération et la migration des CML et la synthèse de la MEC résultait des résultats expérimentaux. Le comportement mécanique de l'artère coronaire a été simulé par un modèle hyperélastique de Mooney-Rivlin (eq 2.19). Dans cette étude, le changement de phénotype de CML était piloté par la concentration de la MEC (ce n'était pas un agent). Le phénotype des CML passait de contractile à synthétique quand la concentration de MEC diminuait. De même, quand la concentration de la MEC augmentait les CML récupéraient leur phénotype contractile. Les phénomènes de l'hyperplasie intimale ont été activés dans le modèle de Boyle et al. (2010) quand les contraintes circonférentielles dépassaient une valeur critique qui était la valeur homéostatique fixée à 35 kPa. Le modèle permettait de prédire les zones de resténose dans l'artère coronaire et l'évolution de l'hyperplasie intimale pour une simulation de 350 jours.

Dans une étude portant sur l'ingénierie tissulaire vasculaire, Zahedmanesh et Lally (2012) ont développé un cadre de modélisation mécano-biologique multi-échelles basé sur un couplage SMA-EF afin d'étudier l'effet des déformations cycliques des endoprothèses vasculaires sur la dynamique des CML (figure 2.15). Le modèle d'Ogden (eq 2.21) a été utilisé pour décrire le comportement mécanique des endoprothèses vasculaires soumis à des déformations cycliques. La figure 2.15 montre le schéma de couplage entre les modèles SMA et EF. La déformation et la vitesse du fluide étaient simulées par un modèle EF et étaient ensuite introduites dans le modèle SMA où elles modulaient la dynamique des CML. Les données de sortie du modèle SMA étaient le nombre de CML et la concentration de MEC. Ce modèle a montré que le type d'écoulement hémodynamique jouait un rôle important dans l'apparition de l'hyperplasie intimale. L'hyperplasie intimale était, en effet, moins sévère et la synthèse de collagène était plus importante lorsque le flux sanguin était laminaire pulsatile que lorsqu'il était non pulsé.

Pour étudier les infarctus du myocarde, Rouillard et Holmes (2014) ont également élaboré un modèle multi-échelles en couplant un système multi-agents à un modèle éléments finis afin de trouver la relation entre la formation des infarctus et les champs mécaniques. Parmi les données échangées entre les deux modèles, les plus pertinents dans cette étude étaient le champ de déformation issu du modèle EF et l'angle de distribution des fibres de collagène résultant du SMA.

Par ailleurs, Keshavarzian et al. (2018) ont aussi utilisé un modèle mécano-biologique multi-échelles pour la modélisation de la croissance de la paroi artérielle due à l'hypertension. En se basant sur des tests biologiques concernant les effets des champs mécaniques sur les facteurs de la croissance, des équations ont été développées reliant la mécanique aux mécanismes cellulaires comme la sécrétion des facteurs de croissance et la prolifération des cellules musculaires lisses.

Corti et al. (2020) ont modélisé le développement de l'athérosclérose par hyperplasie intimale induite

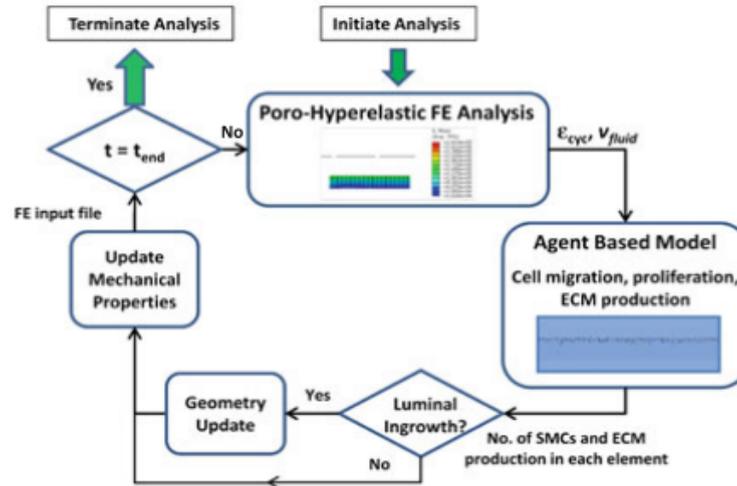


FIGURE 2.15 – Schéma d'un couplage SMA-EF. Le changement de la géométrie due à la croissance artérielle est récupéré du système SMA et introduit dans le modèle EF afin de simuler la déformation cyclique de l'endoprothèse et la vitesse du fluide. issu de Zahedmanesh et Lally (2012)

par la diminution du champ des contraintes de cisaillement. Dans leur étude, un SMA a été couplé à un modèle de mécanique des fluides afin d'identifier le champ des contraintes de cisaillement appliquées à la paroi artérielle qui ensuite module les mécanismes cellulaires implémentés dans le SMA. La resténose après l'application d'une endoprothèse vasculaire a été également étudiée en utilisant des modèles multi-échelles couplant SMA et EF (Boyle et al., 2010; Nolan et Lally, 2018; Tahir et al., 2011; Caiazzo et al., 2011; Li et al., 2019).

2.7/ SYNTHÈSE

L'objectif de notre étude consiste à développer un modèle mécano-biologique de la croissance et du remodelage artériel induits par les vibrations main-bras. Notre hypothèse repose sur le fait que l'exposition aux vibrations main-bras fait diminuer la valeur du champ de cisaillement (Wall Shear Stress (WSS)) entre le sang et l'endothélium.

Dans le cadre du projet dans lequel s'intègre notre étude, la variation de la valeur de WSS induite par l'exposition aux vibrations main-bras a été estimée à partir de données ultrasonores mesurées dans les artères digitales d'une cohorte de vingt-quatre sujets d'essais. Les mesures ont été effectuées durant des périodes d'exposition aux vibrations et des périodes de repos. Le WSS passe de 3 Pa dans l'état de repos à 1 Pa pendant la période d'exposition aux vibrations. Or, il est bien établi qu'une diminution des valeurs de WSS induite par une exposition aux vibrations main-bras, provoque une activation des Cellules Endothéliales (CE) de l'endothélium digital qui libèrent des facteurs biologiques vers les Cellules Musculaires Lisses (CML) dans le but de réguler leurs fonctions face aux stimuli mécaniques. À long terme, ces modifications peuvent engendrer une croissance et un remodelage artériel, se manifestant potentiellement par une hyperplasie intimale au niveau de l'artère digitale (Stoyneva et al., 2003).

Nous avons montré, en nous basant sur la littérature que les mécanismes cellulaires impliqués dans l'hyperplasie intimale peuvent être régulés par le WSS ainsi que par les contraintes circonférentielles dans les parois artérielles induites par la pression sanguine. À cet effet, nous avons détaillé les lois de comportement hyperélastiques isotropes et anisotropes les plus utilisées dans la modélisation du comportement mécanique des artères. Le champ de contraintes circonférentielles est calculé suivant ces lois de comportement. Il intervient ensuite dans la régulation de certains mécanismes cellulaires impliqués dans l'hyperplasie intimale. Notre recherche bibliographique nous a permis de comprendre les effets de WSS ainsi que celui des contraintes circonférentielles sur la dynamique des cellules vasculaires impliquées dans les processus de l'hyperplasie intimale. Ensuite, nous avons identifié les mécanismes biologiques clés de l'hyperplasie intimale. Cette recherche bibliographique va nous permettre d'identifier les facteurs et les phénomènes les plus influents.

Finalement, nous avons présenté un état de l'art des méthodes utilisées dans la modélisation du remodelage et de la croissance artérielle. Nous avons cité les avantages et les limitations de chaque méthode en présentant des cas d'application. Cela nous permet de choisir la méthode la plus adaptée pour la modélisation de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations.



ÉLABORATION DU MODÈLE MÉCANO-BIOLOGIQUE DE L'HYPERPLASIE INTIMALE

SYSTÈME MULTI-AGENTS

3.1/ INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans ce chapitre, nous présentons la modélisation par la méthode des Système Multi-Agents (SMA) de certains phénomènes biologiques impliqués dans le processus de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras. Nous citerons d'abord les phénomènes pris en compte dans notre modèle, identifiés en se basant sur la littérature. Ces phénomènes comprenaient principalement des mécanismes cellulaires comme l'activité sécrétoire des Cellules Musculaires Lisses (CML) et des Cellules Endothéliales (CE), la prolifération, l'apoptose et la migration des CML ainsi que la synthèse et la dégradation de la Matrice ExtraCellulaire (MEC).

Nous détaillerons ensuite l'élaboration du SMA basé sur un automate cellulaire de type B qui décrit une géométrie bidimensionnelle d'une artère digitale musculaire saine et dont les agents constituent les différents types des cellules vasculaires composant les couches artérielles modélisées. La modélisation des phénomènes biologiques par des règles implémentées dans le SMA à l'échelle cellulaire sera également présentée. Ces règles basées sur des formulations mathématiques stochastiques et déterministes, régissent le comportement des cellules en fonction du temps et des sollicitations mécaniques et chimiques qu'elles subissent. Les paramètres de ces règles ont été identifiés à partir des mesures issues d'essais que nous avons menés durant notre étude, que nous détaillerons dans ce qui suit, et des données expérimentales issues de la littérature.

De plus, un couplage du SMA avec un modèle de diffusion est présenté. Ce couplage a permis de modéliser l'effet paracrine des médiateurs sécrétés par les CE sur les CML en fournissant le champ des masses des médiateurs sécrétés par les CE dans les couches artérielles.

Enfin, nous présenterons des algorithmes de régularisation développés pour simuler le mouvement des cellules au sein du SMA. Ces algorithmes permettent d'éviter les anisotropies indésirables liées au choix d'un SMA de type B où la superposition des agents dans une seule maille est interdite (section 2.6.3.1).

3.2/ MODÈLE DE L'HYPERPLASIE INTIMALE INDUITE PAR LES VIBRATIONS

Dans notre étude, nous nous intéressons uniquement aux couches *media* et *intima* de l'artère et nous ne prenons donc pas en considération la couche *adventice*. Les cellules prises en compte sont ainsi les CE et les CML. Dans le modèle proposé, la MEC est composée de fibres de collagène et d'élastine, uniquement, sans prendre en considération les protéoglycanes. Par conséquent, les phénomènes biologiques modélisés concernent uniquement les CE, les CML, et les fibres de collagène et d'élastine et leurs effets sur l'épaississement des couches *media* et *intima* de l'artère.

Le modèle de l'hyperplasie intimale prend en compte certains phénomènes biologiques régulés par les valeurs du Wall Shear Stress (WSS) appliquées sur l'endothélium et les valeurs du champ des contraintes circonférentielles engendré par la pression sanguine dans la paroi artérielle. Les phénomènes biologiques modélisés sont : la sécrétion des médiateurs par les CE et les CML, la prolifération, l'apoptose et la migration des CML et la synthèse et la dégradation des fibres de collagène et d'élastine. Les médiateurs pris en compte sont les facteurs de croissance comme le Platelet Derived Growth Factor (PDGF)-BB et le Transforming Growth Factor (TGF)- β , le vasodilatateur NO (oxyde d'azote) et les enzymes protéolytiques comme le MMP-2 et le MMP-9. Dans ce qui suit, nous détaillons l'effet des sollicitations mécaniques et hémodynamiques sur chacun des phénomènes pris en compte dans notre modèle.

D'abord, dans l'état non vibré (basal), les valeurs du WSS (τ) et des contraintes circonférentielles (σ_θ) se situent dans les limites de leurs valeurs homéostatiques, ce qui assure donc un état d'équilibre (pas de changement dans la géométrie de l'artère). Dans cet état basal, le WSS (τ_{basal}) et la pression (P_{basal}) sont donnés par :

$$\tau_{\text{basal}} = 3 \text{ Pa}$$

$$P_{\text{basal}} = 13,3 \text{ kPa}$$

Dans l'état basal, les CML possèdent un phénotype contractile et ont des taux de prolifération et d'apoptose égaux, ce qui permet le maintien d'un nombre constant de CML ainsi qu'une épaisseur constante de la *media*. De même, les fibres de collagène sont synthétisées et dégradées continuellement par les CML. Elles maintiennent une quantité constante dans l'état basal. Les CE sécrètent continuellement du TGF- β et du NO qui se diffusent vers la couche *media*. Le TGF- β basal assure le maintien du phénotype contractile des CML et donc inhibe leur prolifération. De plus, le NO permet de maintenir un taux d'apoptose des CML égal à celui de leur prolifération dans l'état basal.

Toutefois, dans l'état vibré, la diminution du WSS au niveau de l'endothélium, induite par l'exposition aux vibrations, peut perturber l'activité sécrétoire des CE dans l'*intima*. Premièrement, la diminution du WSS peut provoquer la sécrétion d'autres facteurs de croissance par les CE. Dans notre modèle, nous considérons uniquement la sécrétion du PDGF-BB induite par la diminution du WSS. Le PDGF-BB se diffuse ensuite vers la *media* où il peut avoir un effet mitogénique et chimiotactique sur les CML. En effet, le PDGF-BB induit la prolifération des CML et active leur migration de la *media* vers l'*intima*. La migration des CML vers l'*intima* constitue l'étape fondamentale de l'hyperplasie intimale. La migration et la prolifération des CML contribuent à la croissance artérielle par un épaississement de la *media* et de l'*intima*. De plus, nous considérons que les CML présentes

dans l'*intima* après migration exhibent un phénotype sécrétoire caractérisé par une sécrétion excessive de fibres de collagène ; ce qui contribue davantage à l'épaississement fibro-cellulaire de l'*intima*.

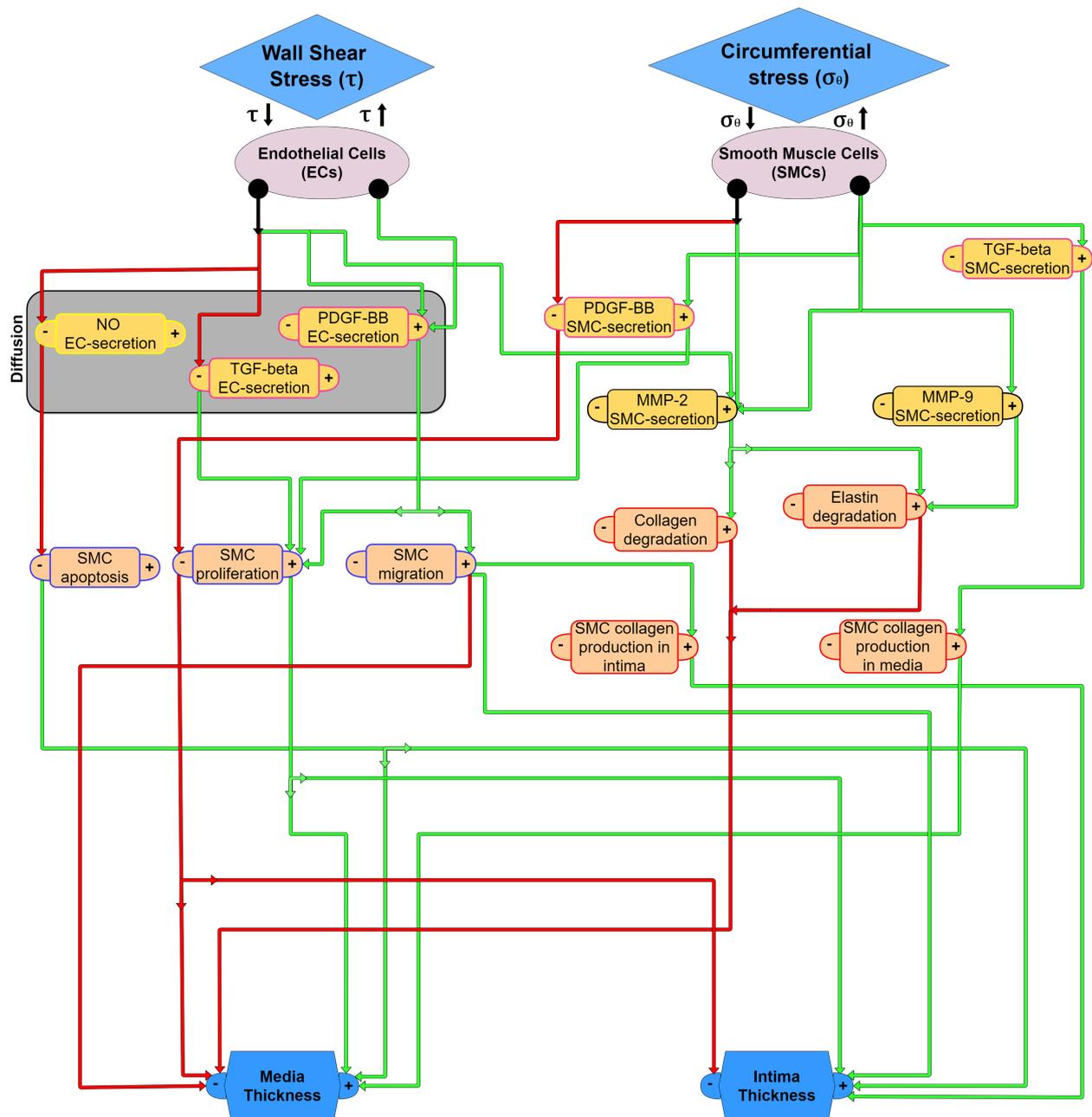


FIGURE 3.1 – Schéma montrant les phénomènes biologiques pris en compte dans notre modèle de l'hyperplasie intimale et leur relation avec l'épaississement de la paroi artérielle. Les flèches vertes représentent une augmentation ; les flèches rouges représentent une diminution. EC-secretion et SMC-secretion signifient les médiateurs sécrétés par les CE (en anglais Endothelial Cells—CE) et les CML (en anglais Smooth Muscle Cells—SMC) respectivement.

Par ailleurs, la diminution du WSS durant l'exposition aux vibrations réduit la sécrétion du TGF- β par les CE. La quantité de TGF- β diffusée vers les CML est plus faible que celle diffusée dans l'état basal et donc le phénotype contractile des CML n'est plus assuré. Par conséquent, le taux de prolifération des CML augmente. De même, suite à la diminution du WSS, les CE sécrètent moins de NO. La

diminution du NO diffusé dans la *media* inhibe l'apoptose des CML et engendre donc un déséquilibre entre le taux de prolifération et le taux d'apoptose des CML. Les CML prolifèrent alors d'une manière excessive ce qui fait épaissir les couches artérielles.

Dans notre modèle, nous avons pris en considération la sécrétion des MMP-2 par les CML modulée par les valeurs du WSS appliquées sur l'endothélium. Les MMP-2 contribuent à la dégradation des fibres de collagène et d'élastine dans la *media*, ce qui facilite la migration des CML vers l'*intima*.

De surcroît, la diminution des contraintes circonférentielles peut avoir un effet atrophique sur la *media*. Cette diminution engendrée par l'épaississement des parois de l'artère, lorsque la pression sanguine est constante, peut stimuler l'activité sécrétoire des CML. Cette baisse des contraintes active la sécrétion de MMP-2 et MMP-9 par les CML contribuant ainsi à la dégradation des fibres de collagène et d'élastine dans la *media*. De plus, la diminution des contraintes peut réduire l'effet mitogénique du PDGF-BB présent au voisinage des CML. Par conséquent, les CML prolifèrent moins quand elles sont soumises à des faibles niveaux de contraintes circonférentielles.

D'autre part, l'augmentation des contraintes circonférentielles induite par un rétrécissement des parois artérielles, induit la sécrétion du PDGF-BB par les CML, qui agit d'une manière autocrine et active leur prolifération, favorisant de ce fait la croissance artérielle. Elle peut induire également la sécrétion du TGF- β qui stimule les CML à synthétiser des fibres de collagène.

La figure 3.1 montre une synthèse des phénomènes biologiques que nous avons pris en compte dans la modélisation de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations. Le schéma montre : i) l'effet des sollicitations mécaniques et hémodynamiques sur l'activité sécrétoire des CE et des CML ; ii) l'effet des médiateurs sécrétés par les CE et les CML sur le comportement des CML et de la MEC, et enfin ; iii) l'effet sur la variation des épaisseurs de la *media* et de l'*intima*.

3.3/ IMPLÉMENTATION DU MODÈLE DE L'HYPERPLASIE INTIMALE

Le Système Multi-Agents (SMA) a été implémenté dans le logiciel open source NetLogo[®] (Wilensky et al., 1999). NetLogo est un environnement dédié à la modélisation multi-agents des systèmes complexes. Nous définissons trois types d'entités qui peuvent être incorporés dans un SMA implémenté dans NetLogo :

- l'environnement : il s'agit d'un espace rectangulaire basé sur une grille spatiale avec un maillage carré régulier de dimension $\langle n \times m \rangle$. Les mailles (appelées *patches*) sont caractérisées par des variables prédéfinies (comme la couleur ou les coordonnées) auxquelles d'autres variables peuvent être ajoutées par l'utilisateur ;
- les agents : ce sont les agents qui peuvent se déplacer dans les *patches* en interagissant avec l'environnement et entre eux. Ils sont dotés de comportements de base comme la fonction *move* par exemple, qui fait déplacer un agent vers une direction donnée, ou la fonction *hatch* qui fait dupliquer un agent en créant un autre de même type. En plus, l'utilisateur peut classer les agents en plusieurs types ayant des caractéristiques différentes ;

- l'observateur : c'est l'entité externe à l'espace de la simulation. Il peut envoyer des instructions aux agents et assure le lien entre l'utilisateur et les entités implémentées dans le SMA.

La programmation du SMA dans NetLogo est basée sur le langage Logo. L'utilisateur crée les agents, leur attribue des variables et des règles de comportement en fonction des sollicitations qu'ils peuvent subir de leur environnement ou des autres agents. Enfin, la simulation du modèle est effectuée par des itérations qui peuvent être définies par l'utilisateur comme des intervalles de temps d'une durée constante.

3.3.1/ AGENTS ET GÉOMÉTRIE

Une géométrie 2D qui correspond à une section d'artère musculaire digitale a été créée dans une grille spatiale avec un maillage carré. Les dimensions de l'artère sont issues des mesures effectuées par Noël et Settembre (2022) sur l'artère digitale. Les rayons interne (r_i) et externe (r_e) de la section sont alors fixés à 400 μm et 500 μm respectivement. L'artère comprend la couche *intima* et la couche *media* séparées par la Limitante Élastique Interne (LEI). Nous avons considéré que l'*intima* contient une monocouche de mailles qui se situent à une distance r_i du centre de l'artère. La couche *media*, quant à elle, est constituée de plusieurs couches de CML et de MEC. D'après Todd et al. (1983), la couche *media* d'une artère musculaire est constituée majoritairement de CML. En effet, les CML constituent 65 % du volume de la *media*, alors que le reste est occupé par la MEC. Les mailles qui correspondent à la couche *media* ont été créées entre r_i et r_e . Une monocouche de mailles qui correspond à la LEI a été créée entre l'*intima* et la *media*. Nous avons attribué des caractéristiques aux mailles selon leurs positions dans la géométrie artérielle et leurs types. Quatre types de mailles sont ainsi considérés : les mailles de l'*intima*, celles de la *media*, les mailles de la LEI, et finalement les mailles constituant la lumière artérielle (Figure 3.2 (a)).

Les agents modélisés sont : les CE créées sur les mailles de l'*intima*, les CML et les agents de la MEC (fibres de collagène et d'élastine) créés sur les mailles de la *media*. Nous avons choisi une dimension de 10 μm pour chaque maille qui correspond aux diamètres des CE et des CML, d'après les données expérimentales de Todd et al. (1983). Ainsi, le SMA est basé sur une grille carrée, composée de $\langle 110 \times 110 \rangle$ mailles, ce qui correspond à un carré de longueur 1100 μm sur 1100 μm . Les mailles de l'*intima* sont toutes occupées par des CE. Le nombre, N_{EC} , de CE utilisé est alors de :

$$N_{\text{EC}} = 228$$

Le pourcentage de volume entre les CML et la MEC, précédemment explicité, est appliqué aux mailles de la *media*. Ainsi, les nombres, N_{CML} , de CML et celui, N_{MEC} d'agents de MEC sont donnés par :

$$N_{\text{CML}} = 1770$$

$$N_{\text{MEC}} = 834$$

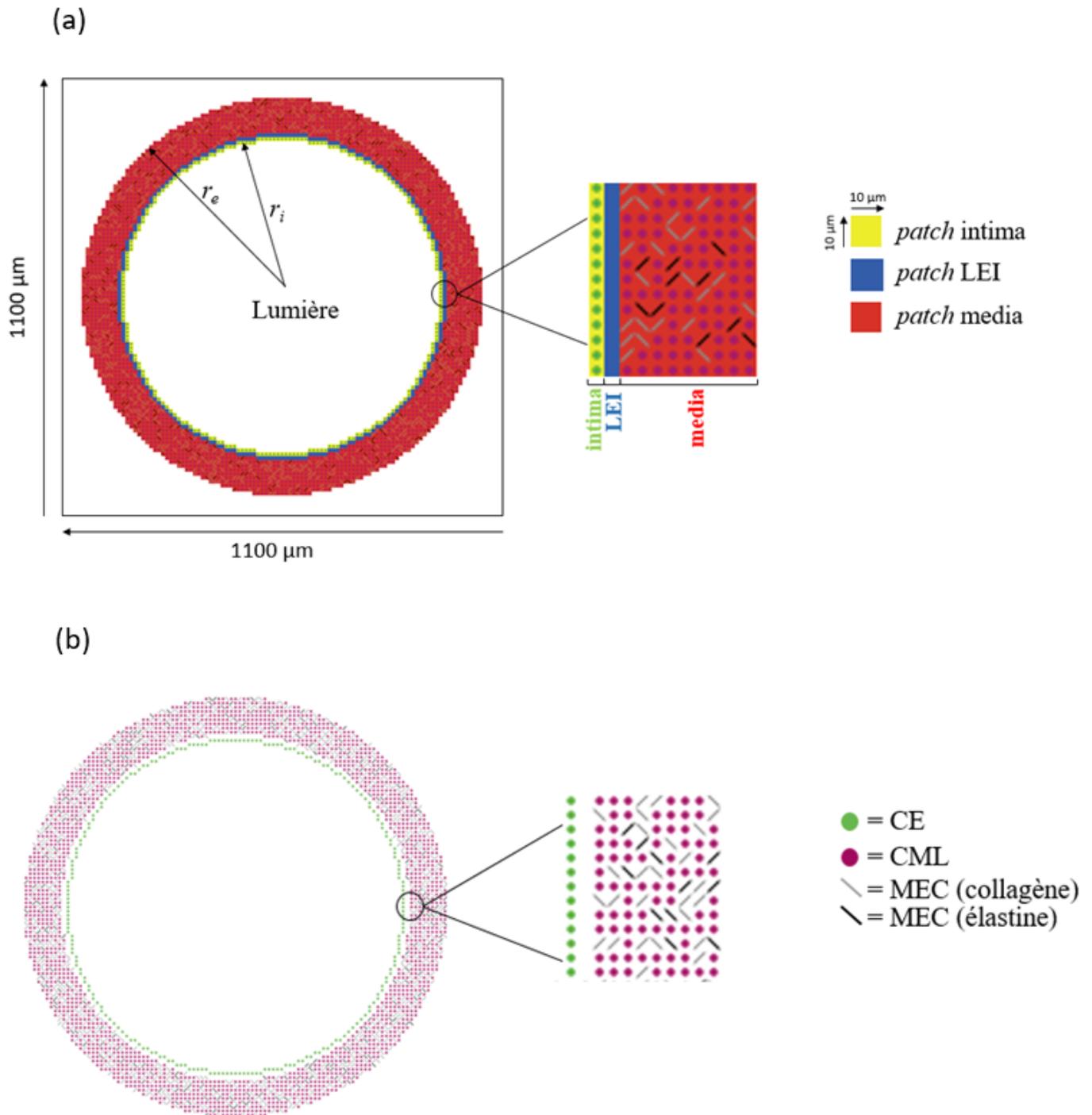


FIGURE 3.2 – Schéma montrant la section 2D d'une artère musculaire digitale implémentée dans NetLogo ; (a) représente les couches *media* et *intima* séparées par la Limitante Élastique Interne (LEI) ainsi que les types de mailles (*patch*) ; (b) montre les différents types d'agents pris en compte dans notre modèle.

Les agents de la MEC ont été classés en deux types : les agents de fibres de collagène (au nombre de N_{MEC}^C) et ceux d'élastine (au nombre de N_{MEC}^E tel que $N_{MEC} = N_{MEC}^C + N_{MEC}^E$). Dans une artère musculaire, le ratio volumique des fibres de collagène et d'élastine (C/E) est égale à $r_{C/E} = 3,12$

(Todd et al., 1983). En appliquant ce ratio sur le nombre d'agents de la MEC nous avons obtenu :

$$N_{MEC}^C = 625$$

et

$$N_{MEC}^E = 209$$

Enfin, les agents et les mailles (*patches*) ont été dotés de règles spécifiques à leur type et qui régissent leur comportement aux sollicitations mécaniques ou biochimiques qu'ils subissent. Ces règles seront détaillées dans la suite de ce chapitre.

3.3.2/ INITIALISATION DU SYSTÈME MULTI-AGENTS

Les règles implémentées dans le SMA correspondent aux mécanismes cellulaires et moléculaires que nous avons sélectionnés (Figure 3.1) pour expliquer l'hyperplasie intimale induite par les vibrations.

En partant d'une artère saine ayant une géométrie circulaire, un WSS basal et uniforme a été appliqué sur l'endothélium. L'hyperplasie intimale a été induite par une diminution des valeurs du WSS correspondant à une exposition aux vibrations. Le SMA a été implémenté dans un processus itératif ($k = 0, 1, \dots, K$) comme suit : i) une durée constante T a été choisie pour une itération k où le WSS a été maintenu à une valeur constante et qui correspond à la présence ou à l'absence de vibrations ; ii) les mécanismes biologiques implémentés dans la SMA ont été appliqués pour cette durée T ; iii) la géométrie de l'artère et l'état des agents et des mailles sont mis à jour à chaque itération k .

Ce processus est itéré K fois de telle sorte que :

$$K \times T = T_{\text{end}}$$

où T_{end} correspond au temps total de la simulation (Figure 3.3). Cette durée totale de simulation correspondait à la durée moyenne de la carrière des travailleurs exposés aux vibrations main-bras (plusieurs décennies). Par conséquent, à chaque itération $k = 0, 1, \dots, K$ de durée T , l'interaction entre les agents est simulée à partir de règles explicitées dans la suite de ce chapitre. Ces règles sont appliquées à chaque agent et sont modulées par la valeur du WSS (correspondant à l'absence ou à la présence des vibrations) ainsi que par les valeurs du champ de contraintes circonférentielles. Nous avons choisi une durée de $T = 1$ heure pour chaque itération k .

La première étape de l'organigramme consiste à appliquer les valeurs de WSS correspondant à l'état vibré ou non vibré, sur l'endothélium, et les valeurs des contraintes circonférentielles induite par une pression sanguine basale sur la paroi artérielle. Dans un premier temps, nous appliquons un WSS uniforme, c'est-à-dire la même valeur de WSS est appliquée sur toutes les CE composant l'endothélium. La pression sanguine induit un champ de contraintes circonférentielles dont la valeur varie dans l'épaisseur de l'artère. Ce champ de contraintes peut être issu des équations de Lamé pour le cas de l'élasticité linéaire ou bien du couplage avec un modèle éléments finis pour un comportement mécanique non-linéaire. Par conséquent, chaque CE et chaque CML sont soumises à

une valeur de contraintes qui dépend de leur position dans l'artère.

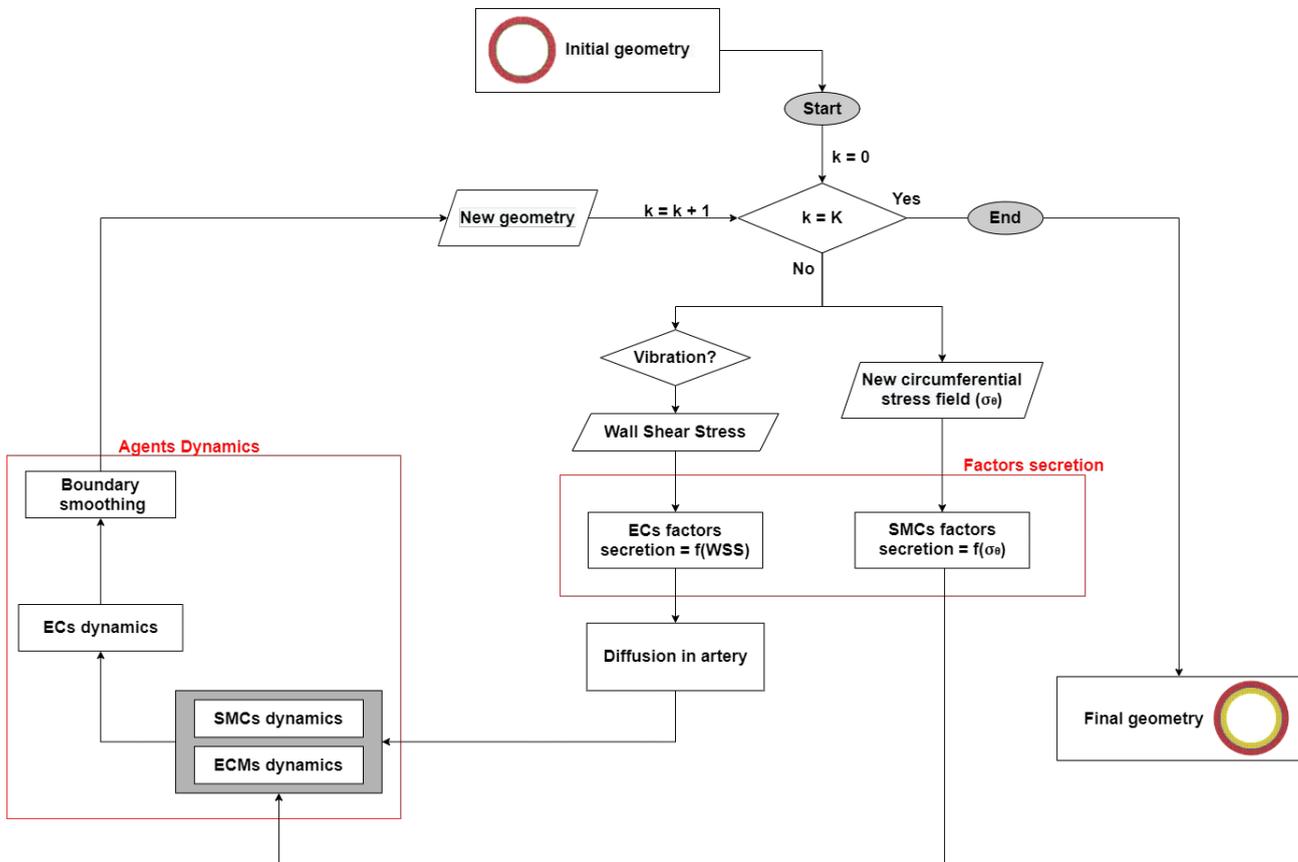


FIGURE 3.3 – Organigramme de la simulation effectuée au sein du SMA.

Les CE et les CML sécrètent ensuite des médiateurs impliqués dans l'hyperplasie intimale en fonction des valeurs de ces grandeurs mécaniques. Chaque CE et CML est dotée de règles qui régissent le taux de production de chaque médiateur en fonction du temps et des valeurs de τ et de σ_θ . L'effet paracrine des médiateurs sécrétés par les CE sur les CML et la MEC dans la *media* nécessite un modèle de diffusion qui permet de fournir les champs de masses des médiateurs diffusés dans la paroi artérielle. Par ailleurs, les médiateurs sécrétés par les CML agissent, eux, d'une manière autocrine sur les CML et la MEC dans la *media*.

Ensuite, les médiateurs sécrétés par les cellules régulent les phénomènes biologiques des CML et de la MEC dans la *media*. Ces phénomènes sont basés sur des formulations mathématiques probabilistes qui attribuent à chaque CML une probabilité de subir un phénomène donné en fonction de la masse du médiateur présente dans la même maille contenant la CML.

De plus, le mouvement des agents s'effectue au sein du SMA de manière à ce que les mailles de la *media* et *intima* soient toujours occupées par un agent et à ce que les mailles de la LEI soient vides, sauf lors de la migration des CML de la *media* vers l'*intima*. Après chaque itération, une régularisation géométrique est appliquée pour limiter l'anisotropie numérique induite par le choix du SMA basé sur une grille spatiale (étape des lissages des frontières —Boundary smoothing— Figure 3.3). Enfin, chaque maille a la possibilité d'actualiser son type en fonction de sa position dans l'artère lorsque la géométrie évolue. Par exemple, une maille de la lumière peut devenir une maille de l'*intima* après

un épaissement intimal.

3.3.3/ FORMULATIONS MATHÉMATIQUES DES PHÉNOMÈNES BIOLOGIQUES

Les phénomènes biologiques que nous avons décrits dans la section 3.2 ont été traduits en des règles déterministes ou stochastiques et ont été implémentés dans le SMA. Les règles déterministes décrivent l'activité sécrétoire des CE et des CML en donnant à chaque cellule un taux de production de masse de chaque médiateur pris en compte dans notre modèle. Les règles stochastiques régissent le comportement des CML suite aux sollicitations biochimiques induites par les médiateurs de l'hyperplasie intimale sécrétés par les CE et les CML.

Ces règles sont exprimées par des formulations mathématiques :

- issues des essais sur des cellules ex-vivo que nous avons menés durant notre étude ;
- issues de la littérature dont les paramètres ont été adaptés à notre cas d'application ;
- décrivant certains phénomènes que nous avons pris en compte dans notre modèle et qui n'étaient pas modélisés dans les modèles existants et dont les paramètres ont été identifiés à partir des données expérimentales issues de la littérature.

Dans notre modèle, l'activité sécrétoire des CE et des CML est à la base de l'apparition de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations. Les médiateurs sécrétés par les CE et les CML régulent des mécanismes responsables de l'épaississement intimal comme la prolifération des CML et leur migration de la *media* vers l'*intima*. En effet, dans une artère saine, la couche *intima* de l'artère ne contient pas des CML. La migration des CML vers l'*intima* est donc une étape préliminaire et fondamentale pour le développement de l'hyperplasie intimale. Comme montré dans la figure 3.1, la migration des CML est modulée par le PDGF-BB sécrété par les CE qui s'est diffusé dans la *media*. Afin de modéliser ce phénomène, nous avons mené des essais sur des CE soumises à un flux, pour deux valeurs de WSS correspondant à l'absence ou à la présence des vibrations, afin de calculer le taux de production du PDGF-BB par les CE en fonction du WSS et du temps.

En se basant sur les données issues de ces tests (section 3.3.3.1) et d'autres issues de la littérature (Hsieh et al., 1991; Dardik et al., 2005; Andrews et al., 2010), nous avons identifié les paramètres des règles qui expliquent les phénomènes biologiques impliqués dans l'apparition de l'hyperplasie intimale et qui sont pris en compte dans notre modèle (Figure 3.1). Les paramètres de ces modèles mathématiques ont été identifiés en appliquant la méthode des moindres carrés et par lissage des courbes avec des données expérimentales. Ces règles ont été ensuite implémentées dans le SMA où elles décrivent le comportement individuel de chaque agent en fonction de son type, de sa position et des grandeurs mécaniques auxquelles il est soumis. Par conséquent, à chaque itération k (Figure 3.3), les règles sont appliquées à chaque agent durant une durée T .

Dans ce qui suit, nous détaillons ces essais expérimentaux et nous présentons ensuite les formula-

tions mathématiques de chacun des phénomènes biologiques pris en compte dans notre modèle.

3.3.3.1/ ESSAIS SUR CELLULES SOUS FLUX

Le PDGF-BB sécrété par les CE est l'élément fondamental dans notre modèle, puisqu'il est le seul médiateur qui active la migration des CML de la *media* vers l'*intima*, l'étape préliminaire de l'hyperplasie intimale. La sécrétion du PDGF-BB par les CE est régulée par les valeurs du WSS auxquelles elles sont soumises. Ainsi, afin de modéliser l'évolution de la sécrétion de PDGF-BB par les CE en présence ou en absence de vibration, nous avons mené des essais ex-vivo sur des CE soumises à un flux dans le but de quantifier la masse de PDGF-BB sécrétée par les CE en fonction de deux valeurs du Wall Shear Stress (WSS) : $\tau = 3$ Pa décrivant l'état non vibré (état basal) et $\tau = 1$ Pa qui est la valeur estimée dans l'artère digitale durant l'exposition aux vibrations (Noël et Settembre, 2022). Le protocole des tests a été construit en collaboration avec le laboratoire CRN 1098 RIGHT de l'UBFC. Les essais biologiques ont été effectués par l'entreprise Bioexigence et nous avons mené l'analyse des données. Dans ce qui suit, nous décrivons le protocole expérimental utilisé ainsi que les résultats obtenus.

Culture des CE Les CE utilisées dans l'étude ont été isolées à partir de 10 veines ombilicales humaines (Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC)). Les HUVEC ont été cultivées dans des flasques F75 cm² à une densité de 2×10^4 cellules/cm² et placées dans un incubateur à 37°C – 5 % CO₂. Le milieu de culture des HUVEC (Cellovations Easy Endothelial cell growth medium (PELOBiotech)) était combiné avec 2 % de SVF (Sérum de Veau Foetal), de l'EndoCGS/Héparine, du Fibroblasts Growth Factor (bFGF), de l'EGF (Epidermal Growth Factor), de l'hydrocortisone, de la glutamine, de la gentamicine et de l'amphotéricine. Le milieu de culture a été changé 2 fois par semaine. Lorsque la confluence est atteinte, les cellules sont trypsinées et amplifiées et/ou congelées. 100 µl d'une suspension de HUVEC à 5×10^5 cellules/ml ont été déposés dans le canal des lames Luer 0.4 (Figure 3.4), préalablement couvert par du collagène. Les lames ont été incubées pendant 3 jours à 37°C – 5 % CO₂ et le milieu de culture a été changé tous les jours.

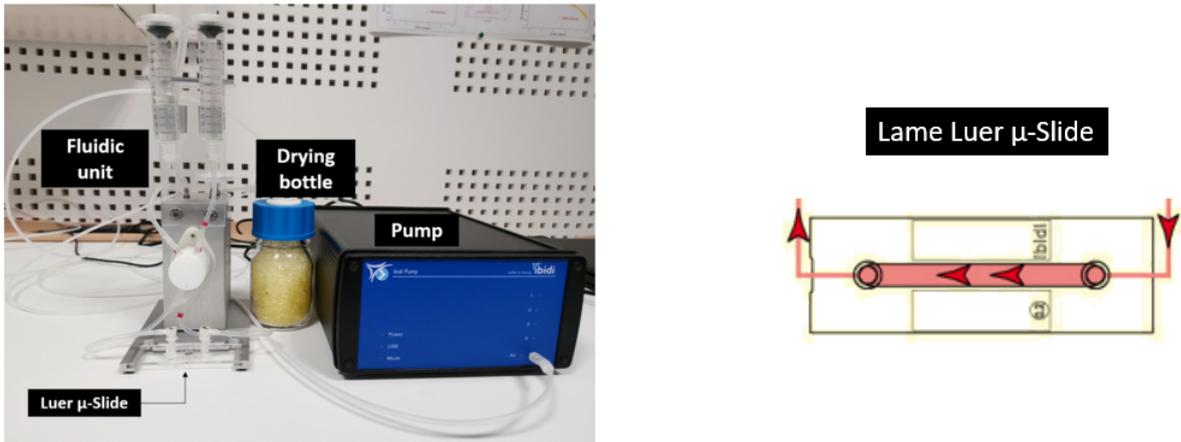


FIGURE 3.4 – Schéma de la pompe Ibidi® utilisé dans les essais des cellules sous flux. À droite, une représentation de la lame Luer qui contient les HUVEC (zone rouge). Les flèches montrent la direction du flux passant sur les cellules.

Application du flux Un système de pompe Ibidi® a été utilisé pour l'application du flux sur les HUVEC (Figure 3.4). Une lame Luer 0.4 μ-Slide contenant les cellules était connectée à l'unité fluide et l'ensemble a été placé dans l'incubateur 37°C – 5 % CO₂.

Le shear stress a été calculé par l'équation suivante :

$$\tau = \eta \times f \times \Phi \quad (3.1)$$

où τ est la valeur du shear stress en [dyn·cm⁻²], $\eta = 1,15 \pm 0,314$ mPa·s⁻¹ correspond à la viscosité dynamique du fluide en [dyn·s·cm⁻²], Φ désigne le débit du fluide en [ml·min⁻¹] et f est un facteur qui dépend de la géométrie de la lame utilisée. L'équation qui permet de calculer f est détaillée dans Annexe A.

Ainsi, un débit qui correspond à une valeur donnée de WSS, calculée par l'équation 3.1, a été imposé à la lame contenant les HUVEC pendant deux heures. Après l'application du flux, les HUVEC ont été laissées au repos pendant deux heures supplémentaires avant le dosage du PDGF-BB.

Trois configurations ont été testées : HUVEC soumises à un flux de WSS = 3 Pa, HUVEC soumises à un flux de WSS = 1 Pa et HUVEC sans flux (témoin, WSS = 0 Pa). Chaque configuration comprenant n=10 échantillons.

Dosage du PDGF-BB Le PDGF-BB a été dosé par la méthode immuno enzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). 100 μl de standard (de 0 à 1000 pg/ml de PDGF-BB) et 100 μl de microdialysat sont déposés dans les puits d'une plaque de 96 puits. La plaque est incubée 2h30 à température ambiante. Après une série de lavages, 100 μl d'une solution contenant l'anticorps biotinylé anti-PDGF-BB sont ensuite ajoutés dans chaque puits. La plaque est de nouveau incubée 1h à température ambiante. Une deuxième série de lavages est réalisée, 100 μl de streptavidine-HRP sont déposés dans les puits et la plaque est incubée 45 min à température ambiante. Une dernière

série de lavages est réalisée et 100 μl du substrat colorimétrique TMB (tétraméthylbenzidine) sont introduits dans chaque puits. Après 30 min, la réaction colorée est stoppée par l'ajout de 100 μl d' H_2SO_4 . La plaque est immédiatement placée dans le photomètre pour microplaques (Thermo Multiskan™ FC). L'intensité de fluorescence est lue à une longueur d'onde $\lambda = 450 \text{ nm}$.

L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la concentration de PDGF-BB connue présente dans les standards. Ainsi, une gamme d'étalonnage a été établie qui permet de calculer la concentration de PDGF-BB en fonction de la densité optique lue par le photomètre.

Enfin, 100 μl de solution ont été prélevés des milieux des HUVEC pour chaque configuration et la concentration du PDGF-BB a été déterminée. Une analyse statistique ANOVA a été réalisée et la significativité statistique était fixée à $p < 0,05$.

Effets du flux sur la sécrétion du PDGF-BB par les CE Les concentrations de PDGF-BB sécrétées par les CE pour chaque configuration sont représentées sur la figure 3.5. Les résultats montrent que les HUVEC sécrètent plus de PDGF-BB quand elles sont soumises à un WSS de valeur $\tau = 1 \text{ Pa}$ par rapport à un WSS de valeur $\tau = 3 \text{ Pa}$. De plus, la concentration de PDGF-BB était la plus élevée dans le témoin où il n'y avait pas d'application de flux. Cela peut être dû à la présence du SVF (Sérum de Veau Foetal) dans le milieu de culture des CE qui peut activer et inciter les CE à sécréter du PDGF-BB (Dardik et al., 2005).

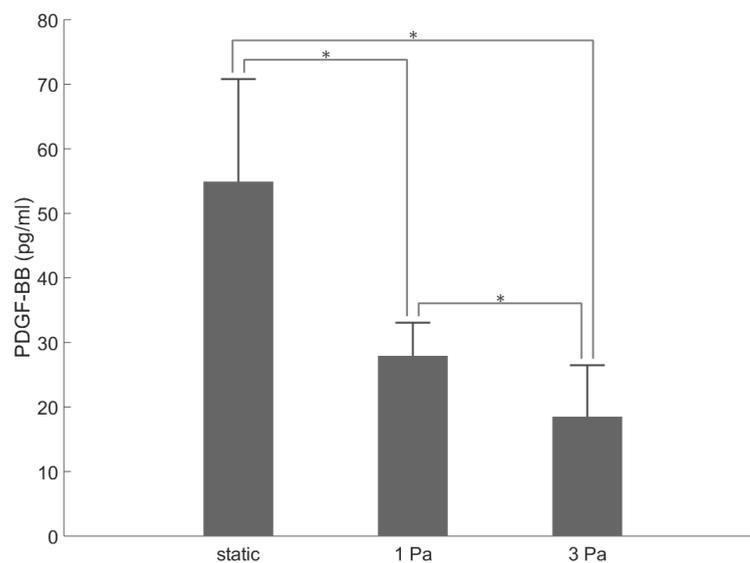


FIGURE 3.5 – Concentrations de PDGF-BB sécrétés pour différentes valeurs de WSS après 2 heures d'exposition et deux heures de repos. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm écart-type de $n = 10$ échantillons. (* $p < 0,05$, ANOVA test)

En se basant sur ces résultats, nous postulons que durant l'exposition aux vibrations ($\tau = 1 \text{ Pa}$), les CE sont susceptibles de sécréter plus de PDGF-BB que durant l'état basal ($\tau = 3 \text{ Pa}$). Ces résultats expérimentaux sont combinés avec d'autres issus de la littérature afin d'identifier les paramètres des lois implémentées dans le SMA que nous détaillerons dans ce qui suit.

3.3.3.2/ RÈGLES IMPLÉMENTÉES POUR LA SÉCRÉTION DES MÉDIATEURS BIOCHIMIQUES

Ces règles décrivent la sécrétion des médiateurs par les CE et les CML en fonction du WSS et des contraintes circonférentielles (Figure 3.1). Ces médiateurs sont le PDGF-BB, le TGF- β , le NO, le MMP-2 et le MMP-9. La règle de sécrétion du PDGF-BB et celle du TGF- β par les CE sont modélisées comme des taux de production de masse ayant comme unité [$\text{fg}\cdot\text{s}^{-1}$]. Ces taux de production sont introduits comme donnée d'entrée dans le modèle de diffusion (présenté dans la suite de ce chapitre). La sécrétion des autres médiateurs est modélisée comme une masse en [fg] (pour les MMP-2 et MMP-9) ou une concentration molaire en [nM] (pour le NO) sécrétée par chaque cellule pendant une durée T , correspondant à la durée d'une itération k au sein du SMA.

Taux de production de masse de PDGF-BB pour une CE en fonction du WSS : $\dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{EC}}(\tau)$ [$\text{fg}\cdot\text{s}^{-1}$]

D'après les tests menés sur des HUVEC soumises à un flux, nous avons déterminé la masse de PDGF-BB sécrétée par cellule endothéliale par seconde pour chaque valeurs du WSS testées : $\tau = 0 \text{ Pa}$, $\tau = 1 \text{ Pa}$ et $\tau = 3 \text{ Pa}$.

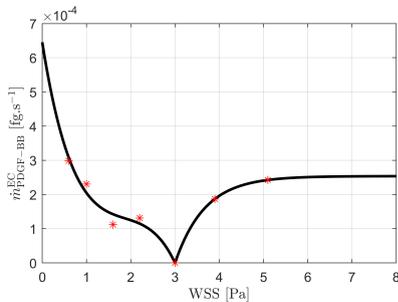


FIGURE 3.6 – Taux de production de PDGF-BB en fonction du WSS. Données expérimentales issues de Hsieh et al. (1991) et obtenues des tests des HUVEC sous flux.

$$\begin{aligned} \dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{EC}}(\tau) &= \alpha Q_{\text{PDGF-BB}}^1 (1 - \exp(-(\tau - \tau_{\text{phys}})/\kappa_{\text{PDGF-BB}}^1)) \\ &+ Q_{\text{PDGF-BB}}^2 (1 - \exp(-(\tau - \tau_{\text{phys}})\kappa_{\text{PDGF-BB}}^2)) \\ &+ q_{\text{PDGF-BB}}(\tau - \tau_{\text{phys}}) \end{aligned}$$

$$\tau_{\text{phys}} = 3 \text{ Pa}$$

si $0 \leq \tau \leq 3 \text{ Pa}$:

$$\alpha = -1, Q_{\text{PDGF-BB}}^1 = 5,44 \times 10^{-5} \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1},$$

$$\kappa_{\text{PDGF-BB}}^1 = 1 \text{ Pa}, Q_{\text{PDGF-BB}}^2 = 5,15 \times 10^{-4} \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1},$$

$$\kappa_{\text{PDGF-BB}}^2 = 1 \text{ Pa}, q_{\text{PDGF-BB}} = 2,94 \times 10^{-4} \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$$

si $3 \leq \tau \leq 8 \text{ Pa}$:

$$\alpha = 1, Q_{\text{PDGF-BB}}^1 = 2,54 \times 10^{-4} \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1},$$

$$\kappa_{\text{PDGF-BB}}^1 = 0,6746 \text{ Pa}, Q_{\text{PDGF-BB}}^2 = 0 \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1},$$

$$\kappa_{\text{PDGF-BB}}^2 = 1 \text{ Pa}, q_{\text{PDGF-BB}} = 0 \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$$

(3.2)

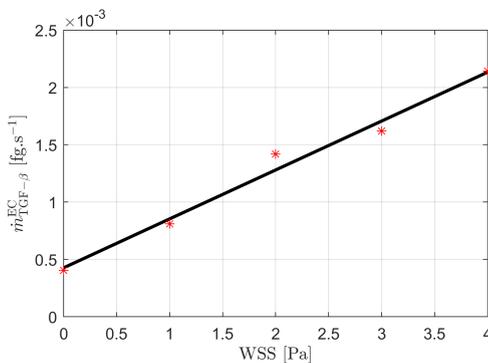
Afin d'établir la règle de taux de production de masse de PDGF-BB en fonction de plusieurs autres valeurs du WSS, des données expérimentales issues de Hsieh et al. (1991) ont été également utilisées. Ces données représentent l'évolution de l'expression de l'ARN messager du PDGF-BB en fonction du WSS. En utilisant les masses de PDGF-BB issues de nos tests expérimentaux, les valeurs issues de Hsieh et al. (1991) ont été recalibrées pour qu'elles puissent s'exprimer en [$\text{fg}\cdot\text{s}^{-1}$] (Eq 3.2).

De plus, Sjölund et al. (1986) ont montré que dans l'état basal ($\tau = 3$ Pa), les CE in-vivo ne sécrètent pas de PDGF-BB et que les concentrations mesurées à $\tau = 3$ Pa sont dues à l'environnement ex-vivo des cellules. Ainsi, la courbe a été recalée pour que la masse par seconde de PDGF-BB sécrétée à $\tau = 3$ Pa soit nulle.

Cette méthodologie a permis de tracer le taux de production de masse de PDGF-BB en fonction de sept valeurs du WSS (Figure 3.6). Les valeurs expérimentales ont été interpolées selon la loi exponentielle proposée dans l'équation 3.2 dont les paramètres ont été identifiés par la méthode des moindres carrés. Dans la figure 3.6, (*) correspondent aux données expérimentales et la ligne continue correspond à la loi établie.

Taux de production de masse de TGF- β pour une CE en fonction du WSS : $\dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\tau)$ [fg·s⁻¹]

Ohno et al. (1995) ont montré que les CE sécrètent moins de TGF- β quand le WSS diminue. À notre connaissance, aucun modèle existant de l'hyperplasie intimale n'a pris en compte la sécrétion du TGF- β modulé par le WSS (Boyle et al., 2010; Thorne et al., 2011; Corti et al., 2020). Or, dans notre modèle, nous postulons que la diminution du TGF- β peut avoir un effet sur la prolifération des CML. Par conséquent, nous avons établi une règle qui décrit le taux de production du TGF- β par les CE en fonction du WSS. Les paramètres de cette loi linéaire 3.3, ont été identifiés à partir des données expérimentales issues de Ohno et al. (1995) et Cucina et al. (1998).



$$\dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\tau) = Q_{\text{TGF-}\beta} + q_{\text{TGF-}\beta} \times \tau \quad (3.3)$$

$$Q_{\text{TGF-}\beta} = 4,26 \times 10^{-4} \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$q_{\text{TGF-}\beta} = 4,26 \times 10^{-4} \text{ fg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$$

FIGURE 3.7 – Taux de production de masse de TGF en fonction des valeurs du WSS. Données expérimentales issues de Ohno et al. (1995); Cucina et al. (1998).

Concentration molaire du NO sécrétées par les CE en fonction du WSS : $C_{\text{NO}}^{\text{CE}}(\tau, T)$ [nM]

Andrews et al. (2010) ont montré qu'une diminution du WSS engendre une diminution de la sécrétion du NO par les CE.

Le taux de production de concentration molaire de NO par les CE en fonction du WSS a été pris en compte dans d'autres modèles (Donadoni et al., 2017; Keshavarzian et al., 2018). Le NO, comme d'autres médiateurs sécrétés par les CE, se diffuse dans la *media*, et crée ainsi un champ de

concentration dans la paroi artérielle. Or, Andrews et al. (2010) ont montré que le NO se diffuse rapidement dans l'artère et que la concentration molaire atteint un équilibre après 120 secondes. Par conséquent, dans notre étude, la sécrétion du NO par les CE a été modélisée comme l'évolution de la concentration molaire du NO correspondant à l'état d'équilibre après une durée T d'une heure et en fonction des valeurs de WSS (Eq. 3.4).

En choisissant une évolution exponentielle de la concentration $C_{NO}^{EC}(\tau)$, les paramètres ont été identifiés (Eq. 3.4) à partir des données expérimentales issues de Andrews et al. (2010).

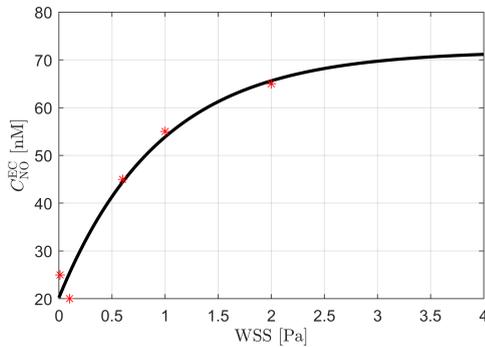


FIGURE 3.8 – Concentration molaire du NO sécrétée par les CE en fonction du WSS. Données expérimentales issues de Andrews et al. (2010).

$$C_{NO}^{EC}(\tau, T) = C_1(1 - \exp(-\tau/\kappa_{NO})) + C_2$$

$$C_1 = 51,7 \times T \text{ [nM]}, \kappa_{NO} = 0,95 \text{ Pa} \quad (3.4)$$

$$C_2 = 20.22 \times T \text{ [nM]}$$

$$T \text{ [h]}$$

Masse de MMP-2 sécrétée par une CML en fonction du WSS : $m_{MMP-2}^{CML}(\tau, T)$ [fg]

Un niveau basal de WSS inhibe l'activation de MMP-2 sécrété par les CML (Sakamoto et al., 2006). Par contre, quand les valeurs du WSS diminuent, la quantité de MMP-2 activée par les CML augmente. D'après les données expérimentales issues de Sakamoto et al. (2006); Garanich et al. (2005), nous avons modélisé l'activation de MMP-2 par les CML comme une sécrétion d'une masse de MMP-2 par les CML en fonction du WSS et pour une durée T . La règle proposée et les paramètres identifiés sont donnés dans l'équation (Eq. 3.5).

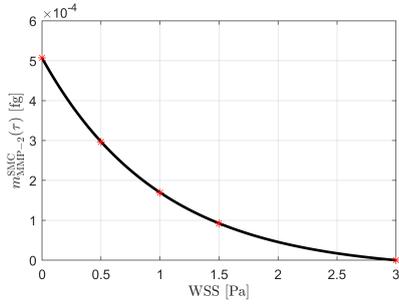


FIGURE 3.9 – Masse de MMP-2 sécrétée par les CML en fonction du WSS. Données expérimentales issues de Sakamoto et al. (2006); Garanich et al. (2005).

$$m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) = M_{\text{MMP-2}}^1 (\exp(-(\tau - \tau_{\text{phys}})/\kappa_{\text{MMP-2}}^1) - 1)$$

$$\tau_{\text{phys}} = 3 \text{ Pa}$$

$$M_{\text{MMP-2}}^1 = 2,656 \times 10^{-5} \times T \text{ [fg]}$$

$$\kappa_{\text{MMP-2}}^1 = 1 \text{ Pa}$$

$$T \text{ [h]}$$

(3.5)

Masse du PDGF-BB sécrétée par une CML en fonction des contraintes circonférentielles :

$$m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_{\theta}, T) \text{ [fg]}$$

Dans leur étude sur la croissance artérielle induite par l'hypertension, Keshavarzian et al. (2018) ont proposé une règle qui décrit une augmentation de la sécrétion de PDGF-BB quand les contraintes circonférentielles (σ_{θ}) dépassent une certaine valeur limite, considéré comme valeur homéostatique des contraintes. Cette valeur correspond à la contrainte maximale σ_{max} dans la paroi artérielle dans l'état basal. Nous avons modélisé la sécrétion du PDGF-BB par les CML en fonction des contraintes circonférentielles en utilisant la règle issue de Keshavarzian et al. (2018).

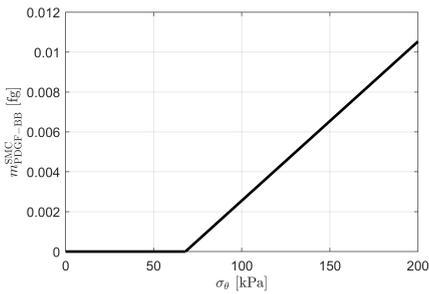


FIGURE 3.10 – Masse de PDGF-BB sécrétée par les CML en fonction de σ_{θ} (Keshavarzian et al., 2018).

Si $\sigma_{\theta} \leq \sigma_{\text{max}}$:

$$m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_{\theta}, T) = 0$$

Si $\sigma_{\theta} > \sigma_{\text{max}}$:

$$m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_{\theta}, T) = m_{\text{PDGF-BB}} \times \sigma_{\theta} - M_{\text{PDGF-BB}}$$

$$m_{\text{PDGF-BB}} = 7,98 \times 10^{-5} \times T \text{ [fg} \cdot \text{kPa}^{-1}\text{]},$$

$$M_{\text{PDGF-BB}} = \sigma_{\theta}^{\text{max}} \times m_{\text{PDGF-BB}} \times T \text{ [fg]}$$

$$T \text{ [h]}$$

(3.6)

La valeur $\sigma_{\theta}^{\text{max}}$ est définie comme la valeur maximale du champ de contraintes dans l'artère. Elle est calculée via un modèle mécanique et dépend donc de la loi de comportement mécanique de l'artère.

Masse de TGF- β sécrétée par une CML en fonction des valeurs des contraintes circonférentielles : $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]

D'après Keshavarzian et al. (2018), les CML sécrètent du TGF- β quand elles sont soumises à des contraintes circonférentielles plus élevées que les valeurs basales. La règle régissant ce phénomène a été issue du modèle de Keshavarzian et al. (2018) en calibrant les paramètres à la valeur limite maximale des contraintes prise dans notre modèle (Eq. 3.7).

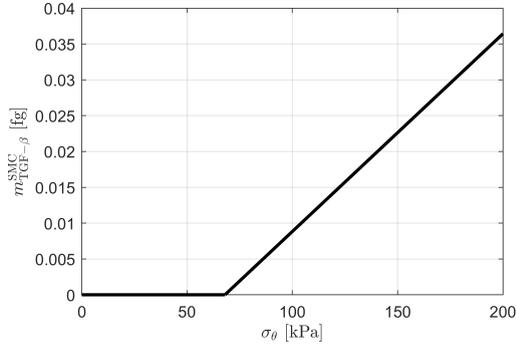


FIGURE 3.11 – Masse de TGF- β sécrétée par les CML en fonction de σ_θ Keshavarzian et al. (2018).

si $\sigma_\theta \leq \sigma_{\max}$:

$$m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = 0$$

si $\sigma_\theta > \sigma_{\max}$:

$$m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = m_{\text{TGF-}\beta} \times \sigma_\theta - M_{\text{TGF-}\beta} \quad (3.7)$$

$$m_{\text{TGF-}\beta} = 2,76 \times 10^{-4} \times T \text{ [fg} \cdot \text{kPa}^{-1}\text{]},$$

$$M_{\text{TGF-}\beta} = \sigma_\theta^{\max} \times m_{\text{TGF-}\beta} \times T \text{ [fg]}$$

$$T \text{ [h]}$$

Masse de MMP-9 sécrétée par une CML en fonction des valeurs des contraintes circonférentielles : $m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]

De même, les CML sécrètent du MMP-9 lorsque les contraintes circonférentielles augmentent. La règle régissant ce phénomène est issue du modèle de Keshavarzian et al. (2018) en calibrant les paramètres à la valeur limite maximale des contraintes prise dans notre modèle (Eq. 3.8).

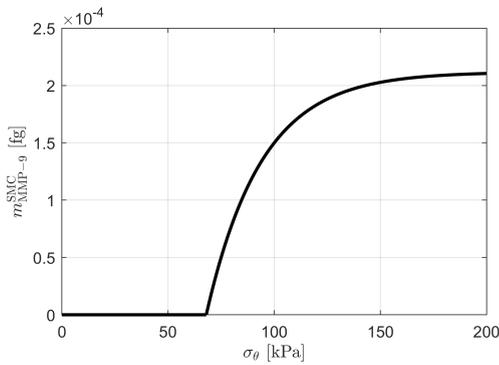


FIGURE 3.12 – Masse de MMP-9 sécrétée par les CML en fonction de σ_θ (Keshavarzian et al., 2018).

si $\sigma_\theta \leq \sigma_{\max}$:

$$m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = 0$$

si $\sigma_\theta > \sigma_{\max}$:

$$m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = M_{\text{MMP-9}}(1 - \exp(-((\sigma_\theta - \sigma_\theta^{\max})/\kappa_{\text{MMP-9}})))$$

$$M_{\text{MMP-9}} = 2,118 \times 10^{-4} \times T \text{ [fg]},$$

$$\kappa_{\text{MMP-9}} = 26 \text{ kPa}$$

$$T \text{ [h]}$$

(3.8)

Masse de MMP-2 sécrétée par une CML en fonction des valeurs des contraintes circonférentielles : $m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]

Nous avons modélisé la sécrétion du MMP-2 induite par une augmentation des contraintes circonférentielles en utilisant le modèle mathématique proposé par Keshavarzian et al. (2018) (Eq. 3.9 cas $\sigma_\theta > \sigma_{\text{max}}$). Peu d'informations existaient sur le cas où les contraintes diminuent. Or, Bayer et al. (1999) ont montré qu'une diminution des contraintes circonférentielles induit également l'activation du MMP-2 par les CML et engendre une atrophie dans la couche *media* caractérisée par une diminution de son épaisseur en raison de la dégradation du collagène et d'élastine dans la *media*. Nous avons donc pris en compte ce phénomène, qui à notre connaissance ne l'est pas dans les modèles existants. D'après l'équation 3.9, nous avons identifié les paramètres de la règle qui décrit la sécrétion de MMP-2 par les CML quand les contraintes circonférentielles diminuent, en considérant que l'évolution de la masse de MMP-2 suit la même tendance pour une diminution que pour une augmentation des contraintes. Dans ce cas, la masse de MMP-2 sécrétée par les CML en fonction des contraintes circonférentielles s'écrit :

$$m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = M_{\text{MMP-2}}^2 (1 - \exp(\alpha((\sigma_\theta - \sigma_\theta^{\text{phys}})/\kappa_{\text{MMP-2}}^2)))$$

si $\sigma_{\text{min}} \leq \sigma_\theta \leq \sigma_{\text{max}}$:

$$m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = 0$$

si $\sigma_\theta < \sigma_{\text{min}}$:

$$\alpha = 1, \sigma_\theta^{\text{phys}} = \sigma_{\text{min}} \text{ kPa}$$

$$M_{\text{MMP-2}}^2 = 7,347 \times 10^{-2} \times T \text{ [fg]},$$

$$\kappa_{\text{MMP-2}}^2 = 56,28 \text{ kPa}, T \text{ [heures]}$$

si $\sigma_\theta > \sigma_{\text{max}}$ kPa :

$$\alpha = -1, \sigma_\theta^{\text{phys}} = \sigma_{\text{max}} \text{ kPa}$$

$$M_{\text{MMP-2}}^2 = 7,347 \times 10^{-2} \times T \text{ [fg]},$$

$$\kappa_{\text{MMP-2}}^2 = 56,28 \text{ kPa}, T \text{ [h]}$$

(3.9)

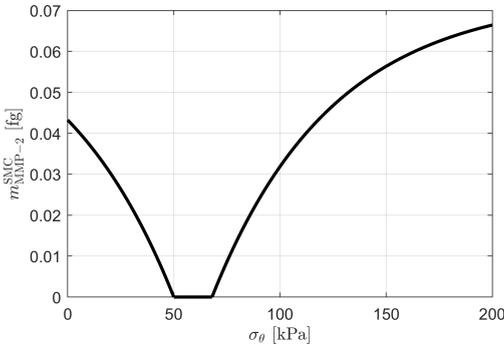


FIGURE 3.13 – Masse de MMP-2 sécrétée par les CML en fonction de σ_θ (Keshavarzian et al., 2018).

Le taux de de dégradation naturelle du MMP-2 est également pris en compte dans notre modèle et est égale à 1 % de dégradation par heure (Zahedmanesh et Lally, 2012).

La valeur σ_{min} est définie comme la valeur maximale du champ de contraintes dans l'artère. Elle est calculée via un modèle mécanique et dépend donc de la loi de comportement mécanique de l'artère.

3.3.3.3/ RÈGLES IMPLÉMENTÉES POUR LA DESCRIPTION DE LA DYNAMIQUE DES AGENTS

Ces règles décrivent les phénomènes cellulaires subis par les agents, c'est-à-dire la prolifération, l'apoptose et la migration des CML et la synthèse et la dégradation de la MEC. Elles sont basées sur des probabilités pour tenir compte de la stochasticité des phénomènes biologiques.

En effet, en raison de la complexité de certains phénomènes biologiques, il devient difficile de déterminer des lois déterministes qui décrivent les observations expérimentales. Ainsi, les lois stochastiques sont appropriées pour décrire l'ensemble des données observées expérimentalement (Reid, 1953).

Probabilité de prolifération des CML : $\mathcal{P}(T)$ [-]

Dans notre modèle, les agents CML sont dotés d'une probabilité de prolifération appliquée à chaque CML pour chaque itération k d'une durée T . Premièrement, nous avons considéré que les CML possèdent une probabilité de prolifération basale ($\mathcal{P}_{\text{basal}}(T)$) dont la valeur a été identifiée à partir des données expérimentales issues de (Chapman et al., 2013). Cette probabilité décrit l'évolution pendant une durée T du nombre de CML dans l'état basal quand les CML ne sont pas soumises à des sollicitations externes.

$$\mathcal{P}_{\text{basal}}(T) = 1,46 \times 10^{-4} \times T \quad (3.10)$$

Par ailleurs, la présence du PDGF-BB dans la *media* peut augmenter la probabilité de prolifération des CML. Ce phénomène a été pris en compte dans plusieurs modèles existants (Keshavarzian et al., 2018, 2019; Donadoni et al., 2017).

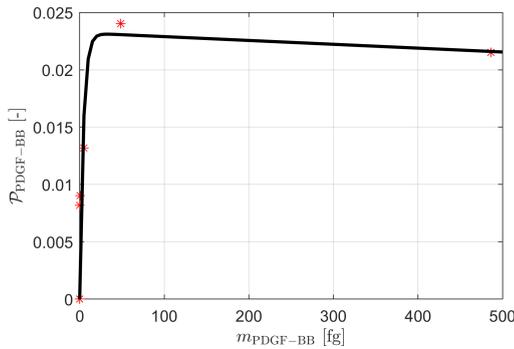


FIGURE 3.14 – Probabilité de prolifération d'une CML en fonction de la masse de PDGF-BB. Données expérimentales issues de Wolf et al. (2005).

$$\begin{aligned} \mathcal{P}_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) &= A_{\text{PDGF-BB}}^1 (1 - \exp(-m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T)/\omega_{\text{PDGF-BB}}^1)) \\ &+ \alpha A_{\text{PDGF-BB}}^2 \times m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) \\ A_{\text{PDGF-BB}}^1 &= 2,323 \times 10^{-2} \\ m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) &= m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) + m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{EC}}(\tau, T) \\ &+ C_f(\sigma_\theta, T) \times m_{\text{unit}} [\text{fg}], \\ \omega_{\text{PDGF-BB}}^1 &= 4,33 \text{ fg}, \alpha = -1, \\ A_{\text{PDGF-BB}}^2 &= 3,35 \times 10^{-6}, m_{\text{unit}} = 1 \text{ fg} \end{aligned}$$

(3.11)

Dans notre modèle, nous avons implémenté une règle qui décrit la prolifération des CML en fonction de la masse totale de PDGF-BB ($m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T)$) qui correspond à la masse de PDGF-BB

sécritée par la CML elle-même ($m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$) et celle diffusée par les CE jusqu'au voisinage des CML ($m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{EC}}(\tau, T)$). Cette dernière masse est déduite du modèle de diffusion. Les paramètres de l'équation ont été identifiés d'après les données expérimentales issues de Wolf et al. (2005), consistant à compter le nombre de CML en fonction du temps et pour différentes masses de PDGF-BB. Le facteur $C_f(\sigma_\theta, T)$ de l'équation 3.11 correspond à la modélisation du phénomène de l'atrophie de la *media* induit par la diminution des contraintes circonférentielles. Le calcul de ce facteur est détaillé ci-après.

De plus, nous avons modélisé la prolifération des CML en fonction de la masse de TGF- β . En effet, la diminution de TGF- β modifie le phénotype contractile des CML et induit leur prolifération (Cucina et al., 1998). À notre connaissance, la prolifération induite par la diminution de TGF- β n'est pas prise en compte dans les modèles de l'hyperplasie intimale existants. Nous avons simulé la probabilité ($\mathcal{P}_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T)$) de prolifération des CML induite par le TGF- β en se basant sur les données expérimentales issues de Cucina et al. (1998) (Eq. 3.12). Cette probabilité dépend de la masse totale de TGF- β autour de la CML qui est la somme de la masse de TGF- β sécrétée par la CML elle-même ($m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$) et celle diffusée par les CE jusqu'au voisinage de la CML et issue du modèle de la diffusion ($m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{EC}}(\tau, T)$).

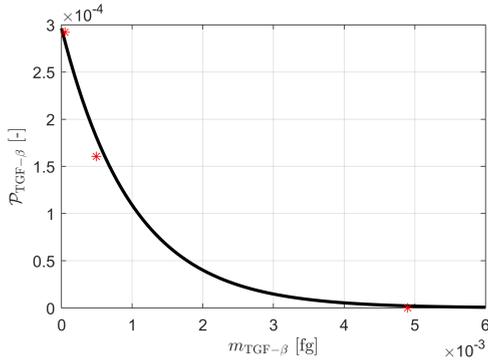


FIGURE 3.15 – Probabilité de prolifération d'une CML en fonction de la masse de TGF- β . Données expérimentales issues de Cucina et al. (1998).

$$\begin{aligned} \mathcal{P}_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T) &= A_{\text{TGF-}\beta} \exp(-m_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T)/\omega_{\text{TGF-}\beta}), \\ A_{\text{TGF-}\beta} &= 2,936 \times 10^{-4}, \\ m_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T) &= m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) + m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{EC}}(\tau, T) \text{ [fg]} \\ \omega_{\text{TGF-}\beta} &= 10^{-3} \text{ fg} \end{aligned}$$

(3.12)

Enfin, la probabilité totale de prolifération des CML était égale à la probabilité basale ($\mathcal{P}_{\text{basal}}$), celle induite par le PDGF-BB ($\mathcal{P}_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T)$), et celle induite par le TGF- β ($\mathcal{P}_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T)$) :

$$\mathcal{P}(\tau, \sigma_\theta, T) = \mathcal{P}_{\text{basal}}(T) + \mathcal{P}_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) + \mathcal{P}_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T) \quad (3.13)$$

Diminution de la prolifération des CML suite à une diminution des contraintes circonférentielles (σ_θ) : $C_f(\sigma_\theta, T)$ [-]

Bayer et al. (1999) ont montré que la diminution des contraintes circonférentielles induit une atrophie dans la *media*. Cette atrophie est caractérisée par une diminution de l'épaisseur de la *media* due à la dégradation du collagène et de l'élastine, ainsi qu'à l'apoptose excessive des CML.

Ce phénomène a été pris en compte dans le modèle de Keshavarzian et al. (2018) où une valeur négative de PDGF-BB a été associée à la diminution des contraintes et qui a induit une diminution de la prolifération des CML. Dans notre modèle, nous avons caractérisé ce phénomène par un facteur attribué aux CML qui réduit l'effet prolifératif du PDGF-BB diffusé par les CE sur les CML (Eq. 3.14). Ce facteur est appliqué lorsque les valeurs des contraintes diminuent en dessous de la valeur limite minimale du champ des contraintes basal (σ_{\min}). Par manque des données expérimentales, les paramètres de la loi mathématique correspondante ont été identifiés en supposant que celle-ci suit la même tendance que la loi évoquée dans l'équation 3.6.

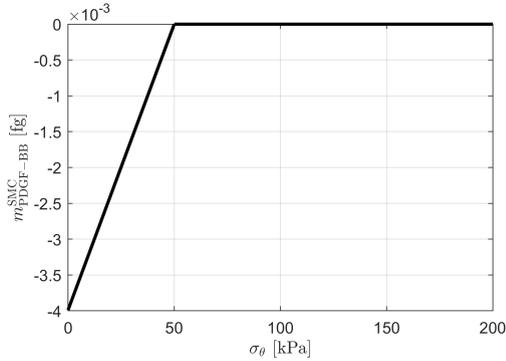


FIGURE 3.16 – Le facteur $C_f(\sigma_\theta, T)$ correspondant à chaque valeur de σ_θ pour chaque CML (Keshavarzian et al., 2018).

si $\sigma_\theta \geq \sigma_{\min}$ kPa :

$$C_f(\sigma_\theta, T) = 0$$

si $\sigma_\theta < \sigma_{\min}$ kPa :

$$C_f(\sigma_\theta, T) = \beta_{\text{PDGF-BB}}^1 \times \sigma_\theta + \beta_{\text{PDGF-BB}}^2 \quad (3.14)$$

$$\beta_{\text{PDGF-BB}}^1 = 7,98 \times 10^{-5} \times T \text{ [kPa}^{-1}\text{]},$$

$$\beta_{\text{PDGF-BB}}^2 = -\sigma_\theta \times \beta_{\text{PDGF-BB}}^1 \times T \text{ [-]}$$

T [heures]

Probabilité d'apoptose des CML : \mathcal{A} [-]

Afin de maintenir un état d'équilibre dans l'état non vibré, nous avons supposé que les CML possèdent une probabilité d'apoptose basale ($\mathcal{A}_{\text{basal}}(T)$) égale à la probabilité de prolifération basale :

$$\mathcal{A}_{\text{basal}}(T) = 1,46 \times 10^{-4} \times T \quad (3.15)$$

Cette probabilité est assurée par la présence de la concentration molaire basale du NO sécrétée par les CE. Quand la concentration molaire du NO est réduite, la probabilité d'apoptose des CML diminue. La probabilité d'apoptose des CML (\mathcal{A}_{NO}) est alors la somme de la probabilité basale ($\mathcal{A}_{\text{basal}}$) et la probabilité modulée par la concentration molaire du NO ($\mathcal{A}_{\text{NO}}(\tau, T)$) :

$$\mathcal{A}(\tau, T) = \mathcal{A}_{\text{basal}}(T) + \mathcal{A}_{\text{NO}}(\tau, T) \quad (3.16)$$

L'équation 3.17 montre l'évolution de la probabilité d'apoptose en fonction de la concentration molaire du NO. Les paramètres ont été identifiés à partir des données expérimentales issues de Krick et al.

(2002).

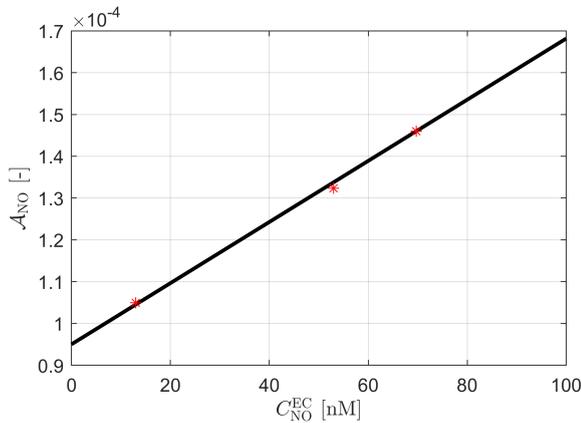


FIGURE 3.17 – Probabilité d'apoptose d'une CML en fonction de la concentration molaire du NO. Données expérimentales issues de Krick et al. (2002).

$$\mathcal{A}_{NO}(\tau, T) = \gamma_{NO} \times (C_{NO}^{CE}(\tau) - {}^{phys}C_{NO}^{EC})$$

$$\gamma_{NO} = 7,317 \times 10^{-7} \text{ nM}^{-1} \quad (3.17)$$

$${}^{phys}C_{NO}^{CE} = 69,7 \text{ nM}$$

Probabilité de migration des CML : $\mathcal{M}(\tau, T)$ [-]

Une probabilité de migration a été attribuée aux CML en fonction de la masse de PDGF-BB sécrétée par les CE et diffusée dans la *media*. En effet, la migration des CML est activée uniquement par le champ de masse de PDGF-BB créé après par sa diffusion dans la *media* (Dardik et al., 2005). La masse de PDGF-BB sécrétée par les CML n'intervient pas ici.

Nous avons fait l'hypothèse qu'en absence de PDGF-BB, la probabilité de migration était nulle et que la migration des CML constitue l'étape préliminaire de l'hyperplasie intinale puisque la couche *intima* d'une artère saine contient uniquement des CE. La présence des CML dans l'*intima* est donc la conséquence de leur migration de la *media*.

D'après les données expérimentales issues de Bornfeldt et al. (1994) nous avons identifié la règle d'évolution de la probabilité de migration des CML en fonction de la masse de PDGF-BB sécrétée par les CE et diffusée jusqu'au voisinage des CML ($m_{PDGF-BB}^{CE}(\tau, T)$) (Eq. 3.18).

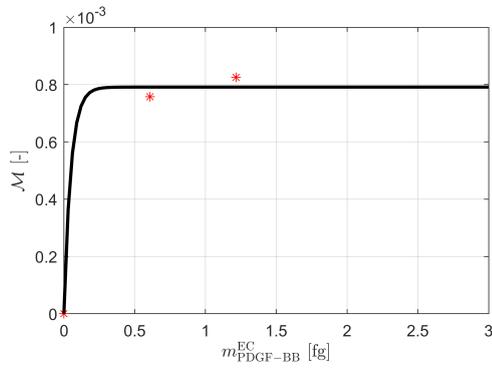


FIGURE 3.18 – Probabilité de migration d'une CML en fonction de la masse de PDGF-BB. Données expérimentales issues de Bornfeldt et al. (1994).

$$\mathcal{M}(\tau, T) = A_{\text{PDGF-BB}}(1 - \exp(-m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{EC}}(\tau, T)/\omega_{\text{PDGF-BB}}))$$

$$A_{\text{PDGF-BB}} = 7,913 \times 10^{-4},$$

$$m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau, T) [\text{fg}]$$

$$\omega_{\text{PDGF-BB}} = 4,9 \times 10^{-2} \text{ fg}$$

(3.18)

Probabilité de sécrétion de collagène par les CML : $\mathcal{S}^{\text{C}}(\sigma_{\theta}, T) [-]$

Les CML sont responsables de la synthèse du collagène en sécrétant continuellement un taux de collagène constant dans la *media* (Zahedmanesh et Lally, 2012). Dans notre modèle, la sécrétion de collagène par les CML a été exprimée par une probabilité de synthèse d'un agent de collagène pour chaque CML.

Pour calculer cette probabilité, la première étape consiste à déterminer la masse de collagène contenue initialement dans chacun des $N_{\text{MEC}}^{\text{C}}$ agent de la MEC. D'après Zahedmanesh et Lally (2012), chaque CML contenue dans l'artère saine a créé, depuis sa naissance, une masse de collagène $m_{\text{c}}^{\text{CML}}$ telle que :

$$m_{\text{c}}^{\text{CML}} = 3,1 \times 10^5 \text{ fg} \cdot \text{cellule}^{-1} \quad (3.19)$$

D'après l'équation 3.19, la masse totale $m_{\text{c}}^{\text{total}}$ de collagène présente dans la section de l'artère à l'état initial pour N_{CML} CML est :

$$m_{\text{c}}^{\text{total}} = m_{\text{c}}^{\text{CML}} \times N_{\text{CML}} = 0,54 \times 10^9 \text{ fg} \quad (3.20)$$

La masse totale a été ensuite distribuée uniformément sur les agents de collagène présents dans la *media* dans l'état initial. Par conséquent, chaque agent de collagène a été doté d'une masse égale à :

$$m_{\text{c}} = m_{\text{c}}^{\text{total}}/N_{\text{MEC}}^{\text{C}} = 0,86 \times 10^6 \text{ fg} \quad (3.21)$$

D'après Zahedmanesh et Lally (2012), le taux de production de masse de collagène \dot{m}_{c} sécrétée continuellement par une CML dans l'état basale est donnée par :

$$\dot{m}_{\text{c}} = 8,99 \text{ fg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cellule}^{-1} \quad (3.22)$$

Afin de calculer la probabilité d'une CML à synthétiser un agent de collagène, nous avons calculé la durée en nombre d'heures ($T_0 = \frac{m_c}{\dot{m}_c}$) pour qu'une CML crée la masse de collagène présente dans un agent de collagène à l'état initial. La probabilité de synthèse d'un agent de collagène pendant une heure (la durée d'une itération k du SMA) est alors l'inverse de cette durée. La probabilité basale de synthèse de collagène dans la *media* (${}^m S_{\text{basal}}^c(T)$) pendant une durée T est alors égale à :

$${}^m S_{\text{basal}}^c(T) = 1,04 \times 10^{-5} \times T \quad (3.23)$$

De plus, le TGF- β sécrété par les CML module la synthèse du collagène par les CML. Nous avons ajouté une probabilité de synthèse de collagène modulée par la masse de TGF- β . Les paramètres ont été identifiés à partir de l'équation utilisée dans Keshavarzian et al. (2018) qui donne la masse de collagène synthétisée par une CML en fonction de la masse de TGF- β pendant une heure. Cette masse de collagène synthétisée par une CML pendant une durée T en fonction de la masse de TGF- β a été traduite en une probabilité de synthèse d'un agent de collagène en suivant la même méthodologie que celle expliquée précédemment. Ainsi, la probabilité totale de synthèse de collagène par une CML pendant une heure est la somme de la probabilité basale ${}^m S_{\text{basal}}^c(T)$ et celle modulée par la masse de TGF- β ($S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T)$) :

$${}^m S^c(\sigma_\theta, T) = {}^m S_{\text{basal}}^c(T) + S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T) \quad (3.24)$$

avec

$$S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{TGF-}\beta} \times m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) \quad (3.25)$$

où $\gamma_{\text{TGF-}\beta} = 2,27 \times 10^{-5} \text{ fg}^{-1}$ et $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}$ en [fg].

D'autre part, Okada et al. (1987) ont montré que les CML possédant un phénotype sécrétoire synthétisent deux fois plus du collagène que les CML de phénotype contractile. Nous avons fait l'hypothèse que les CML qui ont migré vers l'*intima* perdent leur phénotype contractile et exhibent un phénotype sécrétoire. Dans les modèles existants de l'hyperplasie intimale, l'épaississement dû à la synthèse du collagène dans l'*intima* est souvent négligé, ce qui peut sous-estimer la sténose artérielle résultante. Ainsi, dans notre modèle, les agents de CML dans l'*intima* sont dotés d'une probabilité de synthèse de collagène dans l'*intima* plus élevée que celle dans la *media*. Cette probabilité ${}^i S_{\text{basal}}^c(T)$ est alors donnée par :

$${}^i S_{\text{basal}}^c(T) = 2 \times {}^m S_{\text{basal}}^c(T) = 2,08 \times 10^{-5} \times T \quad (3.26)$$

La synthèse de collagène dans l'*intima* est également modulée par le TGF- β sécrété par les CML suivant l'équation 3.25. La probabilité totale de synthèse du collagène dans l'*intima* (${}^i S(T, \sigma_\theta)$) est alors définie par :

$${}^i S(T, \sigma_\theta) = {}^i S_{\text{basal}}^c(T) + S_{\text{TGF-}\beta}(T, \sigma_\theta) \quad (3.27)$$

Probabilité de dégradation du collagène : $\mathcal{D}^c(\tau, \sigma_\theta, T)$ [-]

Dans l'état basal, les CML dans la *media* sécrètent continuellement des MMP-1 qui sont des enzymes comme les MMP-2, responsables de la dégradation du collagène (Keshavarzian et al., 2018). La synthèse basale du collagène dans l'état basal est donc équilibré par une dégradation basale qui assure la maintien d'une quantité de collagène constante. Nous avons considéré que les probabilités basales de dégradation (${}^m\mathcal{D}_{\text{basal}}^c(T)$) et de synthèse (${}^m\mathcal{S}_{\text{basal}}^c(T)$) de collagène dans la *media* sont alors égales.

$${}^m\mathcal{D}_{\text{basal}}^c(T) = {}^m\mathcal{S}_{\text{basal}}^c(T) = 1,04 \times 10^{-5}. \quad (3.28)$$

De plus, le MMP-2 sécrété par les CML contribue à la dégradation du collagène dans la *media*. Ce phénomène est modélisé par une probabilité de dégradation en fonction de la masse de MMP-2. D'après la masse de collagène dégradée par une masse de MMP-2, nous avons calculé la probabilité de dégradation d'un agent de collagène par une CML en fonction de la masse de MMP-2. La formulation mathématique a été établie à partir de l'équation issue de Zahedmanesh et Lally (2012) et qui décrit la masse de collagène dégradée par une unité de masse de MMP-2. Finalement, la probabilité de dégradation du collagène était la somme de la probabilité basale (${}^m\mathcal{D}_{\text{basal}}^c(T)$) et la probabilité modulée par la masse de MMP-2 (${}^m\mathcal{D}_{\text{MMP-2}}^c(\tau, \sigma_\theta, T)$) :

$${}^m\mathcal{D}^c(\tau, \sigma_\theta, T) = {}^m\mathcal{D}_{\text{basal}}^c(T) + {}^m\mathcal{D}_{\text{MMP-2}}^c(\tau, \sigma_\theta, T) \quad (3.29)$$

$${}^m\mathcal{D}_{\text{MMP-2}}^c(\tau, \sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{MMP-2}}^1 \times m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T) \quad (3.30)$$

où $\gamma_{\text{MMP-2}}^1 = 3,5 \times 10^{-4} \text{ fg}^{-1}$ et $m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T) = m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) + m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ en [fg].

Probabilité de dégradation de l'élastine : $\mathcal{D}^e(\tau, \sigma_\theta, T)$ [-]

La dégradation basale de l'élastine n'a pas été prise en compte dans notre modèle, en raison de sa longue demi-vie (Humphrey et Na, 2002a). Ainsi, la dégradation de l'élastine dans la *media* a été activée uniquement en présence du MMP-2 et du MMP-9 sécrétés par les CML (Zahedmanesh et Lally, 2012). Les règles régissant les probabilités de dégradation de l'élastine en fonction des masses de MMP-2 et MMP-9 ($\mathcal{D}_{\text{MMP-2}}^e$ et $\mathcal{D}_{\text{MMP-9}}^e$) ont été identifiées à partir des équations issues de Zahedmanesh et Lally (2012) qui donnent la masse de l'élastine dégradée par une unité de masse de MMP-2 et de MMP-9 en suivant la même méthodologie décrite précédemment. La probabilité totale de la dégradation de l'élastine est ainsi donnée par :

$$\mathcal{D}^e(\tau, \sigma_\theta, T) = \mathcal{D}_{\text{MMP-2}}^e(\tau, \sigma_\theta, T) + \mathcal{D}_{\text{MMP-9}}^e(\sigma_\theta, T) \quad (3.31)$$

$$\mathcal{D}_{\text{MMP-2}}^e(\tau, \sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{MMP-2}}^2 \times m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T) \quad (3.32)$$

$$\mathcal{D}_{\text{MMP-9}}^e(\sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{MMP-9}} \times m_{\text{MMP-9}}(\sigma_\theta, T) \quad (3.33)$$

avec $\gamma_{\text{MMP-2}}^2 = 3,14 \times 10^{-6} \text{ fg}^{-1}$, $\gamma_{\text{MMP-9}} = 1,036 \times 10^{-6} \text{ fg}^{-1}$, $m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T) = m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) + m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ en [fg] et $m_{\text{MMP-9}}(\sigma_\theta, T) = m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ en [fg].

3.3.4/ DIFFUSION DU PDGF-BB ET DU TGF- β SÉCRÉTÉS PAR LES CE

Dans notre SMA, les CE peuvent se déplacer quand elles sont mises en mouvement par les agents CML et les agents de la MEC. Les CE possèdent également des probabilité de prolifération et d'apoptose basales et sont susceptibles d'être détériorées suite à des sollicitations mécaniques. Néanmoins, nous n'avons pas pris en compte ces phénomènes dans notre modèle et nous avons considéré que le nombre des CE reste constant durant le temps et que l'endothélium reste intact.

Les CE sont capables de sécréter des médiateurs de l'hyperplasie intimale comme le PDGF-BB, le TGF- β et le NO en fonction des valeurs du WSS. Ces médiateurs sont ensuite diffusés dans la paroi artérielle. Ils agissent donc d'une manière paracrine et peuvent activer des phénomènes cellulaires dans la *media* comme la prolifération et la migration des CML.

Notons que dans notre modèle, la sécrétion des médiateurs par les CE n'aurait pas d'effet sur les CML si leur diffusion dans la paroi artérielle n'était pas prise en compte. Par conséquent, nous avons effectué un couplage du SMA avec un modèle de diffusion, appliqué à chaque itération k (Figure 3.3), qui simule la diffusion des médiateurs par les CE durant la durée T de chaque itération k .

Nous avons modélisé la diffusion des deux facteurs de croissance, PDGF-BB et du TGF- β , sécrétés par les CE. Nous n'avons pas pris en compte la diffusion du NO en raison de sa rapidité à atteindre un état d'équilibre (section 3.3.3.2).

Nous considérons que chaque CE correspond à une source ponctuelle continue qui diffuse un taux de masse constant durant le temps ($\dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}$ et $\dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}$ donnés par les équations 3.2 et 3.3). Dans le cadre de la diffusion radiale, la distribution de la masse de ces facteurs de croissance dans la paroi de l'artère correspondait à la somme des masses diffusées par chaque CE.

L'équation de diffusion (deuxième loi de diffusion de Fick) est résolue pour chaque facteur de croissance comme suit :

$$\frac{\partial m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = D_{\text{PDGF-BB}} \nabla^2 m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t) + f_{\text{PDGF-BB}}(\mathbf{x}, t) \quad (3.34)$$

$$\frac{\partial m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = D_{\text{TGF-}\beta} \nabla^2 m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t) + f_{\text{TGF-}\beta}(\mathbf{x}, t) \quad (3.35)$$

avec $m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t)$ et $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t)$ la masse de PDGF-BB et TGF- β respectivement à $\mathbf{x} = (x, y)$ dans l'artère et au temps $t \in [0, T]$, T représente la durée de chaque itération k dans le SMA, ∇^2 représente le Laplacien par rapport à \mathbf{x} , $D_{\text{PDGF-BB}}$ et $D_{\text{TGF-}\beta}$ les coefficients de diffusion de PDGF-BB et TGF- β respectivement, et $f_{\text{PDGF-BB}}(\mathbf{x}, t)$ et $f_{\text{TGF-}\beta}(\mathbf{x}, t)$ correspondent aux termes sources. Ces termes sources sont définis à partir des taux de production de masse de PDGF-BB et du TGF- β , qui sont indépendants du temps dans notre modèle ($\dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau)$ et $\dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\tau)$). Les positions des CE $\xi_{i, i=1, \dots, N_{\text{CE}}}$ de N_{CE} sources et les taux de masse sécrétés sont ensuite utilisés pour définir les termes sources de l'équation de diffusion comme suit :

$$f_{\text{PDGF-BB}}(\mathbf{x}) = \dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau) \sum_{i=1}^{N_{\text{CE}}} \delta(\mathbf{x} - \xi_i) \quad (3.36)$$

$$f_{\text{TGF-}\beta}(\mathbf{x}) = \dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\tau) \sum_{i=1}^{N_{\text{CE}}} \delta(\mathbf{x} - \xi_i) \quad (3.37)$$

où $\delta(\mathbf{x} - \xi_i)$ correspond à la fonction de distribution de Dirac en 2D.

Le maillage utilisé dans la discrétisation de l'équation de diffusion correspond à celui de la grille spatiale du SMA. Le maillage est récupéré du SMA à chaque itération k et contient les positions des CE et leurs taux de production de masse en fonction de la valeur du WSS appliqué dans le SMA. L'équation de diffusion est donc résolue à chaque itération k du SMA pour $0 \leq t \leq T$. Ensuite, à $t = T$, la distribution finale des masses de PDGF-BB et TGF- β sont introduites dans le SMA. Dans notre modèle, les *patches* possèdent une variable décrivant la masse des facteurs qu'ils contiennent. Par conséquent, le nouveau champ des masses des facteurs de croissance est attribué aux mailles à chaque itération et correspond aux nouvelles valeurs de masse initiales. Ainsi, à chaque itération $k = 1, \dots, K$, les conditions initiales introduites à $t = 0$ dans le modèle de diffusion (${}^k m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0)$ et ${}^k m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0)$) correspondent à la distribution de la masse finale ($t = T$) obtenue par le modèle de diffusion à l'itération précédente (${}^{k-1} m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, T)$ et ${}^{k-1} m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, T)$) :

$${}^k m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0) = {}^{k-1} m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, T) \quad k = 1, \dots, K \quad \forall \mathbf{x} \quad (3.38)$$

$${}^k m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0) = {}^{k-1} m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, T) \quad k = 1, \dots, K \quad \forall \mathbf{x} \quad (3.39)$$

Le terme source était également mis à jour par les nouvelles coordonnées des CE (ξ_i) qui ont été modifiées suite à la simulation des mouvements des agents au sein du SMA.

Par ailleurs, à $k = 0$, première itération du SMA, et $t = 0$, le temps initial de la diffusion, les conditions initiales du PDGF-BB et TGF- β correspondent à :

$${}^0 m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0) = 0 \quad (3.40)$$

$${}^0 m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0) = {}_{\text{phys}} m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}) \quad (3.41)$$

avec ${}^0 m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, 0)$ représente la distribution de la masse de PDGF-BB à $k = 0$ et ${}_{\text{phys}} m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x})$ correspond à la distribution de la masse de TGF- β dans l'état basal obtenue d'un calcul préliminaire de la diffusion de TGF- β .

En outre, nous avons considéré que les facteurs de croissance qui se diffusent dans la lumière de l'artère ($\|\mathbf{x}\| \leq r_1$, $\|\mathbf{x}\|$ est la norme euclidienne de \mathbf{x}) sont immédiatement évacués par le sang. Afin de modéliser ce phénomène, nous avons appliqué la condition $m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t) = 0$ et $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\mathbf{x}, t) = 0$ sur $\|\mathbf{x}\| \leq r_1$.

Par manque de données expérimentales sur la diffusion des facteurs de croissance in-vivo, deux cas de conditions limites ont été testés —milieu fermé au niveau du rayon externe de la *media* (considéré comme le cas de référence dans nos simulations) et milieu infini— dans le but d'étudier leur influence sur l'évolution du système.

3.3.5/ ALGORITHMES NUMÉRIQUES QUI DÉCRIVENT LA DYNAMIQUE DES CML ET DE LA MEC

Les phénomènes subits par les agents au sein du SMA sont souvent accompagnés par des mouvements d'agents dans la grille spatiale. Par exemple, durant la migration, une CML se déplace de la *media* vers l'*intima* par des pas discrets. Le déplacement des agents au sein de notre SMA est contraint par la forme du maillage utilisé. Ainsi, nous avons développé des algorithmes qui décrivent le mouvement subi par les agents lors de leur interaction au sein du SMA. Ces algorithmes permettent également de conserver la symétrie cylindrique de l'artère dans le cas d'une croissance uniforme et éviter les anisotropies indésirables liées à la forme du maillage (section 2.6.3.1). Les phénomènes biologiques appliqués aux CML dans le modèle sont la prolifération, l'apoptose, la migration ainsi que la dégradation et la sécrétion des fibres de collagène. Les algorithmes développés décrivent le mouvement des agents au cours de l'évolution du système.

Premièrement, nous définissons le voisinage de Moore d'un agent au sein du SMA. Ce voisinage correspond aux huit mailles (*patches*) voisines entourant l'agent, positionné au centre (figure 3.19).

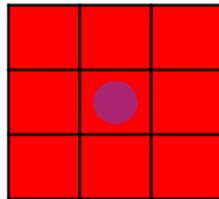


FIGURE 3.19 – Schéma illustrant les huit voisins d'une CML constituant le voisinage de Moore.

La prolifération et l'apoptose des CML sont basées sur des probabilités (\mathcal{P} et \mathcal{A} respectivement) et sont exécutées consécutivement. En effet, une évaluation a été effectuée à chaque itération pour déterminer quel événement une CML doit subir. À chaque itération k , un nombre $0 \leq p \leq 1$ est généré suivant une loi uniforme.

Si $p \leq \mathcal{P}$ alors la CML (cellule mère) subit une prolifération et crée un nouvel agent de type CML (cellule fille). La cellule fille est placée dans l'un des *patches* vides, choisi aléatoirement, au voisinage de Moore de la cellule mère. Si tous les *patches* voisins sont occupés, un algorithme a été développé pour créer un *patch* vide voisin vers lequel la cellule fille puisse se déplacer (Algorithme 1 et figure 3.20).

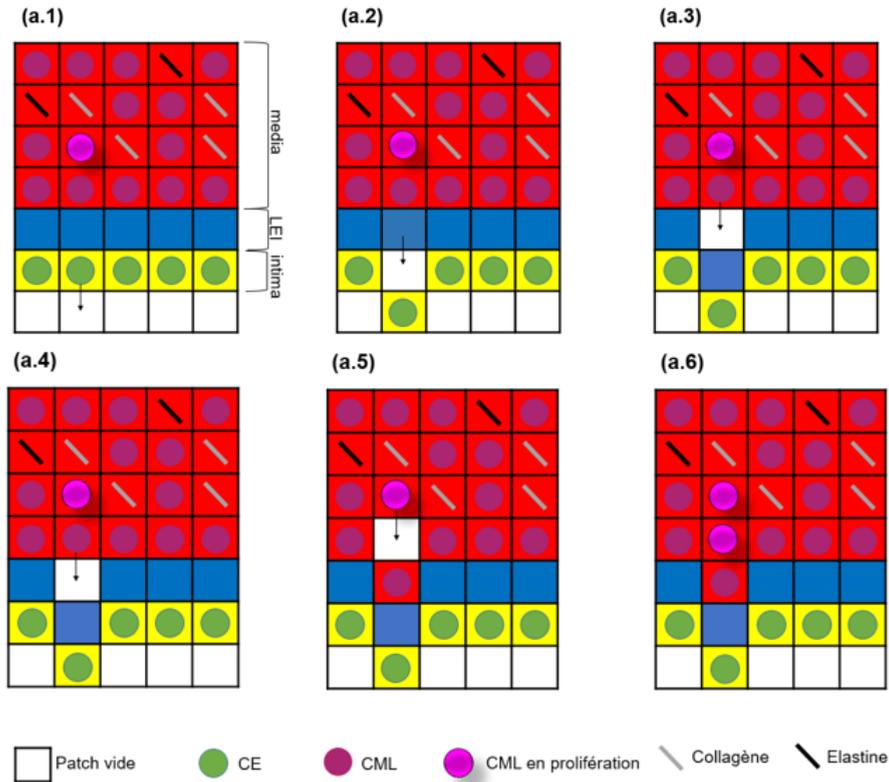


FIGURE 3.20 – Schéma illustrant le mouvement des CML dans la *media* lors de la prolifération.

Algorithm 1 Pseudocode de l'algorithme suivi par une CML lors de la prolifération

Require: $p \leq \mathcal{P}$

- 1: $neighbor_empty_patches \leftarrow$ l'ensemble des places vides au voisinage de Moore de la CML en prolifération
 - 2: **if** $neighbor_empty_patches \neq \emptyset$ **then**
 - 3: Créer une CML-fille
 - 4: Déplacer la CML-fille vers un patch des $neighbor_empty_patches$ ► Le patch est choisi aléatoirement
 - 5: **else if** $neighbor_empty_patches = \emptyset$ **then**
 - 6: **while** $neighbor_empty_patches = \emptyset$ **do**
 - 7: $closest_empty_patch \leftarrow$ le patch vide le plus proche de la CML en prolifération
 - 8: $closest_non_empty_patch \leftarrow$ le patch voisin de $closest_empty_patch$ le plus proche de la CML en prolifération
 - 9: Déplacer $closest_non_empty_patch$ vers le $closest_empty_patch$
 - 10: **end while**
 - 11: Créer une CML-fille
 - 12: Déplacer la CML-fille vers le patch vide des $neighbor_empty_patches$.
 - 13: **end if**
-

L'évaluation de l'apoptose est effectuée avec le même tirage p que celui de la prolifération, et pour $pp \geq (1 - \mathcal{A})$ comme condition de déclenchement de l'apoptose, afin d'éviter qu'une cellule subisse

à la fois une prolifération et une apoptose durant une même itération.

Ainsi, si $p \geq (1 - \mathcal{A})$, la CML subit une apoptose et sera éliminée du système. Un algorithme est alors appliqué afin de remplacer le *patch* vide de la CML apoptotique (Algorithme 2 et figure 3.20). Notons que cette évaluation n'est valable que lorsque les conditions $\mathcal{P} < (1 - \mathcal{A})$ et $\mathcal{P}, \mathcal{A} \ll 1$ soient vérifiées, ce qui est le cas dans notre modèle.

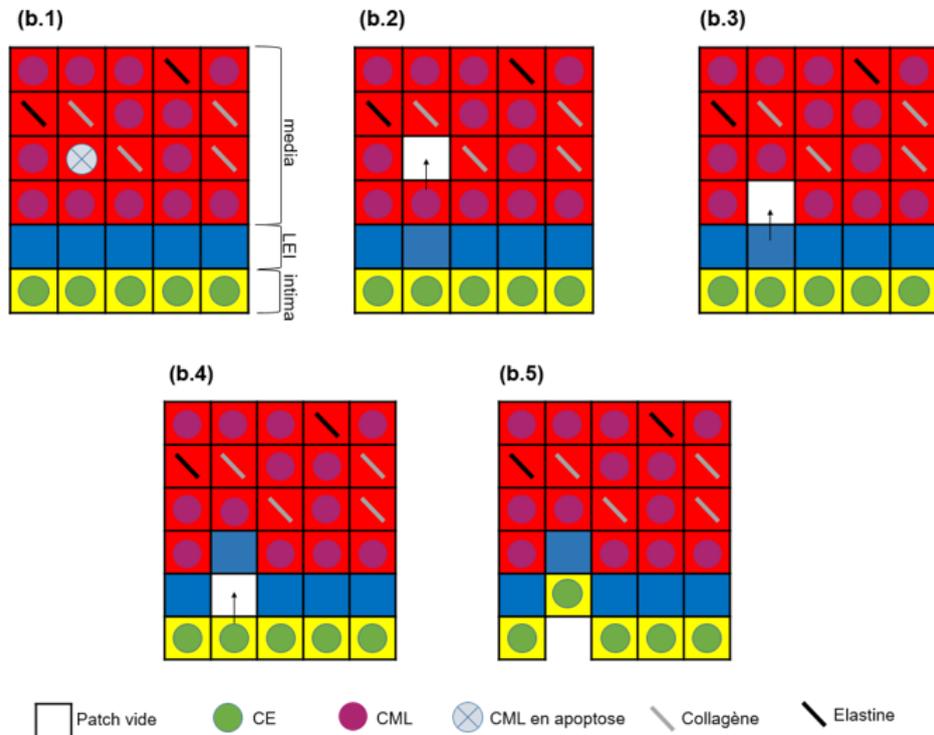


FIGURE 3.21 – Schéma illustrant le mouvement des CML dans la *media* lors de la prolifération.

Algorithm 2 Pseudocode de l'algorithme suivi par une CML lors de l'apoptose

Require: $p \geq (1 - \mathcal{A})$

- 1: Éliminer la CML apoptotique du SMA et créer un *patch* vide à sa place
 - 2: *closest-non-empty-patch-on-boundary* \leftarrow le *patch* non vide le plus proche de la CML apoptotique et situé sur les limites de l'artère.
 - 3: *empty-patch* \leftarrow le *patch* vide de la CML éliminée
 - 4: **while** le *patch* de *closest-non-empty-patch-on-boundary* \neq vide **do**
 - 5: *closest-neighbor-to-boundary* \leftarrow l'agent voisin de *empty-patch* le plus proche de *closest-non-empty-patch-on-boundary*
 - 6: Déplacer *closest-neighbor-to-boundary* vers *empty-patch*
 - 7: *empty-patch* \leftarrow nouveau *patch* vide libéré par le déplacement de *closest-neighbor-to-boundary*
 - 8: **end while**
-

La synthèse et la dégradation des fibres de collagène, et la dégradation des fibres d'élastine par les CML suivent les mêmes algorithmes que ceux de la prolifération et de l'apoptose. Un nombre

$0 \leq p \leq 1$ est généré et comparé avec les probabilités d'une CML à synthétiser ou dégrader des agents de la MEC. Si $p \leq {}^m\mathcal{S}^c$, une CML crée un nouvel agent de type MEC (collagène) suivant l'algorithme 1. En revanche, si $p \geq (1 - {}^m\mathcal{D}^c)$, l'agent de collagène le plus proche de la CML est éliminé de la *media* suivant l'algorithme 2. D'autre part, une nouvelle évaluation est effectuée pour la dégradation de l'élastine. Si $p \geq (1 - {}^m\mathcal{D}^e)$ l'agent d'élastine le plus proche de la CML est éliminé suivant l'algorithme 2. Dans l'*intima*, il n'y a pas de dégradation de la MEC, seule la synthèse de collagène par les CML présentes dans l'*intima* (${}^i\mathcal{S}^c$) est prise en compte suivant l'algorithme 1.

Une autre évaluation est effectuée en générant un nombre $0 \leq p \leq 1$ aléatoire pour évaluer la probabilité de migration d'une CML. Si $p \leq \mathcal{M}$, la migration de la CML est activée. Lorsqu'une CML subit une migration, elle se déplace suivant les *patches* vides dans la direction de l'*intima*. Si aucun *patch* vide voisin existe, la cellule en migration pousse l'un des agents se trouvant sur les *patches* ayant des distances plus proches de l'*intima*, vers le *patch* vide le plus proche. La CML peut alors se déplacer vers le *patch* devenu vide (Figure 3.22 et Algorithme 3). La CML possède une vitesse de migration $V_{\text{mig}} = 10 \mu\text{m/h}$, par conséquent, à chaque itération k , la CML se déplace d'un seul *patch* (de dimension $10 \mu\text{m}$) jusqu'à ce qu'elle arrive dans l'*intima* où elle arrête de migrer. Le *patch* vide créé est ensuite rempli suivant l'algorithme 2.

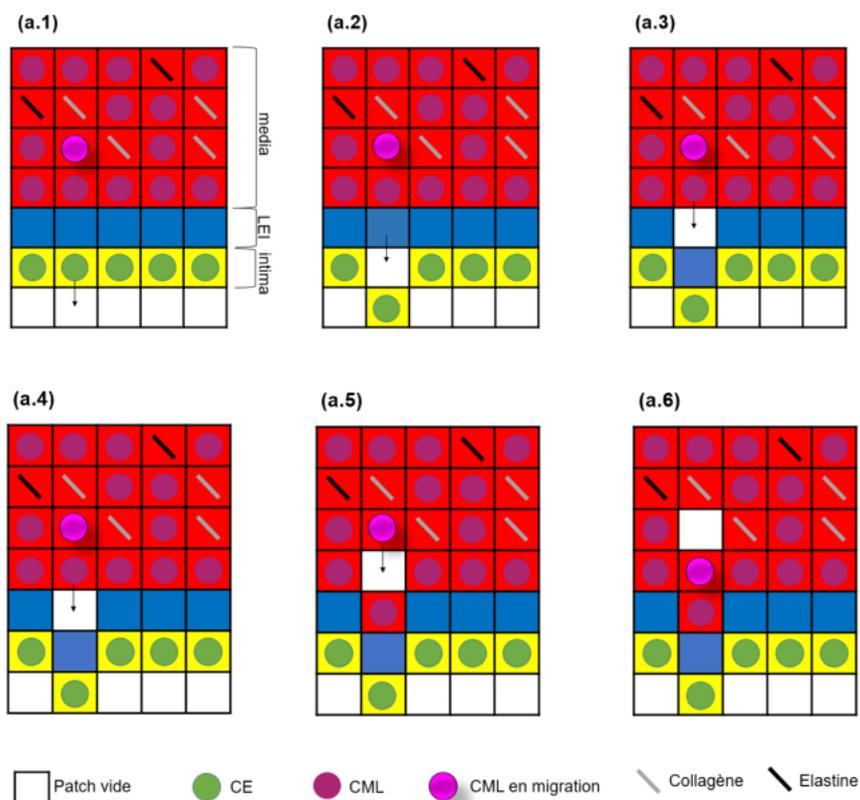


FIGURE 3.22 – Schéma illustrant le mouvement des CML dans la *media* lors de la migration.

Algorithm 3 Pseudocode de l'algorithme suivi par une CML lors de la migration pendant une itération k .

Require: $p \leq M$

- 1: $d_{\text{self}} \leftarrow$ la distance de la CML en migration par rapport au centre de l'artère
 - 2: *empty-neighbors-closer-to-center* \leftarrow l'ensemble des patches voisins vides de la CML en migration ayant une distance $d < d_{\text{self}}$. $\triangleright d$ est la distance d'un patch par rapport au centre de l'artère
 - 3: **if** *empty-neighbors-closer-to-center* $\neq \emptyset$ **then**
 - 4: Déplacer la CML en migration vers l'un des *empty-neighbors-closer-to-center*
 - 5: **else if** *empty-neighbors-closer-to-center* = \emptyset **then**
 - 6: **while** *empty-neighbors-closer-to-center* = \emptyset **do**
 - 7: *closest-empty-patch* \leftarrow le patch vide le plus proche de la CML en migration
 - 8: *closest-non-empty-patch* \leftarrow l'agent voisin de *closest-empty-patch* le plus proche de la CML en migration
 - 9: Déplacer *closest-non-empty-patch* vers *closest-empty-patch*
 - 10: **end while**
 - 11: **end if**
 - 12: Déplacer la CML en migration vers l'un des *empty-neighbors-closer-to-center* \triangleright Le patch est choisi aléatoirement
-

Outre des algorithmes de production et d'élimination des agents au sein du SMA, nous avons développé des algorithmes de régularisation qui assure le lissage des couches limites de la *media* et de l'*intima* de l'artère durant le mouvement des agents. En effet, le mouvement des agents est susceptible de créer des pics géométriques sur les couches limites, en particulier à l'interface de la lumière, ce qui peut compromettre la géométrie axisymétrique du modèle et produire des formes non biologiques (Corti et al., 2020). Par conséquent, un algorithme de lissage a été appliqué sur les interfaces après chaque itération k . Celui-ci permet de lisser les couches limites en augmentant la surface de contact entre les agents. Il consiste à : i) calculer un rayon moyen des interfaces internes et externes, ii) rechercher des agents situés sur des rayons inférieurs (pour les limites internes) ou supérieurs (pour les limites externes) au rayon moyen de l'interface, iii) réorganiser les agents en les déplaçant vers le *patch* vide le plus proche situé sur le rayon moyen de l'interface, iv) mis à jour des types de *patches* selon la nouvelle configuration (Figure 3.23).

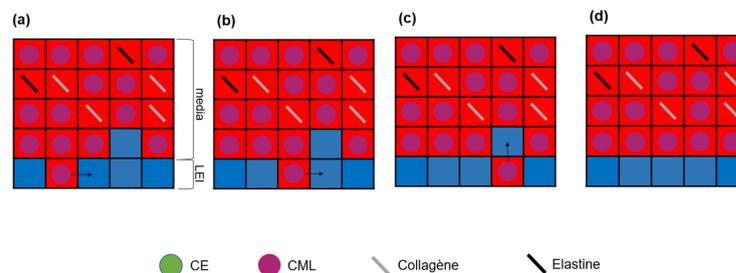


FIGURE 3.23 – Schéma illustrant le mouvement des agents lors du lissage des frontières de la *media*.

3.4/ SYNTHÈSE

Dans ce chapitre, nous avons d'abord décrit les phénomènes biologiques que nous avons pris en compte dans notre modèle biologique pour simuler l'apparition de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations. Nous avons présenté un modèle au niveau cellulaire qui peut être défini selon quatre niveaux : i) l'application des sollicitations mécaniques sur les cellules vasculaires, ii) l'activité sécrétoire des Cellules Endothéliales (CE) et des Cellules Musculaires Lisses (CML) régulée par les valeurs des grandeurs mécaniques, iii) la modulation du comportement biologique des CML et de la Matrice ExtraCellulaire (MEC) suite aux sollicitations biochimiques induites par les médiateurs sécrétés par les CE et les CML et finalement, iv) les effets sur la croissance et la géométrie de l'artère. Ensuite, nous avons présenté le modèle Système Multi-Agents (SMA) élaboré sur le logiciel NetLogo. Nous avons décrit la géométrie de l'artère, les différents types d'agents et des mailles ainsi que le nombre des cellules utilisés dans le SMA. Les formulations mathématiques qui décrivent les phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intimale ont été présentés. Nous avons détaillé les tests expérimentaux sur des CE sous flux que nous avons menés afin de déterminer l'évolution du PDGF-BB en fonction du Wall Shear Stress (WSS). Les données expérimentales issues de ces tests ont permis d'identifier les paramètres de la loi de sécrétion de PDGF-BB par les CE implémentées dans le SMA. Les données expérimentales issues de la littérature qui nous ont permis d'identifier les paramètres des règles implémentées dans le SMA qui régissent les phénomènes biologiques ont été présentés. De plus, nous avons détaillé le modèle de diffusion qui a été couplé avec le SMA afin de résoudre la diffusion des facteurs de croissance sécrétés par les CE en fonction de WSS. Finalement, des algorithmes numériques qui décrivent le mouvement des CML au sein du SMA ont été détaillés. Ces algorithmes permettent d'éviter les anisotropies numériques de mouvement engendré par l'utilisation d'un SMA basé sur une grille spatiale de maillage régulier.

COUPLAGE SYSTÈME MULTI-AGENTS — ÉLÉMENTS FINIS

4.1/ INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans ce chapitre, nous présentons l'approche multi-échelles et multi-physiques adoptée dans notre étude pour la modélisation de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras. Le champ de contraintes circonférentielles engendré par la pression sanguine dans la paroi artérielle, et dont les valeurs varient au cours de la croissance, est responsable de la modulation de certains mécanismes cellulaires impliqués dans l'apparition de l'hyperplasie intimale. En effet, par exemple, comme montré dans l'équation 3.9, la sécrétion des métalloprotéases matricielles (Matrix MetalloProteinases —MMP—), enzymes responsables de la dégradation du collagène et d'élastine, peut être stimulées quand les valeurs des contraintes circonférentielles sont perturbées. De plus, une diminution des contraintes circonférentielles due à l'épaississement de la paroi artérielle peut induire une inhibition de la prolifération des CML conduisant à une atrophie de la *media* (Eq. 3.14).

Par conséquent, la prise en compte de la mécanorégulation des phénomènes biologiques implémentés dans le SMA, nécessite la simulation du champ des contraintes circonférentielles lorsque la géométrie change au cours de la croissance. À cet effet, notre approche consiste en un couplage du Système Multi-Agents (SMA), décrivant les phénomènes biologiques au niveau cellulaire, à un modèle Éléments Finis (EF) qui décrit le comportement mécanique de l'artère à l'échelle tissulaire. Ce couplage permet de simuler un nouveau champ de contraintes circonférentielles quand la géométrie de l'artère évolue dans le SMA durant la croissance. Ce champ de contraintes, réintroduit ensuite dans le SMA, permet alors la mécanorégulation des phénomènes biologiques.

Nous présentons d'abord l'élaboration du modèle EF qui permet de simuler le champ de contraintes circonférentielles résultant de l'application d'une pression sanguine basale sur l'endothélium artériel. Nous détaillons l'implémentation de différentes lois de comportement mécanique dans le modèle EF afin d'étudier ensuite leur influence sur l'évolution de l'hyperplasie intimale. Enfin, les différentes étapes de la communication entre les deux modèles ainsi que l'organigramme de la simulation du couplage SMA-EF seront présentés.

4.2/ IMPLÉMENTATION DE LA FORMULATION VARIATIONNELLE DANS FEnICS

4.2.1/ CAS GÉNÉRAL

Le logiciel FEniCS a été utilisé comme outil pour l'élaboration du modèle EF et l'implémentation des lois de comportement mécanique. FEniCS est une collection de composants de logiciels libres et 'open source', programmée dans Python et en C++, ayant chacun la particularité de résoudre des équations aux dérivées partielles. Les composants fournissent des outils de calcul scientifique pour travailler avec des maillages de calcul, des formulations variationnelles d'éléments finis et d'équations aux dérivées ordinaires ou partielles.

Ainsi, l'élaboration du modèle mécanique dans FEniCS nécessite l'implémentation des formulations variationnelles qui permettent de trouver la solution des équations aux dérivées partielles par la méthode des éléments finis.

La résolution du problème mécanique revient à résoudre l'équation d'équilibre statique qui permet de trouver la position des particules suite à un chargement externe donné. Ceci revient à trouver la position stationnaire d'un potentiel d'énergie totale par rapport à un déplacement ϕ . Dans le cas de l'hyperélasticité, une fonction de l'énergie potentielle totale ($\Pi(\phi)$, où ϕ est le vecteur de déplacement) peut être exprimée en fonction de la densité d'énergie de déformation $\Psi(\mathbf{C})$ dans un domaine V comme suit :

$$\Pi(\phi) = \int_V \Psi(\mathbf{C}) dV - \int_V \mathbf{f}_0 \cdot \phi dV - \int_{\partial V} \mathbf{t}_0 \cdot \phi dA \quad (4.1)$$

Le principe variationnel de Hill exprime que, parmi toutes les configurations admissibles de ϕ , la solution exacte doit minimiser l'équation 4.1. Cette solution représente la configuration qui rend nulle la dérivée directionnelle de $\Pi(\phi)$ ($D\Pi(\phi)[\mathbf{v}]$) dans une direction donnée \mathbf{v} :

$$D\Pi(\phi)[\mathbf{v}] = \int_V \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}} : D\mathbf{C}[\mathbf{v}] dV - \int_V \mathbf{f}_0[\mathbf{v}] dV - \int_{\partial V} \mathbf{t}_0[\mathbf{v}] dA = 0 \quad (4.2)$$

En termes du second tenseur de Piola-Kirchoff, l'équation 4.2 peut être exprimée comme :

$$D\Pi(\phi)[\mathbf{v}] = \int_V \mathbf{S} : D\mathbf{E}[\mathbf{v}] dV - \int_V \mathbf{f}_0[\mathbf{v}] dV - \int_{\partial V} \mathbf{t}_0[\mathbf{v}] dA = 0 \quad (4.3)$$

où $\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}}$.

La solution de l'équation 4.3 est alors la configuration de ϕ qui minimise $\Pi(\phi)$.

4.2.2/ CONDITION D'INCOMPRESSIBILITÉ

Plusieurs méthodes existent pour la modélisation de l'incompressibilité : méthode du multiplicateur de Lagrange, méthode de pénalisation ou le principe variationnel de Hu-Washizu. Dans les cas des matériaux hyperélastiques, la formulation variationnelle facilite l'introduction de ces méthodes qui sont capables de limiter le verrouillage volumique relatif à la modélisation de l'incompressibilité par

la méthode des éléments finis.

Dans notre démarche, une formulation variationnelle qui fait introduire un multiplicateur de Lagrange, assimilée à une pression interne, a été utilisée. Une formulation mixte à deux champs, un champ de déplacement et un champ de pression interne p , a été implémentée dans FEniCS.

Cette démarche consiste à ajouter le terme du multiplicateur de Lagrange à l'énergie potentielle totale déjà établie dans l'équation 4.1. L'énergie potentielle totale devient alors la suivante :

$$\Pi_L(\phi, p) = \Pi(\phi) + \int_V p(J - 1)dV \quad (4.4)$$

où p est le multiplicateur de Lagrange assimilée à la pression hydrostatique interne et $\Pi(\phi)$ est donnée par l'équation 4.1.

Par conséquent, la recherche de la condition stationnaire revient à trouver ϕ et p qui minimisent l'équation 4.4. Les solutions ϕ et p représentent alors les solutions qui rendent nulles les dérivées directionnelles de l'équation 4.4 dans des directions données v et δp ($D\Pi_L(\phi, p)[\delta p]$ et $D\Pi_L(\phi, p)[v]$) tel que :

$$D\Pi_L(\phi, p)[\delta p] = \int_V \delta p(J - 1) = 0 \quad (4.5)$$

Ainsi, si cette condition est satisfaite (Eq. 4.5) pour toutes les fonctions δp , la condition d'incompressibilité ($J = 1$) est alors assurée.

Le second tenseur de Piola-Kirchoff dans le cas incompressible est donné par :

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}} - p \mathbf{F}^{-1} \quad (4.6)$$

4.3/ APPLICATION À DES LOIS HYPERÉLASTIQUES INCOMPRESSIBLES

Le but de l'élaboration du modèle mécanique dans FEniCS est de simuler les contraintes circumférentielles induites dans l'artère suite à une application d'une pression sanguine sur la paroi artérielle interne.

La première étape de l'élaboration de ce modèle consiste à valider la formulation variationnelle implémentée en utilisant des lois de comportements hyperélastiques où l'énergie potentielle $\Psi(\mathbf{C})$ est attribuée à une forme donnée correspondant à la loi hyperélastique modélisée.

Afin d'étudier l'influence du comportement mécanique de l'artère sur l'apparition de l'hyperplasie inimale, trois lois de comportement hyperélastiques, isotropes et anisotropes, utilisées souvent dans la modélisation du comportement mécanique de l'artère, ont été testées. Les deux lois isotropes sont le modèle Néo-Hookéen et le modèle de Yeoh (Rivlin et Saunders, 1951). La loi anisotrope est celle de (Gasser et al., 2006) qui prend en considération les orientations de deux familles de fibres de collagène croisées dans la paroi artérielle. Un test d'inflation sur une artère coronaire a été mené afin de valider le modèle avec les données expérimentales issues de (Holzapfel et al., 2005).

4.3.1/ GÉOMÉTRIE ET CONDITIONS LIMITES

La géométrie de l'artère était assimilée à un cylindre creux (Figure 4.1), d'épaisseur $H = 0,1$ cm, de rayon interne $R = 0,4$ cm et de longueur $L = 2$ cm. Ces dimensions sont issues de Schiavone et Zhao (2015) et correspondent aux dimensions géométriques d'une artère coronaire.

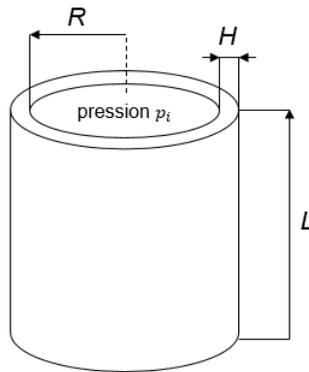


FIGURE 4.1 – Modèle du cylindre simulant l'artère. $R = 0,4$ cm, $H = 0,1$ cm et $L = 2$ cm.

Le maillage, créé dans FEniCS, correspond à un maillage non structuré comprenant 6800 éléments (Figure 4.2).

Un champ de déplacement nul a été imposé aux deux extrémités $L = 0$ cm et $L = 2$ cm. Un test d'inflation a été mené en appliquant une pression interne (p_i) variant entre $0 \leq p_i \leq 13,3$ kPa où $p_i = 13,3$ kPa correspond à la pression sanguine basale (Holzapfel et al., 2000).

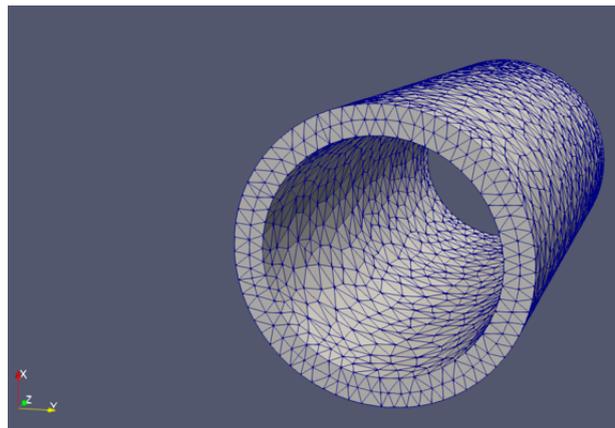


FIGURE 4.2 – Le maillage du cylindre créé dans FEniCS.

4.3.2/ ISOTROPIE

Les deux lois hyperélastiques isotropes implémentées que nous avons implémentées dans FEniCS sont la loi de Néo-Hooke et celle de Yeoh exprimée respectivement comme (Rivlin et Saunders, 1951) :

$$\Psi(I_1) = c_{10}(I_1 - 3) \quad (4.7)$$

$$\Psi(I_1) = c_{10}(I_1 - 3) + c_{20}(I_1 - 3)^2 + c_{30}(I_1 - 3)^3 + c_{40}(I_1 - 3)^4 + c_{50}(I_1 - 3)^5 + c_{60}(I_1 - 3)^6 \quad (4.8)$$

où $c_{i0, i=1, \dots, 6}$ sont des paramètres matériaux et $I_1 = \text{tr} \mathbf{C}$ c'est le premier invariant du tenseur de Cauchy droite \mathbf{C} .

En raison d'un manque de données expérimentales sur les paramètres matériaux qui régissent le comportement des artères digitales, les paramètres utilisés dans notre modèle de l'artère digitale correspondent au comportement des artères coronaires. En effet, les artères digitales possèdent les mêmes propriétés mécaniques que les artères coronaires puisqu'elles appartiennent à la même famille d'artères musculaires. Ces paramètres ont été issus de Schiavone et Zhao (2015) pour la loi de Yeoh et de Noble et al. (2020) pour la loi Néo-hookéenne (Tableau 4.1).

Le déplacement suite à l'application de la pression interne sur la paroi artérielle est ensuite calculé en utilisant la formulation variationnelle décrite dans la section précédente.

Finalement, le tenseur des contraintes de Cauchy est calculé par :

$$\sigma = -p\mathbf{I} + 2\psi_1\mathbf{B} \quad (4.9)$$

avec $\psi_1 = \partial\Psi/\partial I_1$ et \mathbf{B} correspond au tenseur de Cauchy Green gauche (Eq. 2.6).

La variation des contraintes circonférentielles en fonction des élongations circonférentielles est montrée dans la figure 4.4.

TABLE 4.1 – Paramètres matériaux utilisés pour les lois hyperélastique isotropes implémentées dans FEniCS.

	c_{10} [kPa]	c_{20} [kPa]	c_{30} [kPa]	c_{40} [kPa]	c_{50} [kPa]	c_{60} [kPa]	Références
Néo-Hooke	21,62	-	-	-	-	-	Noble et al. (2020)
Yeoh	6,52	48,9	9,26	760	-430	87	(Schiavone et Zhao, 2015)

4.3.3/ ANISOTROPIE

La loi anisotrope considérée est celle développée par Gasser et al. (2006), nommée également la loi HGO. Cette loi décrit la dispersion des fibres de collagène dans la paroi artérielle. Elle est exprimée par :

$$\Psi(I_1, I_{\alpha_{0i}}) = c_{01}(I_1 - 3) + \sum_i^n \frac{k_1}{2k_2} [\exp\{k_2[\kappa I_1 + (1 - 3\kappa)I_{\alpha_{0i}} - 1]^2\} - 1] \quad (4.10)$$

avec n le nombre de familles de fibres de collagène considérées et κ le paramètre décrivant la dispersion des fibres.

Cette loi décrit une anisotropie à deux familles de fibres ($n = 2$) dans les directions \mathbf{a}_{01} et \mathbf{a}_{02}

(Figure 4.3) telle que :

$$\mathbf{a}_{01} = \begin{bmatrix} 0 \\ \cos \beta \\ \sin \beta \end{bmatrix}, \quad \mathbf{a}_{02} = \begin{bmatrix} 0 \\ \cos \beta \\ -\sin \beta \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

Les équations de I_{α_4} et I_{α_6} s'expriment alors par :

$$I_{\alpha_4}(\mathbf{C}, \mathbf{a}_{01}) = \mathbf{C} : \mathbf{M}_1 = \mathbf{a}_{01} \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{a}_{01} \quad (4.12)$$

$$I_{\alpha_6}(\mathbf{C}, \mathbf{a}_{02}) = \mathbf{C} : \mathbf{M}_2 = \mathbf{a}_{02} \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{a}_{02} \quad (4.13)$$

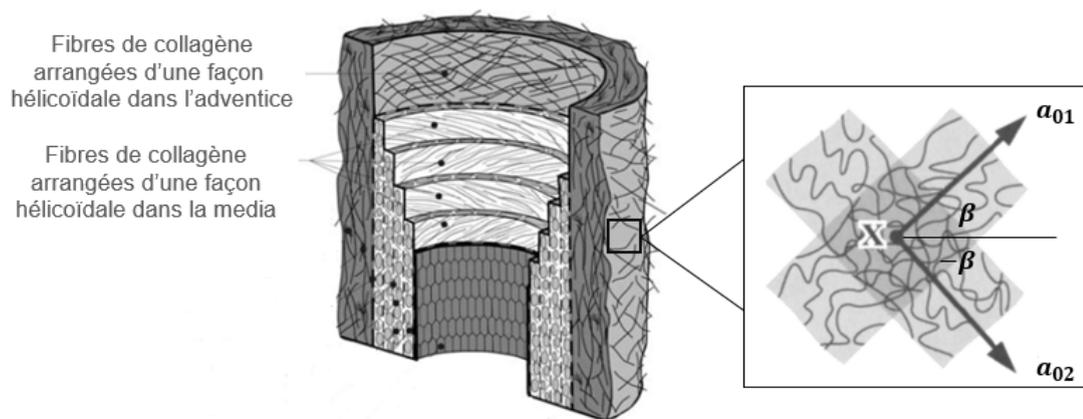


FIGURE 4.3 – Les deux familles de fibres de collagène prise en compte dans le modèle HGO.

Les paramètres utilisés pour notre modèle sont issus de Schiavone et Zhao (2015) et donnés dans le tableau 4.2.

Le tenseur des contraintes de Cauchy du modèle Gasser et al. (2006) dépend des invariants I_1 , I_{α_4} et I_{α_6} et est calculé comme suit :

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\mathbf{I} + 2\psi_1\mathbf{B} + 2\psi_4\mathbf{m} \otimes \mathbf{m} + 2\psi_6\mathbf{m} \otimes \mathbf{m} \quad (4.14)$$

avec $\psi_4 = \partial\Psi/\partial I_{\alpha_4}$ et $\psi_6 = \partial\Psi/\partial I_{\alpha_6}$.

TABLE 4.2 – Paramètres matériaux utilisés pour la loi anisotrope (Gasser et al., 2006) implémentée dans FEniCS.

	c_{10} [kPa]	k_1 [kPa]	k_2 [-]	κ [-]	β	Référence
Modèle HGO	1,4	180	100	0,314	49,98°	(Schiavone et Zhao, 2015)

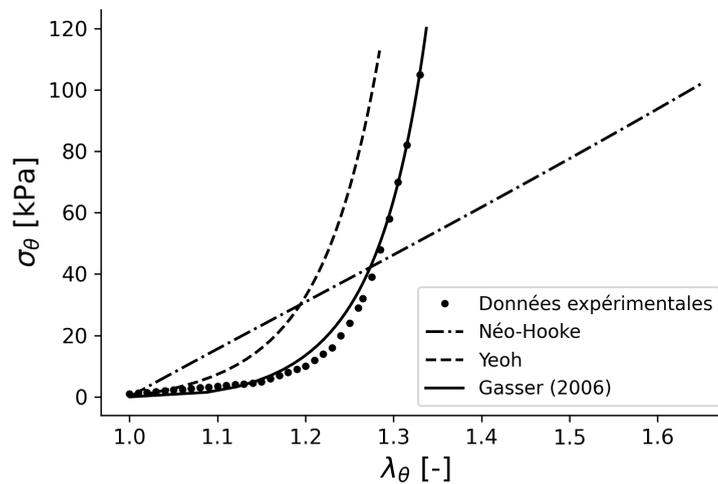


FIGURE 4.4 – L'élongation circonférentielle en fonction des contraintes circonférentielles obtenues pour un test d'inflation pour les trois lois hyperélastiques. Les données expérimentales sont issues de Holzapfel et al. (2005).

4.4/ ALGORITHMES DU COUPLAGE SYSTÈME MULTI-AGENTS – ÉLÉMENTS FINIS

Le couplage SMA-EF consiste en un échange de données entre les deux modèles, d'une part pour construire le modèle EF et simuler les contraintes circonférentielles et d'autre part pour simuler la mécanorégulation des phénomènes biologiques implémentés dans le SMA.

Premièrement, la géométrie de l'artère est issue du modèle SMA implémenté dans NetLogo. La géométrie est ensuite introduite dans le logiciel FEniCS où le modèle EF sera créé afin de simuler les contraintes circonférentielles dans la paroi de l'artère. Les valeurs de contraintes obtenues sont de nouveau introduites dans le SMA comme variables spécifiques à chaque maille (Figure 4.5). Un nouveau champ de contraintes est simulé à chaque pas de couplage en fonction de la nouvelle géométrie modifiée dans le SMA au cours de la croissance.

Les algorithmes de communication entre NetLogo et FEniCS ont été implémentés dans Python en utilisant les bibliothèques PyNetlogo, pour la communication entre NetLogo et Python, et d'autres bibliothèques comme pandas et numpy pour le stockage des données issues des deux modèles. Cette étape a été effectuée automatiquement sans l'intervention de l'utilisateur, en définissant un temps de couplage t_c , ou de manière équivalente un indice de couplage k_c tel que $t_c = k_c \times T$, où T est la durée d'une itération. Par conséquent, quand k est un multiple de k_c ($\frac{k}{k_c} \in \mathbb{N}$, \mathbb{N} ensemble des entiers naturels) le couplage entre les deux modèles est activé.

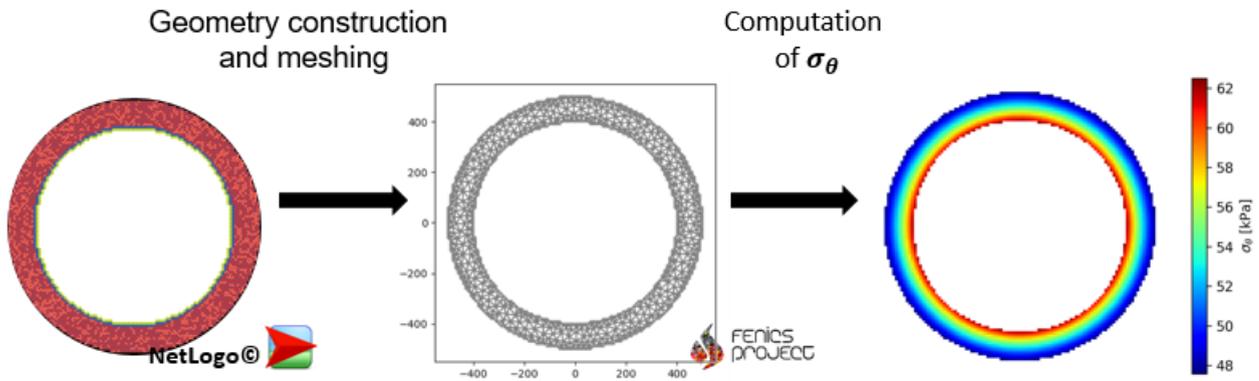


FIGURE 4.5 – Schéma qui montre la simulation du champ de contraintes circonférentielles dans FEniCS à partir de la géométrie issue de NetLogo.

Les différentes étapes du couplage SMA-EF sont les suivantes :

1. les coordonnées des mailles appartenant à la géométrie artérielle sont récupérés du logiciel NetLogo (mailles SMA),
2. les contours interne et externe de la géométrie artérielle sont ensuite identifiés. Ces contours correspondent respectivement aux coordonnées des mailles situées sur l'endothélium et au rayon externe de la *media*,
3. les coordonnées des mailles des contours sont introduites dans le modèle EF où une géométrie circulaire est créée puis maillée. Les conditions limites sont ensuite appliquées,
4. le champ des contraintes circonférentielles est alors simulé en appliquant une pression interne qui correspond à la pression sanguine basale sur l'endothélium artériel,
5. les coordonnées du maillage du modèle EF ainsi que les valeurs de contraintes circonférentielles correspondantes sont récupérées de FEniCS,
6. une interpolation sur les coordonnées du maillage de la géométrie artérielle du SMA est effectuée. Une valeur de contrainte σ_θ est assignée à chaque maille selon sa position à l'intérieur de l'artère,
7. le maillage SMA contenant les valeurs de contraintes circonférentielles dans chaque maille est réintroduit dans NetLogo.

L'organigramme de la simulation contenant le couplage complet est montré sur la figure 4.6. La boucle sur les itérations k est implémentée dans Python.

Le SMA et le modèle de diffusion sont simulés à chaque itération. La communication entre les deux modèles peut être établie à chaque itération ou bien toutes les k_c itérations. Les nouvelles contraintes circonférentielles sont alors réintroduites dans le SMA où elles régulent des phénomènes biologiques comme la sécrétion des facteurs de croissance et des MMP par les Cellules Musculaires Lisses (CML).

Pour les itérations k pour lesquelles le couplage n'est pas mis en oeuvre ($\frac{k}{k_c} \notin \mathbb{N}$), les valeurs de σ_θ seront identiques à celles de l'itération $k - 1$. De plus, les valeurs du WSS varient en fonction des

itérations. Des cycles d'exposition aux vibrations seront donnés pour alimenter le modèle mécano-biologique.

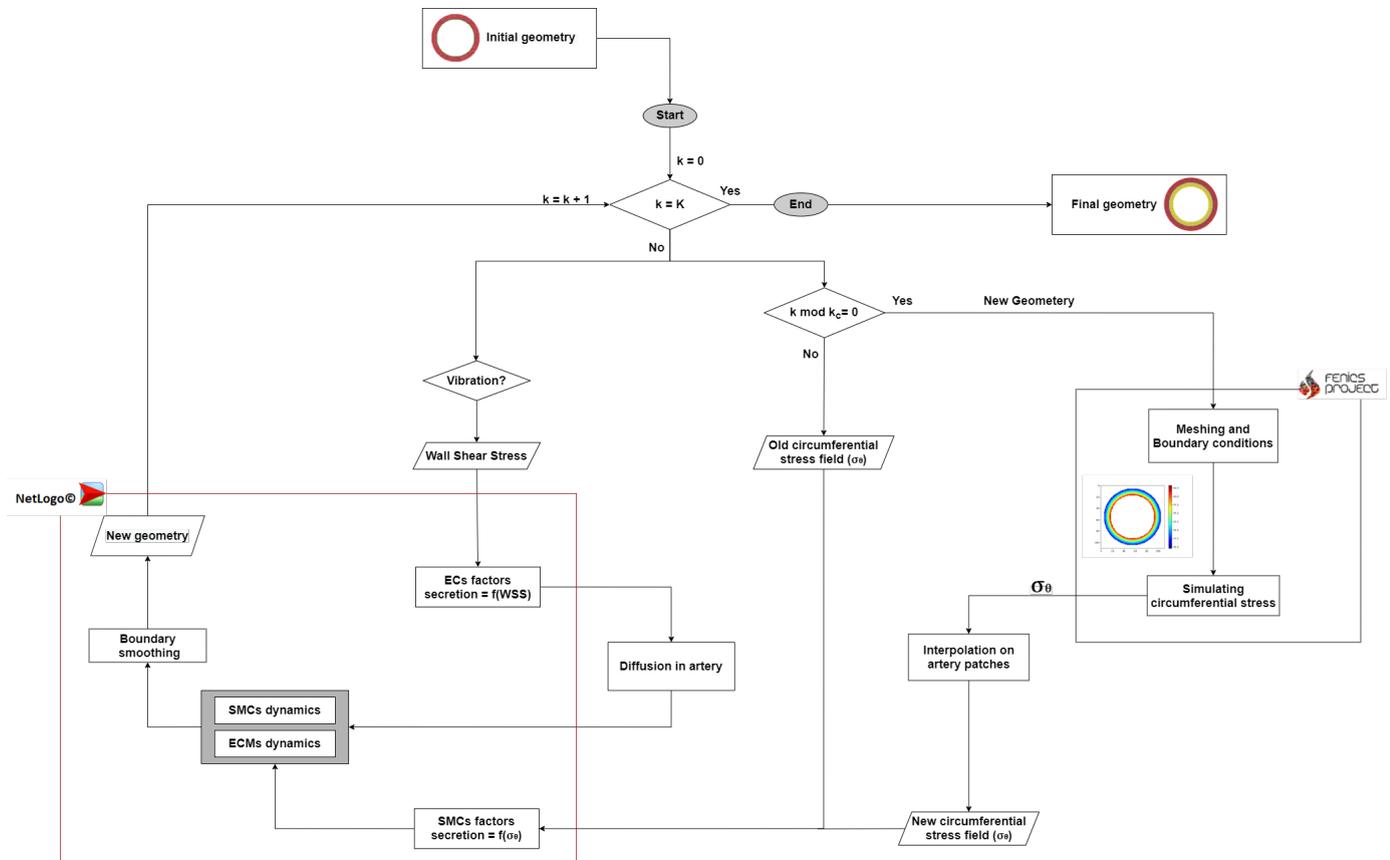


FIGURE 4.6 – Schéma de couplage entre le SMA et la simulation EF afin de simuler les contraintes circonférentielles

4.5/ SYNTHÈSE

Dans ce chapitre, la stratégie adoptée pour la modélisation de l'hyperplasie intimale a été présentée. Cette stratégie consiste en un couplage entre un système multi-agents qui décrit les phénomènes biologiques et un modèle éléments finis qui simule le comportement mécanique de l'artère.

D'abord, le modèle EF a été décrit. La géométrie et le maillage ainsi que les conditions limites ont été présentés. De plus, l'implémentation et la validation des deux lois de comportement hyperélastique isotropes (Néo Hook et Yeoh (Rivlin et Saunders, 1951)) et une loi anisotrope ((Gasser et al., 2006)) dans FEniCS ont été détaillées. Ces différentes lois de comportement qui sont souvent utilisées dans la modélisation du comportement mécanique de l'artère permettent de développer une étude portant sur l'influence du comportement mécanique de l'artère sur l'évolution de l'hyperplasie intimale. Cette analyse sera détaillée dans la partie résultats.

Ensuite, nous avons présenté les algorithmes de l'étape de couplage entre les modèle SMA et EF. Cette étape consiste à récupérer la géométrie de l'artère du SMA implémenté dans NetLogo, puis la communiquer à FEniCS où les contraintes circonférentielles sont simulées dans la paroi artérielle

en appliquant une pression sanguine basale. L'étape de couplage à chaque k tel que $\frac{k}{k_c} \in \mathbb{N}$ permet de calculer un champ de contraintes circonférentielles pour la nouvelle géométrie engendrée par NetLogo au cours de l'évolution du SMA.

Finalement, le schéma de couplage complet a été présenté. Ce schéma montre l'approche multi-échelles et multi-physiques qui permet de simuler les phénomènes biologiques dans le SMA implémenté dans NetLogo en fonction des valeurs de WSS qui correspondent à la présence ou à l'absence de vibrations et les valeurs des contraintes circonférentielles qui sont issues d'un modèle EF où des lois de comportement complexes de l'artère peuvent être modélisées.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons la mise en œuvre du modèle mécano-biologique en appliquant un cycle d'exposition aux vibrations correspondant à une exposition professionnelle réaliste.



SIMULATION DE L'HYPERPLASIE INTIMALE

SIMULATION PAR LA MÉTHODE DES SYSTÈMES MULTI-AGENTS SEULE

Dans la première section de ce chapitre, nous présentons les résultats du système multi-agents implémenté dans NetLogo, en étudiant uniquement l'effet du WSS sur le développement de l'hyperplasie intimale, sans prendre en considération les effets des contraintes circonférentielles. Nous décrivons l'approche adoptée pour choisir le nombre de simulations qui permet de maintenir l'écart des résultats dans un intervalle connu. Nous présentons aussi les résultats de l'étude de sensibilité du modèle aux différents phénomènes biologiques implémentés dans le SMA ainsi que la sensibilité aux paramètres du modèle de diffusion comme le coefficient de diffusion du PDGF-BB et les conditions limites du modèle.

Dans la deuxième section, nous présentons les résultats du modèle qui prend en considération les effets du WSS ainsi que la variation du champ de contraintes circonférentielles durant la croissance. Ce champ a été calculé en utilisant les équations de Lamé appliquée à une géométrie d'un cylindre épais parfait et en considérant une loi de comportement mécanique élastique linéaire. Nous présentons également la sensibilité du modèle au paramètre qui décrit le taux de la dégradation naturelle du MMP-2, ainsi qu'aux paramètres de la règle de production de masse du PDGF-BB par les cellules endothéliales.

5.1/ HYPERPLASIE INTIMALE INDUITE PAR LES VIBRATIONS : EFFET DU WSS

Dans notre étude, nous considérons que la diminution du WSS, induite par une exposition aux vibrations transmises au système main-bras, est le facteur déclencheur de l'hyperplasie intimale chez les travailleurs atteints du syndrome de Raynaud vibratoire. Comme nous l'avons déjà détaillé, l'artère est soumise à d'autres champs mécaniques qui peuvent également influencer les mécanismes cellulaires. Ainsi, les phénomènes biologiques implémentés dans le SMA, sont modulés d'une part par les valeurs du WSS qui décrivent la présence ou l'absence des vibrations et d'autre part par les valeurs des contraintes circonférentielles (σ_θ) qui varient dans l'épaisseur durant la croissance.

Dans un premier temps, le système multi-agents a été testé en considérant un champ de contraintes

circonférentielles basal et constant dans le temps, sans la prise en compte de la variations de σ_θ au cours de l'épaississement de l'artère. La formation de l'hyperplasie intimale a été simulée alors en appliquant un cycle temporel du WSS qui décrit une exposition journalière aux vibrations chez les travailleurs exposés aux vibrations main-bras. En considérant un champ de contraintes circonférentielles basal, nous avons ainsi ignoré la mécanorégulation des phénomènes biologiques implémentés dans le SMA. Par conséquent, l'évolution du système était induite uniquement par la variation du WSS selon le cycle d'exposition considéré.

5.1.1/ NOMBRE DE SIMULATIONS

Le système multi-agents développé comprend des règles probabilistes qui décrivent des phénomènes biologiques comme la prolifération, l'apoptose et la migration des Cellules Musculaires Lisses (CML) et la dégradation et la synthèse de la Matrice ExtraCellulaire (MEC). Ces règles confèrent au système une stochasticité où chaque simulation peut engendrer un résultat légèrement différent mais uniformément distribué autour d'une moyenne. Par conséquent, l'évolution du nombre des agents ainsi que l'évolution des épaisseurs des couches artérielles au cours du temps ont été quantifiées par leurs moyennes issues d'un nombre N_{sim} de simulations. Nous détaillons ci-après la méthode adoptée pour identifier la valeur de N_{sim} retenue dans la suite des simulations.

Premièrement, le modèle a été testé dans l'état basal, c'est-à-dire en absence de vibrations. La valeur du WSS dans cette configuration est maintenue constante. Cette valeur correspond à la valeur du WSS basal mesurée dans l'artère digitale ($\tau = 3$ Pa). Nous considérons ainsi que le nombre d'agents de CML et celui des agents de la MEC restent constants au cours du temps en absence des vibrations. Dans notre SMA, les agents CML subissent des probabilités basales de prolifération, d'apoptose, de synthèse et de dégradation de collagène. Par conséquent, dans l'état basal non vibré, le nombre d'agents de CML et d'agents de collagène oscillent autour de leurs valeurs basales peut être observée (Figure 5.1).

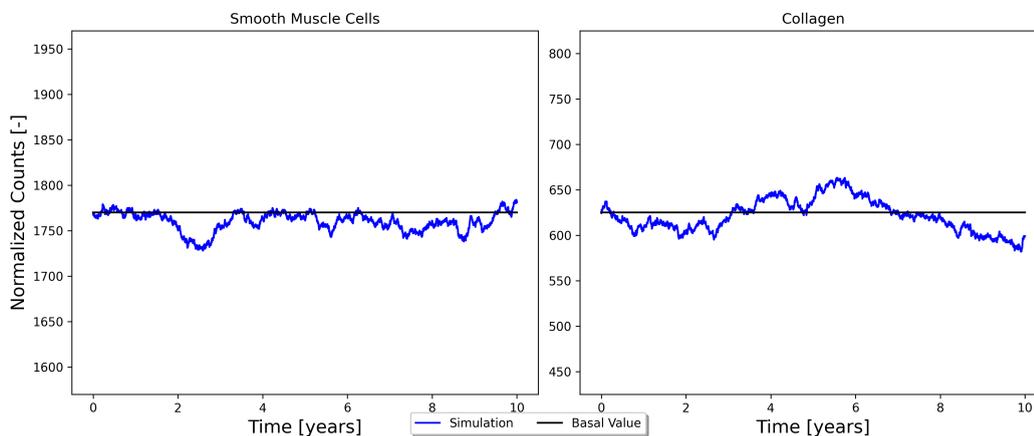


FIGURE 5.1 – La variation du nombre d'agents des Cellules Musculaires Lisses et des agents de collagène en fonction du temps pour une simulation dans l'état basal.

Afin de quantifier la précision du système en fonction du nombres de simulations et du temps,

l'évolution du système dans l'état basal a été calculée pour 60 simulations. Les moyennes du nombre d'agents de CML et ceux du collagène sont ensuite calculées en fonction du nombre de simulations et en fonction du temps en appliquant la technique de rééchantillonnage de bootstrap. Cette technique consiste à tirer n -uplets B fois, où B est le nombre d'échantillons bootstrap, par tirage aléatoire avec remise, à partir de 60 simulations.

La valeurs de n correspond alors au un nombre donné de simulations. La moyenne pour chaque valeur de n est alors estimée comme la moyenne des moyennes de B échantillons bootstrap et s'effectue suivant l'algorithme 4. Cet algorithme est répété pour chaque valeur de n ainsi que pour trois durées de simulations différentes (T_{end}) : 5 ans, 7,5 ans et 10 ans. Ensuite, les moyennes du

Algorithm 4 Algorithme de l'échantillonnage bootstrap.

```

1:  $B \leftarrow 30$ 
2: while  $b \leq B$  do
3:    $x \leftarrow n$ -uplets
4:    $\theta(b) \leftarrow \text{moyenne}(x^b)$ 
5:    $b \leftarrow b + 1$ 
6: end while
7:  $\theta \leftarrow \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B (\theta(b))$        $\triangleright$   $\theta$  est la moyenne des moyenne  $\theta(b)$  pour  $B$  échantillons bootstrap.

```

nombre d'agents de CML et celui de collagène ont été normalisées par rapport à leurs valeurs basales à $k = 0$. Ces valeurs basales sont les valeurs attendues à la fin de chaque simulation dans l'état basal. Ainsi, l'écart entre le nombre final moyen des agents et la valeur attendue a été quantifié en écart relatif et représente la variation basale du nombre d'agents de CML et de collagène.

La figure 5.2 montre que les variations des moyennes se stabilisent en augmentant le nombre de simulations. À $n \geq 10$ simulations le nombre de CML et de collagène moyen normalisé se stabilise autour de 0,8 % et 2,5 % respectivement. Nous considérons alors que ces écarts représentent l'état basal et que toutes variations qui dépassent ces valeurs peuvent être associées à des sollicitations pathologiques.

Pour simuler l'hyperplasie intimale induite par les vibrations main-bras, nous avons choisi un temps de simulation de $T_{\text{end}} = 10$ ans. Par conséquent, nous avons pris un nombre $N_{\text{sim}} = 10$ comme nombre de simulations minimales permettant d'obtenir une erreur $< 0,8$ % pour le nombre de CML et 2,5 % pour celui du collagène. Sachant que le temps de calcul augmente avec N , cette méthode a permis d'identifier un nombre de simulations qui permet d'obtenir une estimation précise de l'évolution du système et assurer un temps de calcul raisonnable, sachant que le calcul d'une simulation peut prendre une vingtaine d'heures.

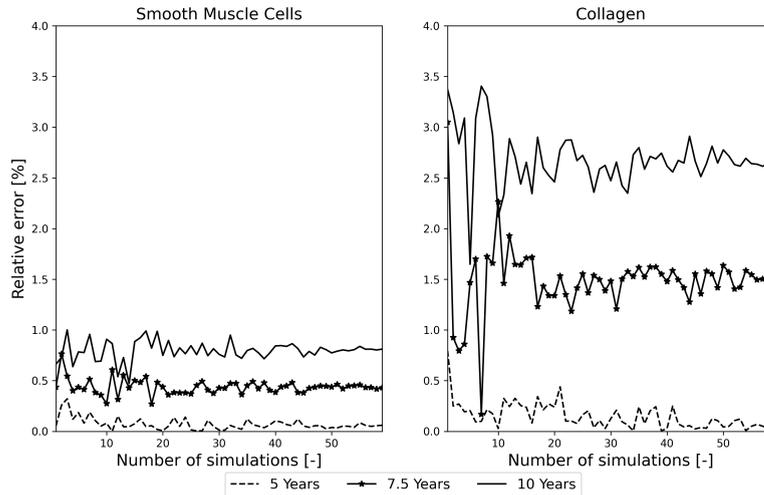


FIGURE 5.2 – Les moyennes des nombres d'agent de CML et de collagène à $t = T_{\text{end}}$ en fonction du nombre de simulations et pour trois durées de simulation T_{end} . Les moyennes ont été normalisées aux valeurs basales des nombres de CML et de collagène à $k = 0$.

Nous avons tracé l'évolution des agents de CML et du collagène ainsi que l'évolution des surfaces de la *media* et la surface de la lumière pour une durée $T_{\text{end}} = 10$ ans et pour $N = 10$ simulations (Figure 5.3). Nous remarquons que les surfaces de la lumière et la *media* restent constants durant la simulation. Dans la figure 5.3 ainsi que dans tous les résultats présentés ci-après, la ligne continue représente la moyenne de la valeur considérée et la zone ombrée représente l'intervalle de confiance à 95 % pour $N_{\text{sim}} = 10$ simulations.

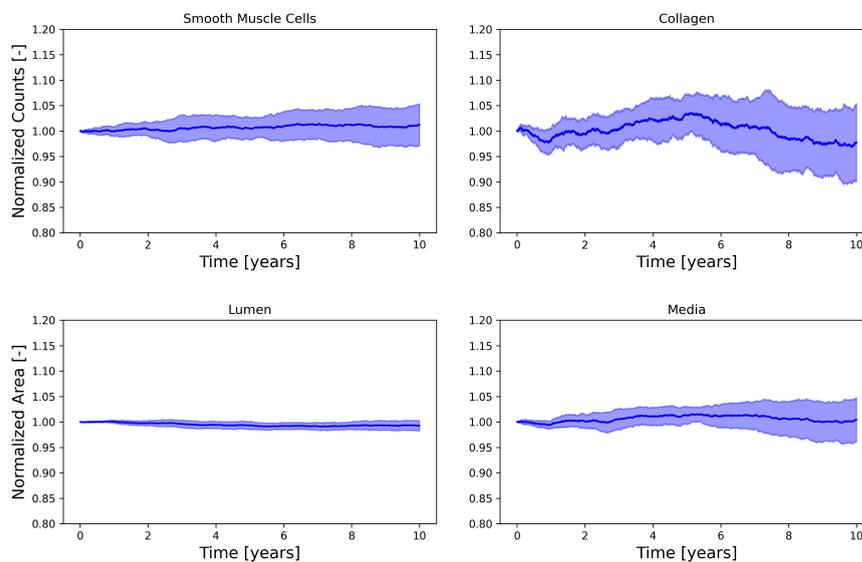


FIGURE 5.3 – La variation des nombres normalisés des CML et des agents collagène ainsi que les surfaces normalisées de la lumière et de la *media* en fonction du temps dans l'état basal non vibré.

5.1.2/ SIMULATION DE L'HYPERPLASIE INTIMALE

Afin de simuler l'hyperplasie intimale induite par les vibrations, une condition d'exposition journalière aux vibrations a été appliquée au modèle. Les vibrations ont été représentées indirectement par la valeur du WSS ($\tau=1$ Pa) obtenue dans l'artère digitale lors de l'exposition aux vibrations. Ainsi, cette condition est décrite par un cycle temporel où les valeurs du WSS varient durant le temps de $\tau=3$ Pa pour décrire l'état basal de repos sans vibration et $\tau=1$ Pa pour décrire l'exposition aux vibrations. La durée de la simulation est égale à dix ans, et correspond à un nombre moyen des années de travail des salariés exposés aux vibrations main-bras. La durée d'exposition journalière choisie (T_{exp}) est quatre heures par jour (Figure 5.4). Le choix de cette condition est basé sur des conditions de travail réelles des travailleurs exposés plus de 20 heures par semaine.

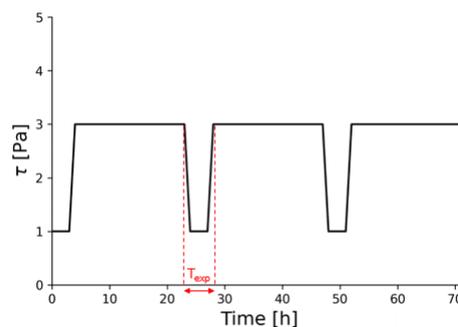


FIGURE 5.4 – La variation des valeurs du WSS durant le temps pour simuler une condition de travail des travailleurs exposés aux vibrations main-bras. T_{exp} correspond à la durée d'exposition par jour en heures.

Au sein du système multi-agents, à chaque itération k , la valeur du WSS est appliquée uniformément sur les mailles de l'endothélium et contenant des cellules endothéliales. Ainsi, les phénomènes biologiques implémentés au sein du SMA sont simulés en fonction de la valeur du WSS appliquée.

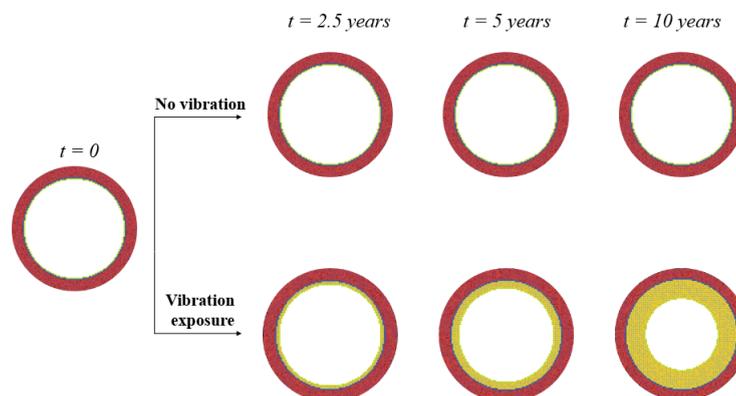


FIGURE 5.5 – Représentation qualitative de l'évolution du modèle de l'artère dans l'état basal et dans l'état vibré durant le temps.

Dans l'état vibré, notre modèle a prédit la formation d'une hyperplasie intimale qui devient évidente après 2 ans (CML > 0,8 %—Figure 5.6). Une comparaison qualitative avec le modèle à l'état basal

non vibré, montre l'apparition d'un épaissement intimal qui s'aggrave durant le temps (Figure 5.5). Les résultats montrent une diminution de la surface de la lumière au cours temps qui atteint 42 % après 10 ans (Figure 5.6 (d)). Cette diminution est due à l'épaississement fibro-cellulaire de l'*intima*. En effet, à $k = 0$, l'*intima* ne contenait uniquement des cellules endothéliales. En raison de la diminution répétée du WSS au cours du temps, le PDGF-BB sécrété par les cellules endothéliales active la migration des CML de la *media* vers l'*intima* (Figure 5.7 (a)). Une augmentation du nombre total de CML est également observée due à l'effet mitogénique du PDGF-BB sécrété, à l'activation de la prolifération induite par la diminution du TGF- β (Figure 5.7 (b)) et à l'inhibition de l'apoptose causée par la diminution de la concentration molaire du NO (Figure 5.7 (c)). De plus, le nombre total d'agents de collagène a doublé après 10 ans. Cette augmentation est due à la synthèse du collagène par les CML qui ont migré vers l'*intima* (Figure 5.8).

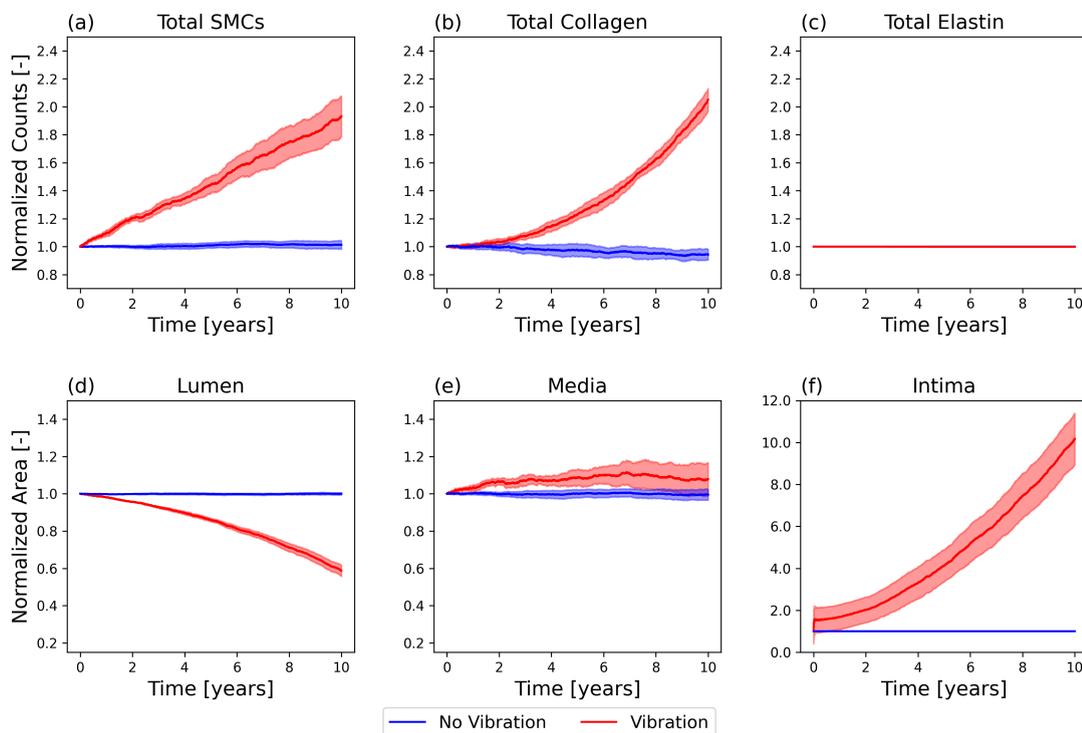


FIGURE 5.6 – Les nombres normalisés des agents de CML et des agents de collagène et d'élastine ainsi que les surface normalisées de la lumière, de la *media* et de l'*intima* en fonction du temps dans l'état vibré et dans l'état basal.

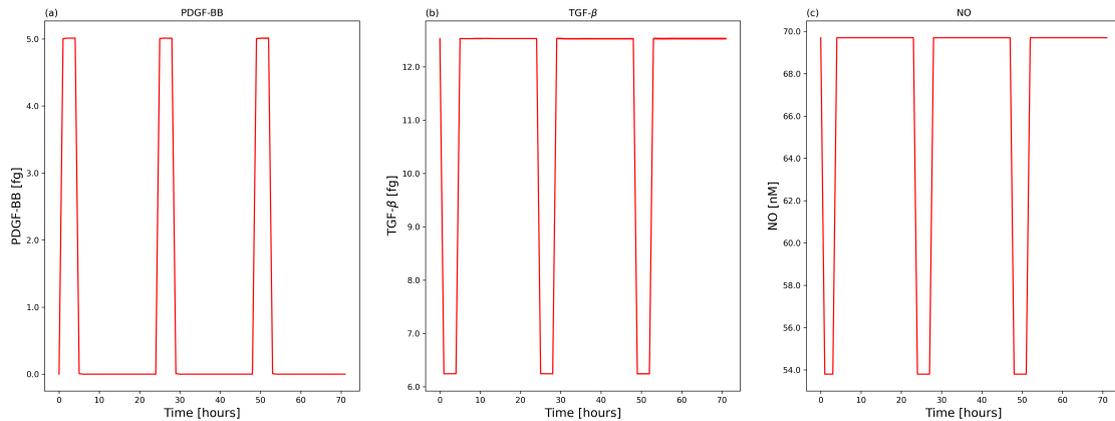


FIGURE 5.7 – Variation de la masse totale des deux facteurs de croissance PDGF-BB et TGF- β pour $t = 72$ heures. Ce cycle est répété durant le temps pour dix ans.

Dans l'*intima*, nous observons une augmentation du nombre de CML due à leur migration de la *media* et leur prolifération dans l'*intima*. L'augmentation du nombre d'agents de CML est accompagnée par une augmentation du nombre d'agents de collagène synthétisés dans l'*intima*. En effet, les CML dans l'*intima* synthétisent deux fois plus de collagène que les CML dans la *media*. Bien que le nombre de CML commence à augmenter dans l'*intima* dès la première année d'exposition, le nombre d'agents de collagène commence à augmenter peu après 2 ans afin qu'un nombre suffisant de CML soient présents dans l'*intima* pour synthétiser du collagène.

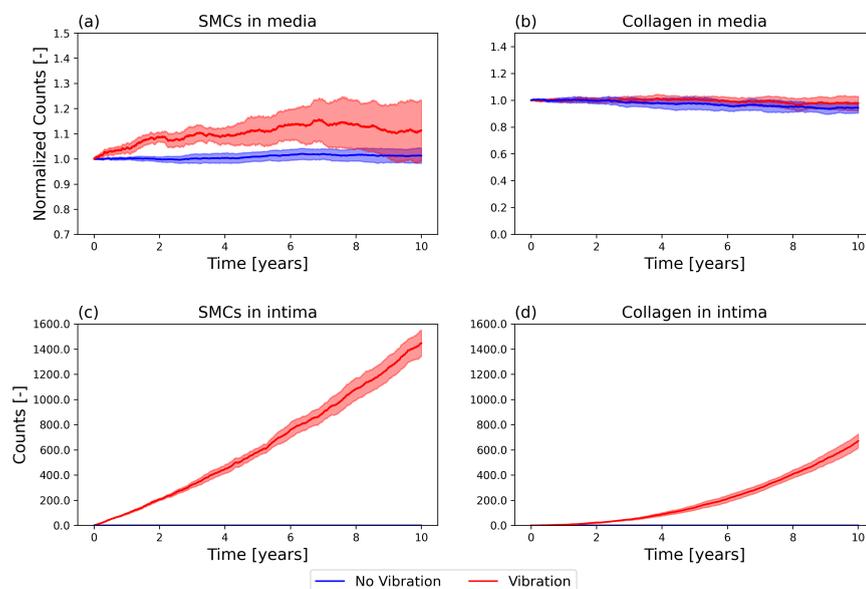


FIGURE 5.8 – Les nombres normalisés des agents de CML et des agents de collagène dans la *media* et dans l'*intima* et dans l'état basal.

Le nombre d'agents d'élastine reste constant durant les 10 ans de simulation pour les deux états vibré et non vibré (Table 5.2). En effet, la dégradation de l'élastine dans notre modèle est modulé uniquement par les contraintes circonférentielles et donc les valeurs de WSS n'ont pas d'influence

sur la dégradation d'élastine durant le temps.

TABLE 5.1 – Les nombres d'agents du SMA ainsi que les surfaces des différentes couches de l'artère à l'état initial $k=0$.

Nombre d'agents de CML	1770 agents
Nombre d'agents de collagène	625 agents
Nombre d'agents d'élastine	209 agents
Surface de la lumière	$49,57 \times 10^4 \mu\text{m}^2$
Surface de la <i>media</i>	$26,4 \times 10^4 \mu\text{m}^2$
Surface de l' <i>intima</i>	$2,28 \times 10^4 \mu\text{m}^2$

TABLE 5.2 – Les nombres normalisés aux valeurs initiales à $k = 0$ (Table 5.1) des agents du SMA ainsi que les surfaces normalisées des différentes couches de l'artère à T_{end} dans les états vibré et non vibré. Les valeurs sont représentées par la moyenne \pm écart-type pour $N_{\text{sim}} = 10$ simulations.

	État basal	État vibré
CML	$1,01 \pm 0,05$	$1,93 \pm 0,25$
Collagène	$0,94 \pm 0,08$	$2,05 \pm 0,14$
Élastine	$1,00 \pm 0,00$	$0,99 \pm 0,002$
Lumière	$0,99 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,05$
Media	$0,99 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,15$
Intima	$1,00 \pm 0,00$	$10,2 \pm 2,14$

5.1.3/ INFLUENCE DES MÉDIATEURS SÉCRÉTÉS PAR LES CELLULES EN FONCTION DU WSS

Afin d'étudier l'influence de chaque médiateur sécrété par les CE en fonction du WSS sur la formation de l'hyperplasie intimale, nous avons testé le modèle en l'absence de chacun de ces médiateurs. Ainsi, nous avons testé trois configurations : absence de l'effet de TGF- β sécrété par les CE, absence de l'effet du NO sécrété par les CE et l'absence de l'effet du MMP-2 sécrété par les CML.

La sécrétion du PDGF-BB est toujours prise en compte puisque le PDGF-BB est le seul médiateur chimiotactique responsable de la migration des CML de la *media* vers l'*intima*, l'étape préliminaire de l'hyperplasie intimale dans notre modèle. Les résultats de chaque configuration ont été comparés avec les résultats du modèle complet où tous les médiateurs sont pris en compte.

Premièrement, nous avons testé le modèle sans prendre en considération l'effet mitogénique de la diminution de sécrétion du TGF- β sur les CML quand les valeurs du WSS diminuent. Nous observons que dans cette configuration, les CML ont moins proliféré par rapport au modèle complet (Figure 5.9). Ainsi, une formation moins sévère de la sténose (22 % après 10 ans au lieu de 42 %) et une diminution de la surface de la *media* ont été observées (Figure 5.9).

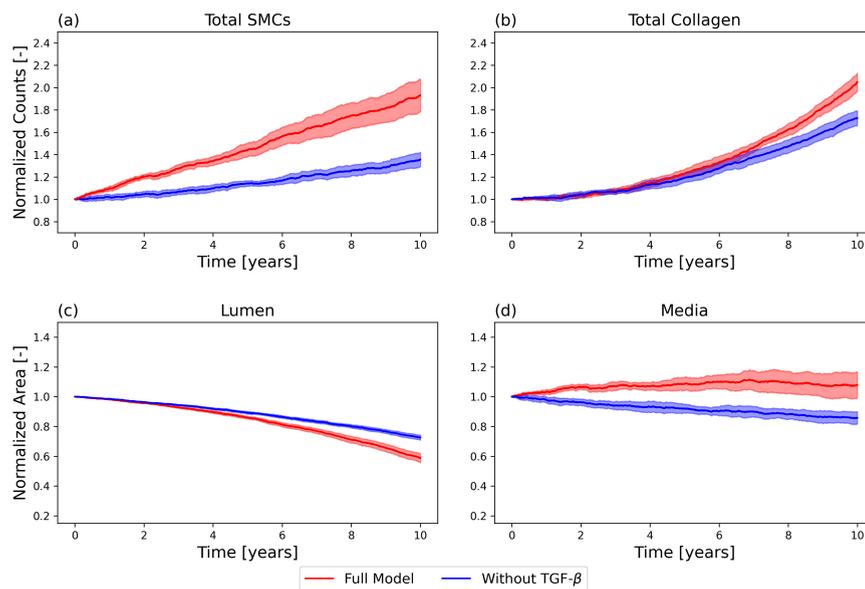


FIGURE 5.9 – Influence de la sécrétion du TGF- β par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps.

L'absence des effets de TGF- β engendre également moins de synthèse de collagène dans l'*intima*, due à un nombre plus petit de CML dans l'*intima* (Figure 5.10).

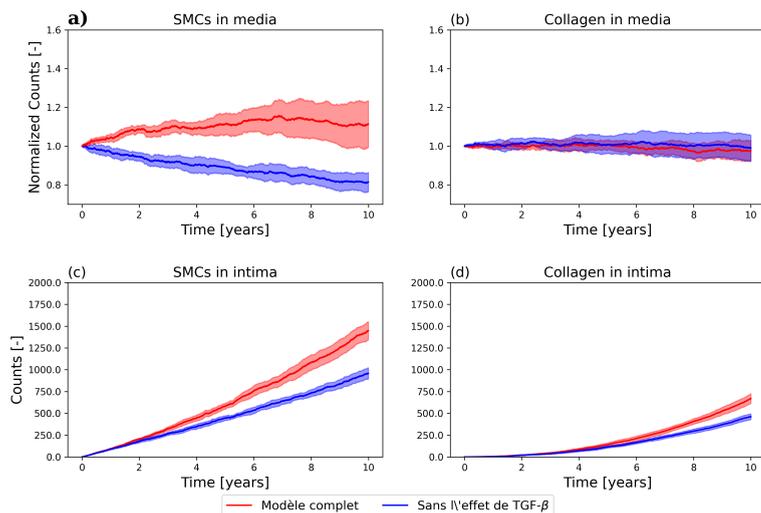


FIGURE 5.10 – Influence la sécrétion du TGF- β par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps dans chacune des couches *media* et *intima*.

La suppression des effets du NO sur l'apoptose des CML n'a pas affecté la sévérité de la sténose artérielle après 10 ans (Figure 5.11). Cependant, le nombre final de CML était plus faible par rapport au modèle complet (Figure 5.11 (a)) et n'a donc pas conduit à la même augmentation de l'épaisseur de la média observée dans le modèle complet (Figure 5.12 (d)).

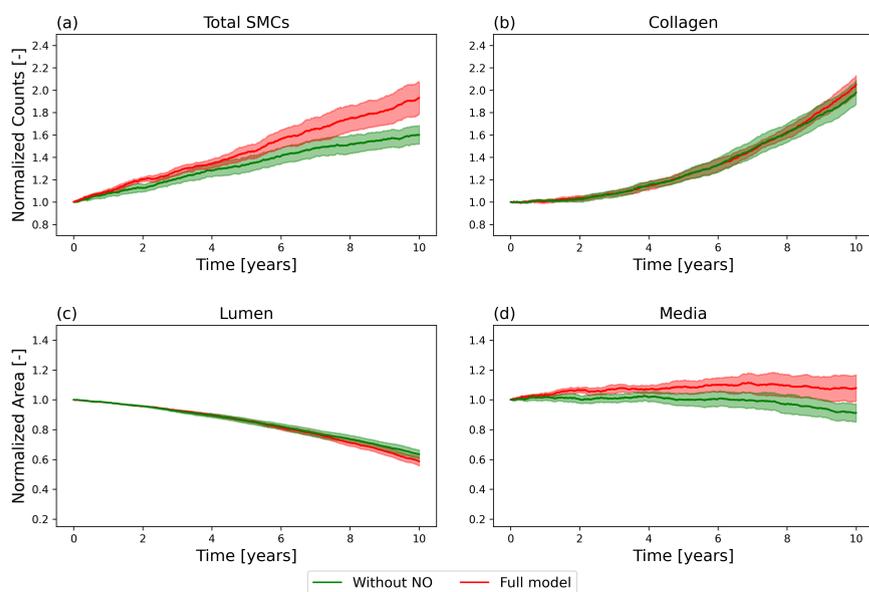


FIGURE 5.11 – Influence de la sécrétion du NO par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps.

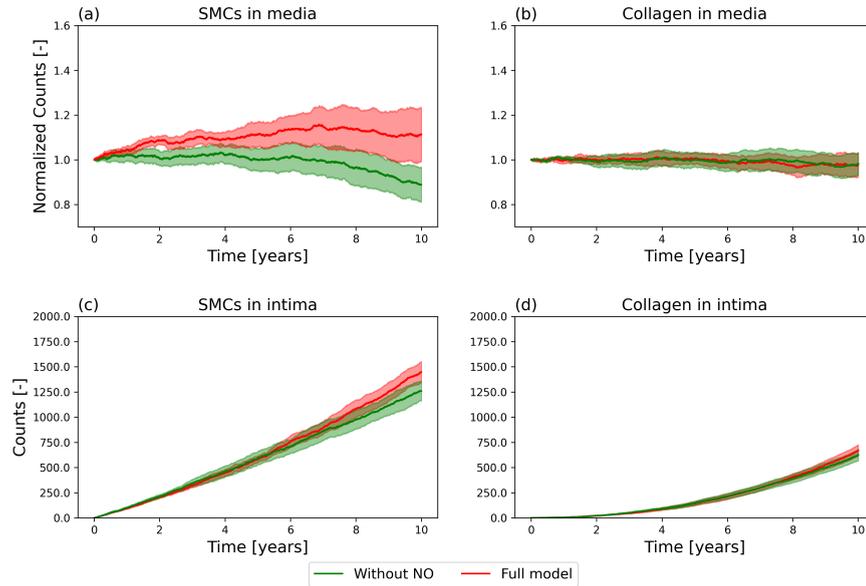


FIGURE 5.12 – Influence la sécrétion du NO par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps dans chacune des couches *media* et *intima*.

Enfin, l'élimination de la sécrétion de MMP-2 régulée par le WSS n'a eu aucun effet sur l'évolution du système (Figure 5.13).

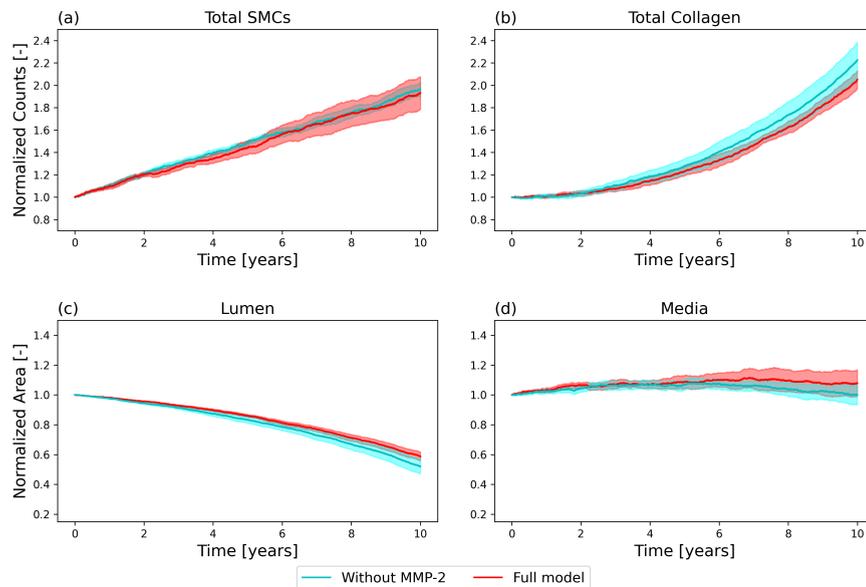


FIGURE 5.13 – Influence la sécrétion du MMP-2 par les CML en fonction du WSS sur l'évolution du SMA durant le temps.

Nos résultats ont montré que le MMP-2 modulée par le WSS n'avait aucun effet statistiquement significatif sur les sorties du modèle ($p > 0,05$) (Table 5.3). La MMP-2 est une enzyme qui, lorsqu'elle est présente dans le milieu, est responsable de la dégradation du collagène et de l'élastine. Par conséquent, dans le cas de la suppression de la MMP-2, nous devrions nous attendre à un nombre final de collagène dans le milieu supérieur à celui du modèle complet. Cependant, les taux

de dégradation du collagène et de l'élastine entre le modèle complet et le modèle sans MMP-2 n'étaient pas significativement différents (Tableau 5.3).

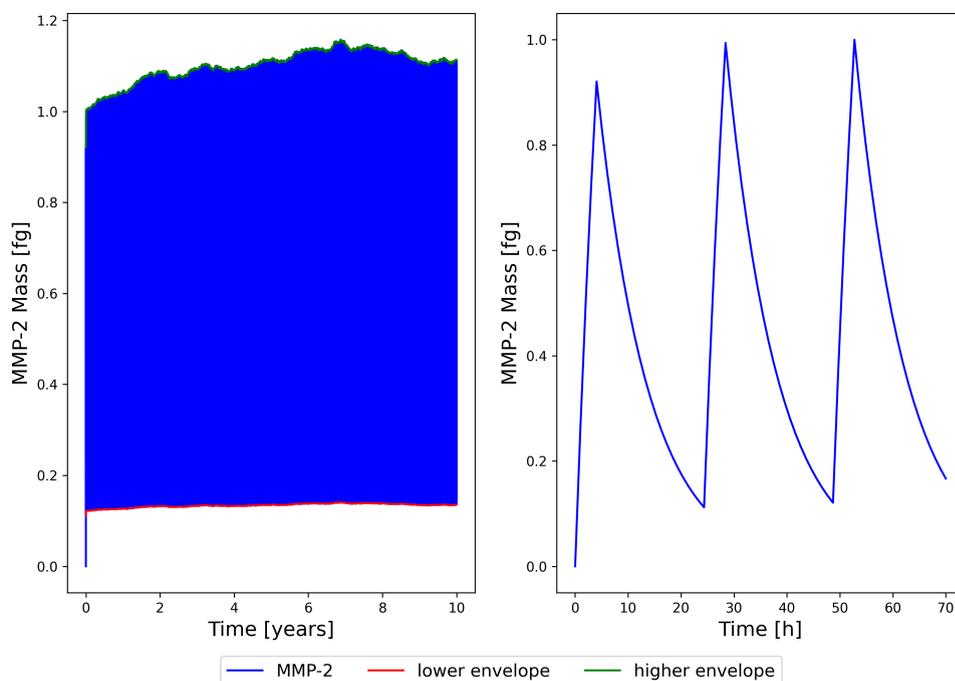


FIGURE 5.14 – La masse totale de MMP-2 sécrétée par les CML au cours du temps.

Cela démontre que les niveaux de MMP-2 modulés par le WSS n'ont pas induit un taux de dégradation qui conduirait à une perte d'agents de la MEC. En effet, la dégradation de l'élastine et du collagène dans notre modèle ne serait visible que si les quantités de MMP-2 dégradaient une masse de collagène équivalente à la masse d'un agent (m_c). Par conséquent, toute variation de la masse de la MEC inférieure à la masse d'un agent ne serait pas visible dans notre modèle. La masse totale de MMP-2 sécrétée par les CML est montrée dans la figure 5.14. La figure droite montre les variations cycliques de la masse de MMP-2 durant les cycles d'exposition aux vibrations. La diminution de la masse de MMP-2 après l'arrêt des vibrations est due à la dégradation naturelle du MMP-2. Nous remarquons que pour un cycle d'exposition de quatre heures par jour, la masse de MMP-2 ne s'élimine pas totalement du système et elle ne dépasse pas la masse de MMP-2 nécessaire pour dégrader plus de masse de collagène contenu dans un agent MEC. Notons que ce résultat dépend de la masse de collagène attribuée à chaque agent à $k = 0$.

TABLE 5.3 – Le nombre final des agents ainsi que les surfaces des couches de l'artère à T_{end} dans les configurations suivantes : i) en absence de l'effet du TGF- β sécrété par les CE, ii) en absence de l'effet du NO sécrété par les CE et iii) en absence de l'effet du MMP-2 sécrété par les CML en fonction du WSS. Les valeurs sont normalisées par rapport à leurs valeurs basales et sont représentées par la moyenne \pm écart-type pour $N = 10$ simulations. * représente une p-value $p < 0.05$.

	Modèle complet	Sans l'effet de TGF- β	Sans l'effet de NO	Sans l'effet de MMP-2 (τ)
CML	1,93 \pm 0,25	1,35 \pm 0,11*	1,60 \pm 0,14*	1,96 \pm 0,11
Collagène	2,05 \pm 0,14	1,72 \pm 0,11*	1,98 \pm 0,18	2,22 \pm 0,28
Élastine	0,99 \pm 0,002	1,00 \pm 0,00	0,99 \pm 0,002	1,00 \pm 0,00
Lumière	0,58 \pm 0,05	0,72 \pm 0,03*	0,63 \pm 0,05	0,52 \pm 0,09
Media	1,07 \pm 0,15	0,85 \pm 0,07*	0,91 \pm 0,11*	1,00 \pm 0,12
Intima	10,2 \pm 2,14	7,14 \pm 1,63*	9,14 \pm 2,12	11,7 \pm 2,94

Les résultats finaux des comptages des différents types d'agents ainsi que les surfaces des couches de l'artère sont présentées dans le tableau 5.3. Nous remarquons que l'effet prolifératif de TGF- β est prépondérant sur l'évolution du système. Il y a un effet statistiquement significatif ($*p < 0,05$) sur toutes les données de sortie en comparant avec le modèle complet. L'effet du NO était significatif sur le nombre de CML et la surface de la *media*. Finalement, l'élimination de la sécrétion du MMP-2 par les CML en fonction du WSS n'a eu aucun effet significatif sur l'évolution du SMA. L'évolution de l'élastine n'a été affecté par aucun médiateurs testés.

5.1.4/ INFLUENCE DES PARAMÈTRES DE LA DIFFUSION DU PDGF-BB

Le PDGF-BB était le facteur fondamental de notre modèle, qui déclenche l'apparition de l'hyperplasie intimale. Le PDGF-BB est sécrété par les CE lorsque celles-ci sont exposées à des faibles valeurs de WSS. L'effet paracrine du PDGF-BB sur les CML est assuré par la diffusion de ce dernier dans les couches de l'artère. Notre SMA a été couplé avec un modèle de diffusion qui permet d'obtenir la distribution du champ de masses de PDGF-BB dans la *media*. Ainsi, il était possible de modéliser la modulation du comportement des CML par les masses locales du PDGF-BB présentes dans chaque maille contenant des CML. Or, la quantité de masse de PDGF-BB diffusée dans la *media* dépend du coefficient de diffusion du PDGF-BB ainsi que des conditions limites du modèle. Par conséquent, nous avons étudié l'influence du coefficient de diffusion de PDGF-BB ($D_{\text{PDGF-BB}}$) ainsi que le choix des conditions limites du modèle de la diffusion sur l'évolution du SMA.

Trois valeurs du coefficient de diffusion ont été testées pour le modèle complet : $D_1 = D_{\text{PDGF-BB}} = 1,26 \times 10^{-7} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, $D_2 = D_{\text{PDGF-BB}} \times 0,1$ et $D_3 = D_{\text{PDGF-BB}} \times 10$.

Une valeur $D_2 = D_{\text{PDGF-BB}} \times 0,1$ a déclenché une prolifération et une migration excessives des CML, qui dans certains cas de simulations, ont conduit à l'occlusion complète de l'artère après 4 ans (Figure 5.15 (d)). Nous remarquons aussi que la surface de la *media* a diminué (Figure 5.15 (e)) tandis que la couche de l'*intima* s'est considérablement épaissie après 4 ans (Figure 5.15 (f)). D'autre part, lorsque $D_3 = D_{\text{PDGF-BB}} \times 10$ est prise en compte, une croissance artérielle externe a été observée. Cette croissance est caractérisée par une augmentation de la surface de la *media* (Figure 5.15). La surface de la lumière est légèrement réduite après dix ans et un léger épaississement de l'*intima* est observé. Un coefficient de diffusion plus élevé entraîne une diminution de la masse locale de PDGF-BB autour des CML (Figure 5.16), entraînant une diminution des taux de migration et de prolifération des CML induits par le PDGF-BB. Nos résultats montrent que cette diminution de la masse de PDGF-BB diffusée a eu un effet mineur sur le nombre de CML alors qu'une augmentation de l'épaisseur de la *media* a été observée.

En effet, avec une masse de PDGF-BB plus faible, moins de CML migreraient de la *media* vers l'*intima* tout en continuant à proliférer grâce à d'autres facteurs (TGF- β et NO), ce qui conduirait à une augmentation de l'épaisseur de la *media*. En outre, seule une légère diminution de la surface de la lumière a été observée. Cela indique que quelques CML ont migré de la média vers l'*intima*, soulignant ainsi que les effets du PDGF-BB sur la migration chimiotactique des CML étaient cruciaux pour le processus d'hyperplasie intimale. Le contenu en élastine était insensible à la variation du $D_{\text{PDGF-BB}}$.

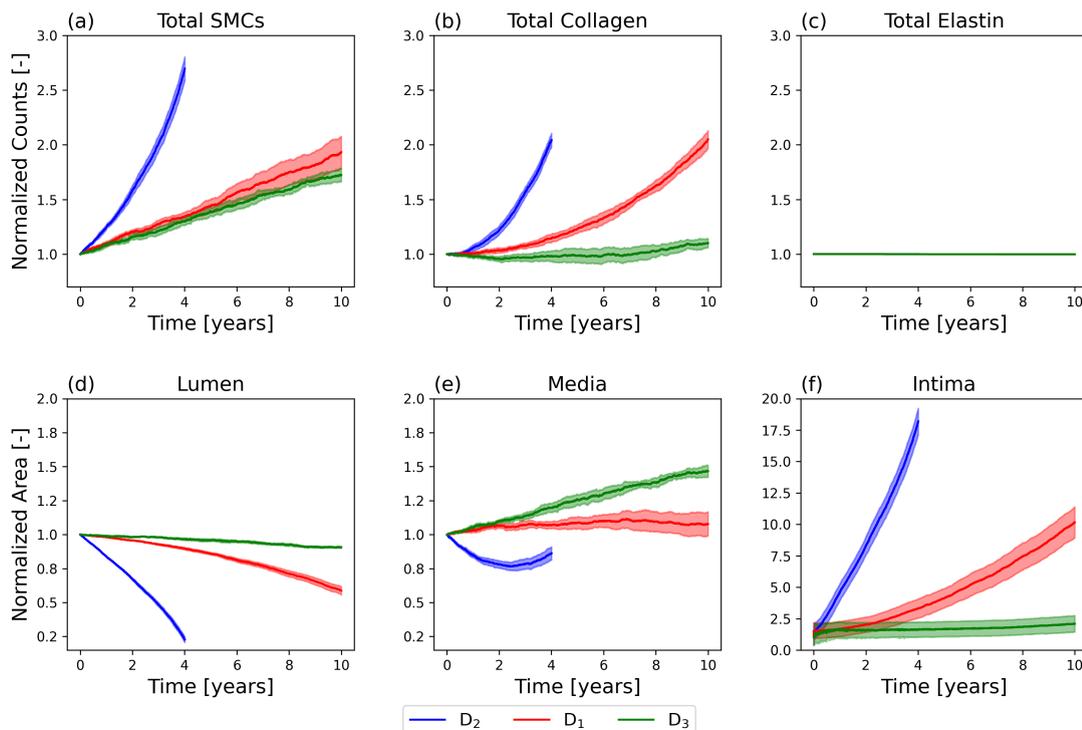


FIGURE 5.15 – Sensibilité du modèle au coefficient de diffusion du PDGF-BB ($D_{\text{PDGF-BB}}$).

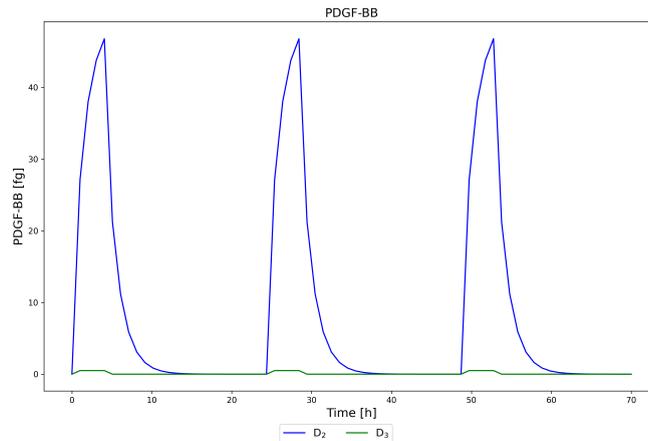


FIGURE 5.16 – La masse totale du PDGF-BB pour les deux coefficients de diffusion testés.

De plus, dans le cas de conditions limites d'un milieu infini, une augmentation du nombre total des CML de l'ordre de 15 % a été observée par rapport à une condition limite de milieu fermé (Figure 5.18 (a)). De plus, un épaississement de la surface de la *media* a été observé après 5 ans de simulation (Figure 5.17 (e)) accompagnée par une augmentation des CML dans la *media* (Figure 5.18 (a)). En revanche, le choix des conditions limites n'a pas affecté le nombre des autres agents après 5 ans (Figure 5.17).

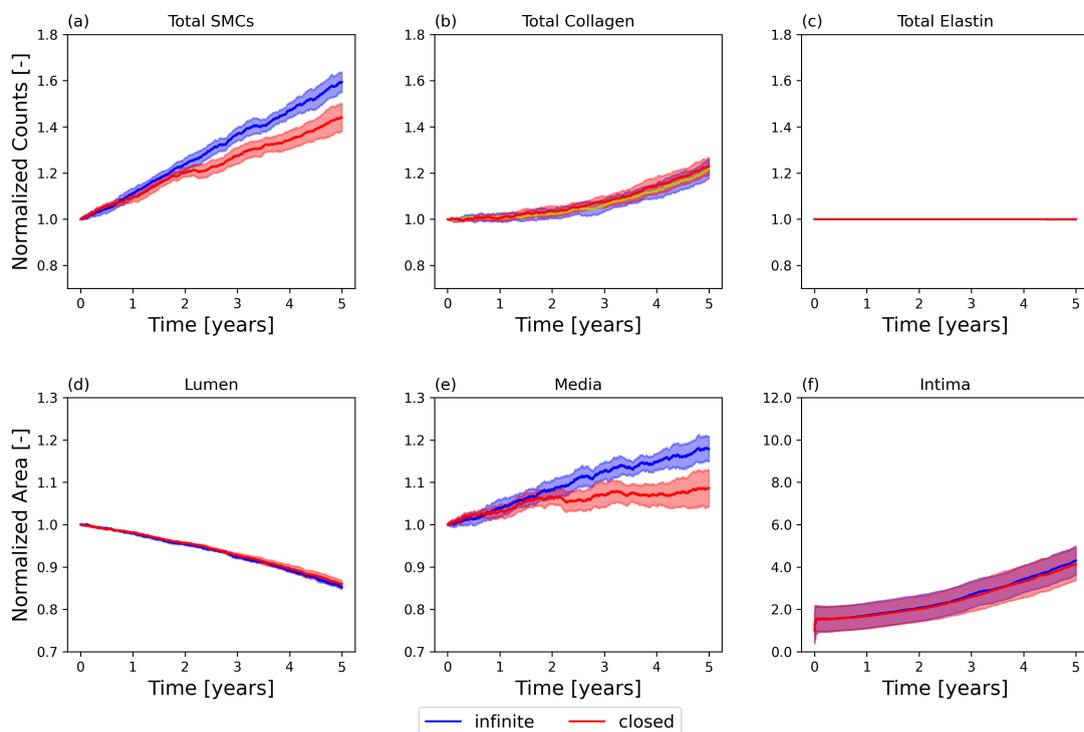


FIGURE 5.17 – Effets des conditions limites du modèle de la diffusion sur l'évolution du SMA.

La seule différence observée entre les deux cas de conditions limites était le nombre de CML et l'épaisseur de la *media* (Figure 5.17 (a) et (e)). Dans le cas de la modélisation d'un milieu infini, les quantités de PDGF-BB et de TGF- β sont plus petites que celles dans un milieu fermé (Figure

5.19). Une diminution de la masse de TGF- β a conduit à une prolifération plus importante des CML, puisque la prolifération des CML augmente avec la diminution du TGF- β . Les conditions limites n'ont pas d'influence sur la migration des CML. Le nombre de CML dans l'*intima* (Figure 5.18 (d)) est en effet presque inchangé quelle que soit la condition limite simulée.

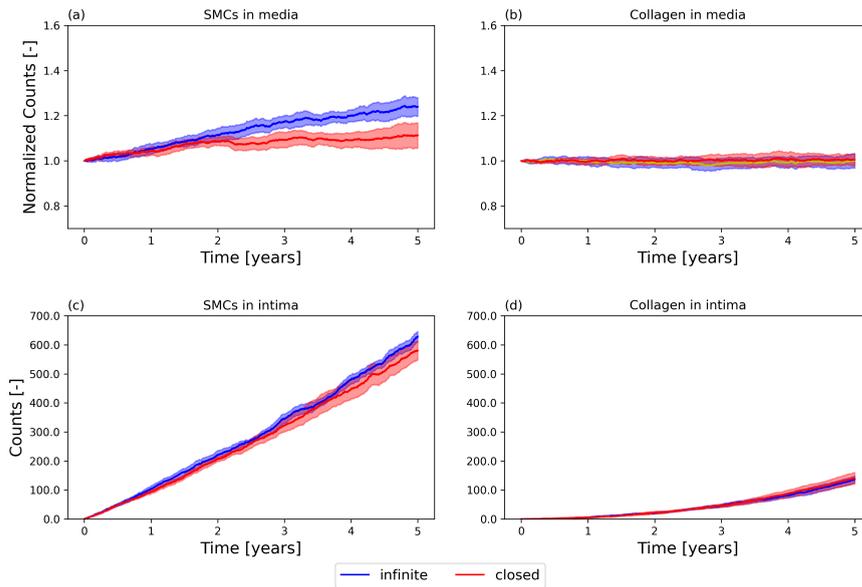


FIGURE 5.18 – Influence du choix des conditions limites du modèle de diffusion sur l'évolution des nombres de CML et de collagène dans la *media* et dans l'*intima*.

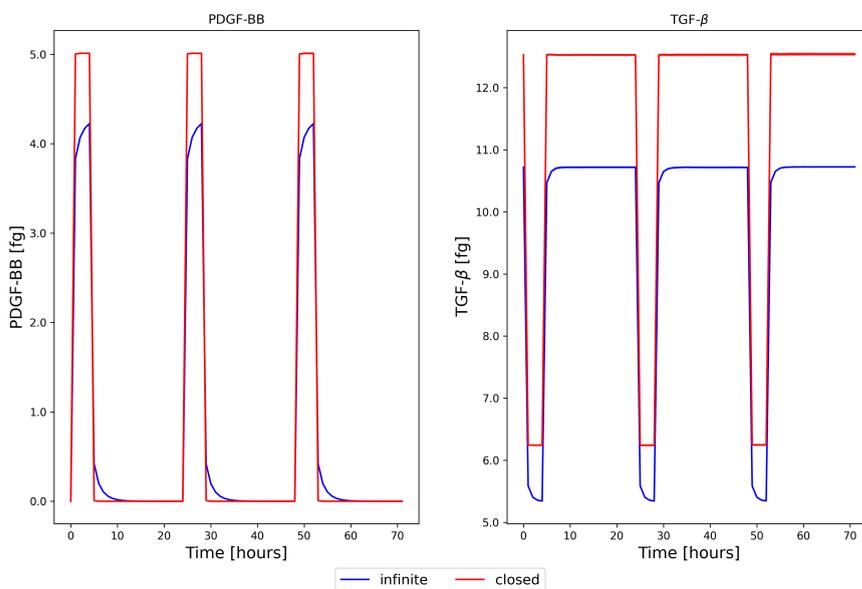


FIGURE 5.19 – La masse des deux facteurs de croissance PDGF-BB et TGF- β pour les deux conditions limites : infinie et fermée.

5.2/ MÉCANORÉGULATION DES PHÉNOMÈNES BIOLOGIQUES

5.2.1/ INFLUENCE DES CONTRAINTES CIRCONFÉRENTIELLES

Afin d'étudier l'influence de la mécanorégulation (influence de σ_θ) des phénomènes biologiques au cours de la croissance sur l'évolution du SMA, nous avons calculé, à chaque itération k , le champ de contraintes circonférentielles induit par la pression sanguine interne $p_i = 13,3$ Pa. Ce champ de contraintes a été calculé, dans un premier temps, en utilisant les équations de Lamé et en considérant l'artère comme un cylindre épais ayant un comportement mécanique élastique linéaire. Les équations de Lamé permettent de calculer les contraintes circonférentielles et radiales dans l'épaisseur, due à l'application des pressions interne et externe sur les parois du cylindre. Ces équations sont données par :

$$\sigma_r(r) = A - \frac{B}{r^2} \quad (5.1)$$

$$\sigma_\theta(r) = A + \frac{B}{r^2} \quad (5.2)$$

avec A et B des constantes à déterminer en fonction des conditions limites du modèle.

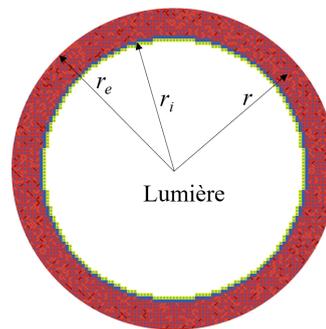


FIGURE 5.20 – La géométrie de l'artère utilisée dans NetLogo.

Dans notre cas, l'artère est soumise uniquement à une pression interne $p_i = 13,3$ kPa. Ainsi, les valeurs des contraintes radiales sur les rayons interne et externe (r_i et r_e) sont les suivantes :

$$r = r_i, \sigma_r = -p_i \quad (5.3)$$

$$r = r_e, \sigma_r = 0 \quad (5.4)$$

Ces conditions limites permettent de calculer les constantes A et B . La valeur de σ_θ est alors calculée pour chaque maille du SMA en fonction de sa position dans l'artère :

$$\sigma_\theta = \frac{p_i r_i^2}{r_e^2 - r_i^2} + \frac{r_i^2 r_e^2}{r^2} \left(\frac{p_i}{r_e^2 - r_i^2} \right) \quad (5.5)$$

En appliquant un champ de contraintes circonférentielles calculé par les équations précédentes, nous avons pris en compte la mécanorégulation des mécanismes cellulaires implémentés dans notre SMA.

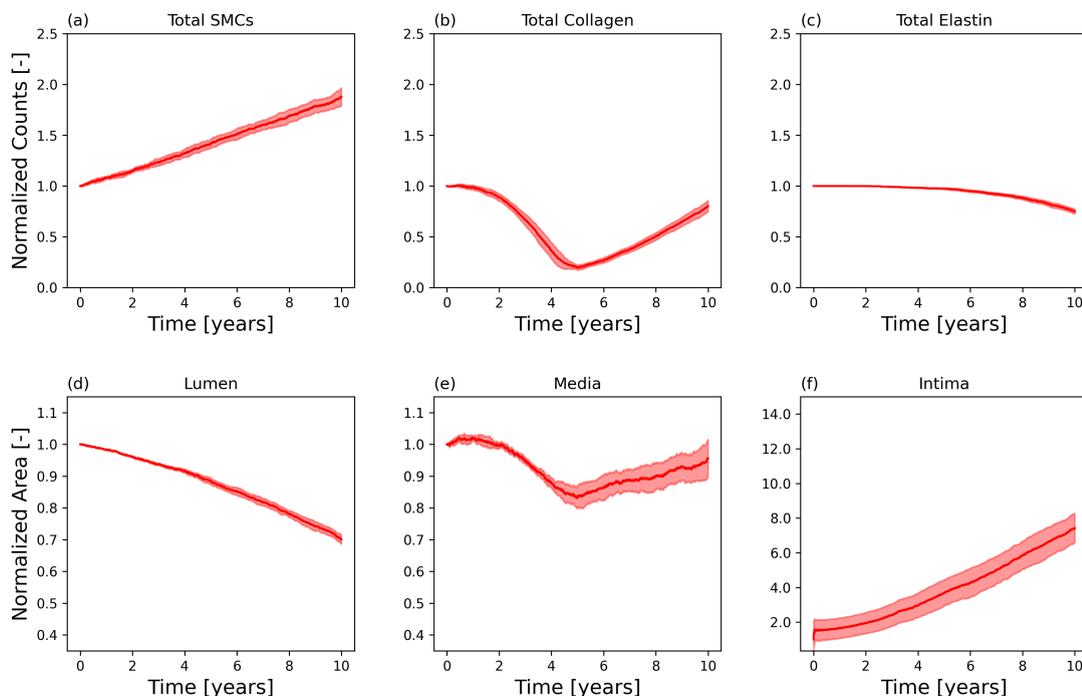


FIGURE 5.21 – Évolution du SMA en prenant en compte la mécanorégulation des mécanismes cellulaires implémentés.

La figure 5.21 montre l'évolution du SMA où les phénomènes biologiques sont modulés par les valeurs du WSS (τ) et celles des contraintes circonférentielles (σ_θ). Le modèle prédit également une hyperplasie intimale induite par un épaissement fibro-cellulaire après une durée de simulation de 10 ans. Le sténose est de l'ordre de 30 % au bout de 10 ans (Figure 5.21 (e)).

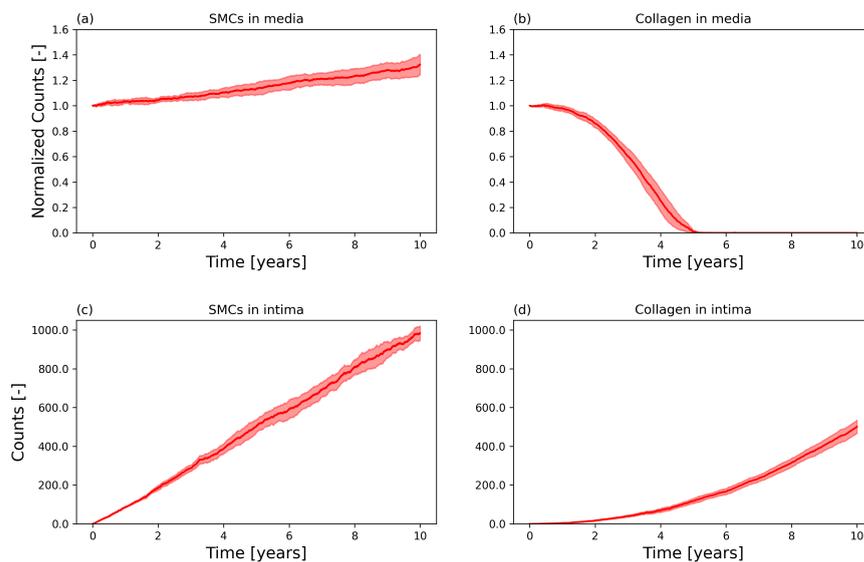


FIGURE 5.22 – Évolution des nombres d'agents CML et de collagène dans la *media* et dans l'*intima* en prenant en compte la mécanorégulation des mécanismes cellulaires implémentés dans le SMA.

De plus, une dégradation importante du collagène dans la *media* a été observée (Figure 5.22 (b)). Comme le montre la figure 5.21 (b), l'évolution du nombre total d'agents de collagène représente deux phases : une première phase qui correspond à la dégradation du collagène dans la *media* et une deuxième phase représentant la synthèse du collagène dans l'*intima*.

La figure 5.23 montre la variation du champ de contraintes circonférentielles dans la paroi artérielle durant le temps. Nous constatons une diminution des valeurs de σ_θ durant le temps. En effet, l'hyperplasie intimale induite par la diminution du WSS fait croître l'épaisseur de l'*intima* en diminuant la surface de la lumière. De plus, la pression sanguine appliquée sur l'endothélium a été supposée constante durant le temps. Par conséquent, cet épaissement engendre une diminution des contraintes circonférentielles (Eq. 5.5).

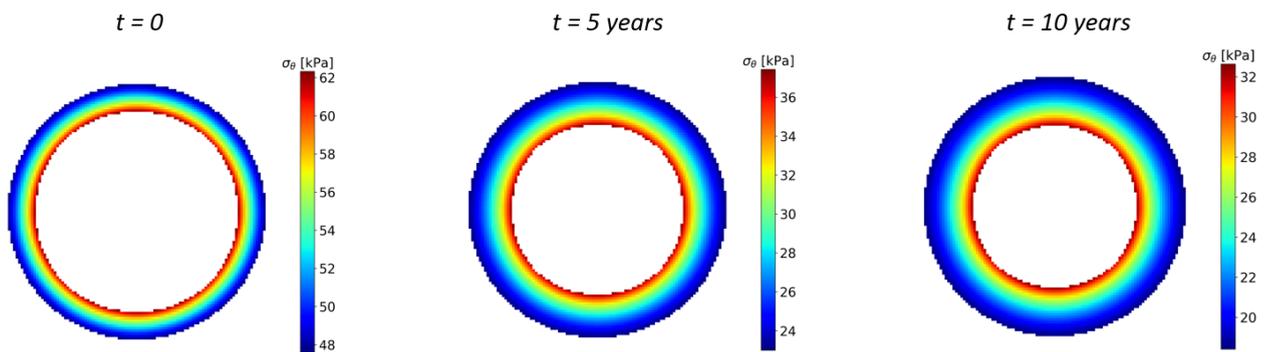


FIGURE 5.23 – Évolution du des valeurs du champ de contraintes circonférentielles durant le temps.

TABLE 5.4 – Le nombre final d'agents et des surfaces des couches de l'artère à $T_{\text{end}} = 10$ ans dans le cas où : i) les phénomènes biologiques sont modulés par τ uniquement ; ii) les phénomènes biologiques sont régulés par τ et σ_θ .

	τ	$\tau + \sigma_\theta$
CML	$1,93 \pm 0,25$	$1,87 \pm 0,15$
Collagène	$2,05 \pm 0,14$	$0,80 \pm 0,09$
Élastine	$0,99 \pm 0,002$	$0,75 \pm 0,04$
Lumière	$0,58 \pm 0,05$	$0,70 \pm 0,02$
Media	$1,07 \pm 0,15$	$0,95 \pm 0,10$
Intima	$10,2 \pm 2,14$	$7,41 \pm 1,48$

D'après les règles implémentées dans notre SMA, la diminution des contraintes circonférentielles induit la sécrétion du MMP-2 par les CML, enzyme responsable de la dégradation de la MEC dans la *media*. La diminution des contraintes circonférentielles au cours de la croissance est ainsi accompagnée par une augmentation de la masse de MMP-2 sécrétée par les CML dans la *media*. Par conséquent, les agents de collagène et d'élastine dans la *media* ont été dégradés, complètement après 5 ans concernant le collagène, puisque la probabilité de dégradation de collagène par le MMP-2 est plus élevée que celle de l'élastine.

5.2.2/ INFLUENCE DU TAUX DE DÉGRADATION DU MMP-2

La dégradation complète du collagène dans la *media* durant la croissance artérielle est due à la sécrétion du MMP-2 par les CML suite à la diminution des contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère. Dans notre SMA, nous avons également modélisé la dégradation naturelle du MMP-2 durant le temps. C'est-à-dire, le MMP-2 sécrété par les CML est éliminé du système avec un taux de dégradation égal à 1 % chaque heure. Nous supposons que ce paramètre joue un rôle essentiel dans l'accumulation du MMP-2 sécrété par les CML et donc dans la dégradation du collagène. La valeur considérée dans notre modèle a été issue du modèle de la croissance artérielle élaboré par Zahedmanesh et Lally (2012). Cependant, une autre valeur du taux de dégradation du MMP-2 issue de la littérature égale à 50 % par heure a été utilisée dans d'autres modèles de croissance (Keshavarzian et al., 2018).

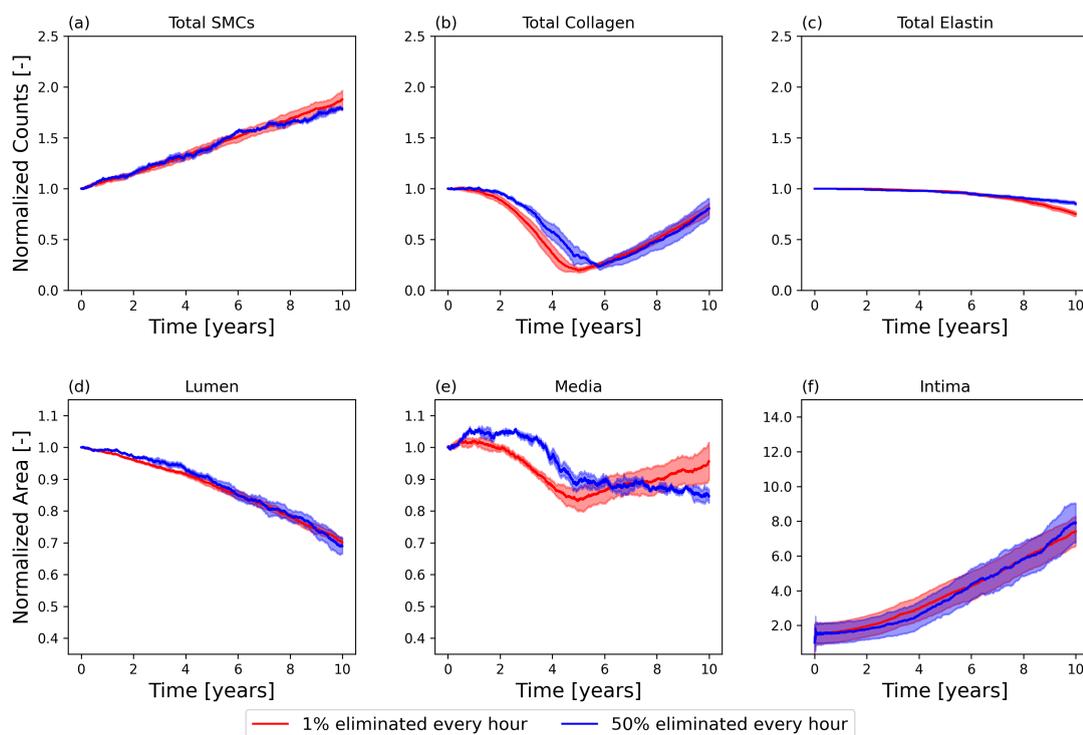


FIGURE 5.24 – Influence du paramètre de la dégradation naturelle du MMP-2 sur l'évolution du système.

Afin d'étudier la sensibilité du modèle à ce paramètre, nous avons choisi de tester le modèle avec un taux de dégradation de MMP-2 de 50 % chaque heure. Les résultats montrent que pour les deux valeurs, la dégradation du collagène était importante dans la *media*. Par contre, pour une dégradation naturelle de MMP-2 plus lente (1 % chaque heure), la dégradation du collagène a été plus rapide et a eu un effet plus observable sur l'épaisseur de la *media*. De plus, la dégradation de l'élastine a été plus importante pour le taux de dégradation plus lent de 1 %.

Cela est en accord avec la masse totale sécrétée du MMP-2 durant le temps. En effet, pour un taux de dégradation plus lent, l'accumulation du MMP-2 durant le temps est plus importante et donc la dégradation du collagène et de l'élastine sont plus importantes. Néanmoins, la masse de MMP-2 présente dans l'artère avec un taux de dégradation plus rapide, est suffisante pour engendrer une dégradation observable du collagène dans la *media*.

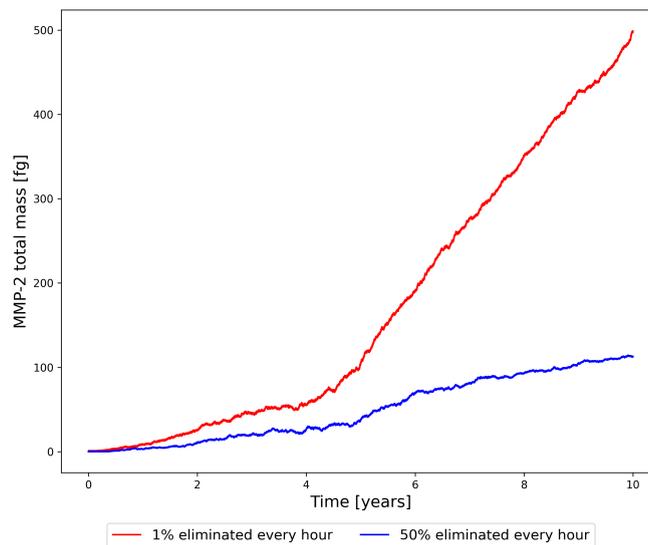


FIGURE 5.25 – Masse de MMP-2 sécrétée pendant 10 ans de simulation pour deux valeurs différentes de paramètres d'élimination de MMP-2.

5.3/ DISCUSSION

5.3.1/ ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DU MODÈLE À CERTAINS PARAMÈTRES

La plupart des SMA dépendent des règles de comportement empiriques qui nécessitent une paramétrisation en se basant sur des données expérimentales. Dans certaines études, une approche heuristique a été utilisée pour identifier les paramètres de ces règles. Cette approche consiste à effectuer des cycles de calibration et de vérification en comparant la sortie du modèle avec des caractéristiques histologiques des données expérimentales (Corti et al., 2020). D'autres auteurs ont obtenu leurs paramètres à partir des données expérimentales issues de la littérature (Keshavarzian et al., 2018; Thorne et al., 2011; Martin et al., 2015).

Notre approche consiste à combiner des tests expérimentaux avec notre SMA afin de calibrer les paramètres du SMA en fonction des résultats expérimentaux in-vitro. En plus de son effet mitogénique, le PDGF-BB est également un agent chimiotactique qui active la migration des SMCs de la *media* vers l'*intima*, ce qui est un phénomène clé dans le processus d'hyperplasie intimale. Par conséquent, la paramétrisation de la règle de sécrétion de PDGF-BB par les CE était une étape clé dans notre approche de modélisation. Nous avons mené des tests des HUVEC soumis à un flux afin d'identifier les paramètres de la règle qui donne la masse de PDGF-BB sécrétée par les CE en fonction du WSS. Nos résultats expérimentaux ont montré un rapport similaire des niveaux de PDGF-BB entre 1 et 3 Pa par rapport aux données de la littérature (Hsieh et al., 1991). Cette approche a augmenté la confiance dans notre SMA et a aidé à calibrer les autres paramètres issus de la littérature en fonction de nos résultats expérimentaux. Cependant, dans certains cas, les données expérimentales étaient rares et les modèles numériques ont été construits avec peu de points d'ajustement. Par exemple, la concentration molaire du NO sécrétée par les cellules endothéliales a été modélisée pour une valeur de la concentration estimée dans l'artère après l'atteint de l'état d'équilibre après la diffusion du NO dans l'artère. Cette règle pourra être améliorée quand la quantité du NO sécrétée par chaque CE sera connue. Ainsi, nous pourrions également modéliser la diffusion du NO dans l'artère.

L'étude de la sensibilité du modèle à chaque médiateurs sécrétés par les CE a permis de conclure que le TGF- β présente le plus d'influence sur l'évolution du système. Par conséquent, la prise en compte du TGF- β est crucial pour avoir une estimation plus précise de l'évolution de l'hyperplasie intimale durant le temps. L'étude de la sensibilité du modèle au coefficient de la diffusion du PDGF-BB a montré que ce paramètre contribue largement à la formation de l'hyperplasie intimale. Une estimation plus exacte de ce paramètre est indispensable pour la calibration du SMA. Bien que cette étude paramétrique ait permis d'identifier certains paramètres et médiateurs pertinents de l'hyperplasie intimale, une étude paramétrique plus détaillée qui prendrait en considération la variation de chaque paramètre des règles implémentées dans le SMA peut être envisagée afin d'identifier d'autres paramètres plus pertinents et les effets potentiellement synergiques entre les différents paramètres.

D'autre part, la plupart des données expérimentales proviennent de tests à court terme et ont été appliquées à des simulations à long terme dans notre modèle. Ainsi, les comportements à long terme de l'artère ont été ignorés pendant la période de 10 ans de la simulation au cours de laquelle les paramètres des mécanismes cellulaires modélisés sont maintenus constants. De plus, nous avons modélisé les effets de cinq facteurs qui affectent la dynamique des CML (PDGF-BB, TGF- β et NO) et de la MEC (MMP-2 et MMP-9). Le choix de ces facteurs a été basé sur une étude bibliographique concernant les effets de l'hémodynamique et les contraintes circonférentielles sur les cellules vasculaires. Notre objectif était d'identifier les facteurs les plus pertinents impliqués dans l'hyperplasie intimale. Cependant, au cours de ce processus, d'autres mécanismes cellulaires induits par l'hémodynamique ont été ignorés, tels que les effets du PDGF-AA et du PDGF-AB sur la prolifération et la migration des CML (Li et al., 2011).

5.3.2/ ÉPAISSISSEMENT FIBRO-CELLULAIRE DE L'*intima*

Dans notre modèle, nous avons modélisé la synthèse du collagène par les CML qui ont migré de la *media* vers l'*intima*. Ce mécanisme, souvent ignoré dans les modèles de la croissance artérielle existants dans la littérature, joue un rôle très important dans la formation de l'hyperplasie intimale. En effet, des observations histologiques montrent un épaissement intimal formé de CML et de la MEC (Schwartz et al., 1992). De plus, des auteurs ont prouvé que les CML ayant un phénotype synthétique sont capables de synthétiser du collagène avec un taux plus élevé que celles ayant un phénotype contractile (Sjölund et al., 1986). Ainsi, le fait de ne pas prendre en compte la synthèse de collagène dans l'*intima* peut engendrer une sous-estimation de la sténose artérielle. Notons également que dans notre modèle la synthèse du collagène provenait uniquement des CML qui ont migré dans l'*intima* et que d'autres mécanismes sont possibles qui activent la synthèse de collagène et d'autres éléments de la MEC.

5.3.3/ EFFETS DES CONTRAINTES CIRCONFÉRENTIELLES SUR L'HYPERPLASIE INTIMALE

Les effets des contraintes circonférentielles ont été significativement observables sur la dégradation du collagène et de l'élastine dans l'artère. Cela est dû à la sécrétion du MMP-2 induite par la diminution des contraintes circonférentielles durant la croissance. De plus, le collagène de la *media* était entièrement dégradé après 5 ans et le contenu en élastine a diminué de 25 % après 10 ans.

Durant les premières années de simulation, la dégradation du collagène dans la *media* était plus importante que la prolifération des CML induite par la diminution du WSS. Cela a entraîné une diminution de l'épaisseur de la *media* jusqu'à ce que tout le collagène soit dégradé (Figure 5.22). Ces observations suggèrent que la dégradation de la MEC dans la *media* peut être considérée comme marqueur de la formation de l'hyperplasie intimale chez les travailleurs susceptibles d'être atteints du syndrome de Raynaud vibratoire.

De plus, ces résultats sont cohérents avec les conclusions de Bayer et al. (1999) sur la réponse atrophique d'une artère dans le cas d'une diminution des contraintes. Ces auteurs ont observé une diminution du contenu en collagène et une réduction de l'épaisseur de la média due à la diminution des contraintes circonférentielles. Cependant, nous n'avons pas observé de diminution des CML dans la média, comme le suggèrent les résultats expérimentaux. Ceci est dû à la diminution répétée du WSS induite par les vibrations qui a provoqué la prolifération des CML ; un mécanisme qui n'était pas pris en compte dans l'étude de Bayer et al. (1999).

Cependant, dans cette étude, une loi élastique linéaire a été utilisée pour décrire le comportement mécanique de l'artère. C'est une hypothèse forte puisque le comportement mécanique de l'artère est non-linéaire anisotrope.

5.4/ SYNTHÈSE

Nous avons présenté dans ce chapitre les résultats du SMA qui décrit l'hyperplasie intimale induite par la diminution du WSS après exposition aux vibrations. Nous avons étudié l'influence des médiateurs modulés par le WSS, à l'exception du PDGF-BB (le facteur clé dans notre modèle pour le déclenchement de l'hyperplasie intimale), sur la formation de l'hyperplasie intimale. Parmi les trois médiateurs testés (le TGF- β , le NO et le MMP-2), le TGF- β a eu les effets les plus significatifs sur la prolifération des CML, l'épaisseur de la *media* et la formation de l'hyperplasie intimale. De plus, les effets du NO étaient clairement visibles sur la prolifération des CML dans la *media* alors que les surfaces de la lumière et de l'*intima* n'étaient pas statistiquement différentes ($p > 0,05$) de celles du modèle complet.

L'analyse de sensibilité sur le coefficient $D_{\text{PDGF-BB}}$ a montré qu'une diminution d'un ordre de grandeur peut engendrer une occlusion de la lumière après 4 ans. Cependant, en augmentant la valeur de $D_{\text{PDGF-BB}}$, le modèle tend vers une croissance vers l'extérieur caractérisée par une augmentation de la surface de la *media* avec une légère diminution de la surface de la lumière. De plus, nous avons montré que l'effet des conditions limites du modèle de diffusion avaient une influence sur l'épaisseur de la *media*.

Notre modèle a été capable de prédire la variation de MMP-2 et la dégradation de la MEC dans le cas d'une baisse des contraintes circonférentielles dans la paroi artérielle. Dans notre modèle, la réponse atrophique liée à la baisse de ces contraintes s'est manifestée par une croissance moins importante de l'*intima* dans le cas où les mécanismes cellulaires mécanorégulés sont pris en compte en plus de ceux régulés par le WSS uniquement. En outre, nous avons mis en évidence que le contenu en MEC dans la *media* était principalement régulé par le champ de contraintes circonférentielles. Cela correspond aux observations expérimentales issues de la littérature (Keshavarzian et al., 2018).

SIMULATION PAR COUPLAGE SYSTÈME MULTI-AGENTS — ÉLÉMENTS FINIS

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats du modèle mécano-biologique qui consiste en un couplage complet entre le modèle SMA présenté précédemment et le modèle EF qui décrit le comportement mécanique de l'artère. Le couplage des deux modèles s'effectue par une étape de communication entre le SMA implémenté dans NetLogo et le modèle EF élaboré dans FEniCS. Le modèle EF permet de simuler le champ de contraintes circonférentielles à partir de la géométrie récupérée de NetLogo.

Dans la section précédente, le champ de contraintes circonférentielle a été estimé au sein du SMA en utilisant les équations de Lamé pour un comportement mécanique linéaire. Or, l'artère exhibe un comportement mécanique hyperélastique anisotrope, et donc une estimation simple des contraintes circonférentielles en faisant l'hypothèse d'un comportement élastique linéaire représente une hypothèse forte. Ainsi, le couplage du SMA avec un modèle d'EF présente un avantage de modélisation du comportement mécanique de l'artère par des lois qui reflètent plus la réalité biologique.

Nous étudions en premier temps l'effet du temps de couplage t_c sur l'évolution du modèle. Ensuite, nous présentons l'influence du comportement mécanique de l'artère sur la formation de l'hyperplasie intimale. De plus, nous étudions l'effet du milieu environnant de l'artère, en considérant un cas idéal où l'artère est libre et un autre cas où l'artère est entourée par les tissus mous de la chair. Enfin, nous présentons l'influence de la valeur σ_{\min} qui est la valeur limite minimale des contraintes qui déclenche la sécrétion du MMP-2 par les CML.

6.1/ PAS DE TEMPS DU COUPLAGE

Le temps d'exécution de l'étape de communication entre le modèle SMA et le modèle EF est approximativement égal à deux minutes. Si le couplage est effectué à chaque itération la durée d'exécution de chaque simulation augmente énormément par rapport au cas sans couplage. En effet, chaque itération du SMA sans couplage est exécutée en quelques millisecondes seulement. Nous avons d'abord étudié l'effet du temps de couplage avec le modèle de l'élasticité linéaire.

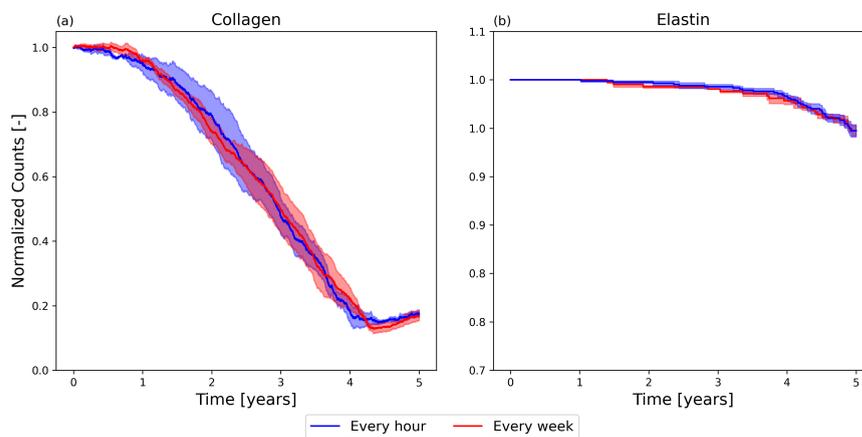


FIGURE 6.1 – La variation des nombres normalisés des agents de collagène et d'élastine pour les deux valeurs de t_c .

Nous avons considéré un temps de couplage égal à une semaine. Ce choix du temps de couplage a été basé sur l'hypothèse que dans notre SMA, nous considérons que les variations du nombre des agents sont minimales pendant une semaine de temps de simulation et donc n'engendrent pas un changement de la géométrie. Nous comparais l'évolution du système dans les deux cas : $t_c = 1$ heure et $t_c = 168$ heures.

Les résultats montrent que les variations du nombre d'agents de collagène et d'élastine sont identiques pour les deux cas considérés (Figure 6.1). La figure 6.2 montre que pour les deux valeurs de t_c , le modèle prédit 10 % de sténose artérielle après 5 ans. Cela signifie qu'un pas de couplage d'une semaine a peu d'effets sur l'évolution du système. Dans notre cas, puisque nous prenons $T_{\text{end}} = 5$ ans, nous considérons qu'un pas de couplage d'une semaine permet de prédire un taux de sténose artérielle comparable avec le pas de couplage d'une heure.

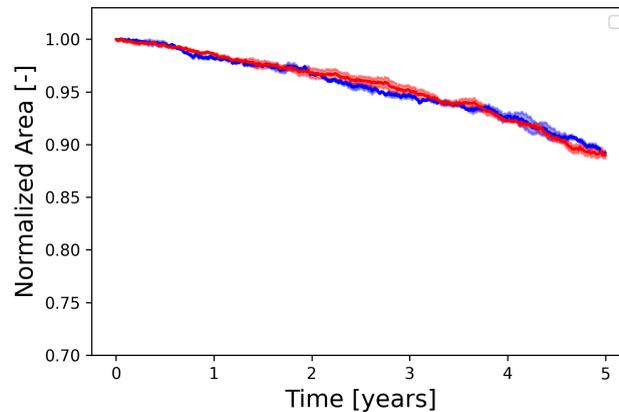


FIGURE 6.2 – Variation de la surface de la lumière artérielle pour les deux valeurs de t_c .

La figure 6.3 montre que la diminution des contraintes circonférentielles pour les deux valeurs était similaire jusqu'à 4 ans de temps de simulation. Cependant, cela ne peut pas être prédit pour un temps de simulation plus long, et donc une autre étude doit être effectuée pour un temps de simulation plus long.

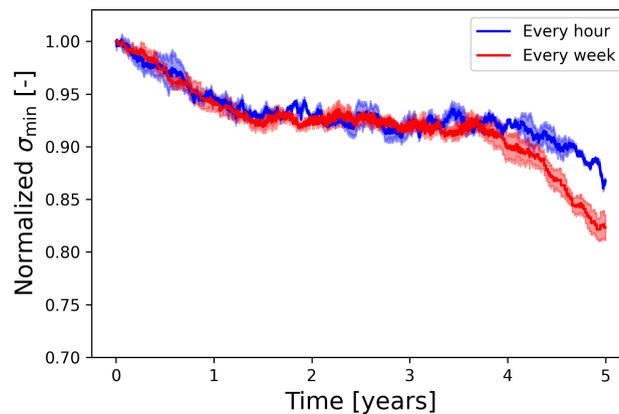


FIGURE 6.3 – La variation de la valeur minimale des contraintes circonférentielles σ_{\min} pour les deux valeurs de t_c .

6.2/ INFLUENCE DE LA LOI DE COMPORTEMENT MÉCANIQUE DE L'ARTÈRE

L'influence du comportement mécanique de l'artère sur l'évolution du système pendant 5 ans a été étudiée. Nous avons testé deux lois de comportement mécanique isotrope (Néo-Hooke) et anisotrope (HGO), souvent utilisée pour la modélisation du comportement mécanique de l'artère (Keshavarzian et al., 2018, 2019). En effet, un modèle mécanique plus complexe nécessite le couplage avec un modèle EF et augmente le temps de calcul, mais reflète mieux la réalité biomécanique. L'objectif de cette étude est de quantifier l'erreur commise sur la prédiction du système utilisant des lois de comportement mécanique plus simples et moins coûteuse en temps de calcul.

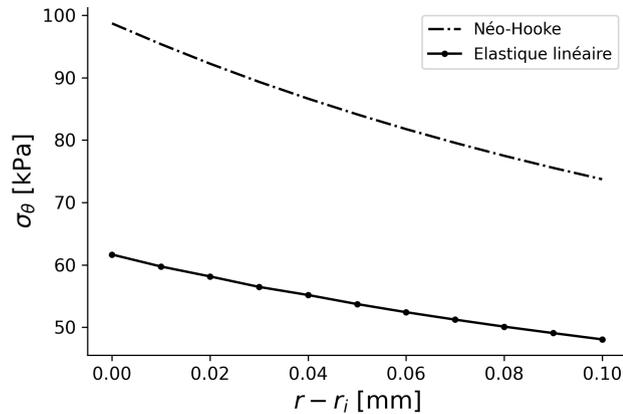


FIGURE 6.4 – Distribution des contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère pour une loi élastique linéaire et la loi néo-hookéenne au premier pas de calcul $k = 0$.

D'abord, la figure 6.4 montre que la distribution du champ de contraintes dans l'épaisseur de l'artère à $k = 0$ varie selon la loi de comportement employée. De plus, nous remarquons que les valeurs minimales (σ_{\min}) et maximales (σ_{\max}) des contraintes circonférentielles dans la paroi artérielle varient également en fonction de la loi de comportement mécanique et des paramètres associés. Pour une loi élastique linéaire nous obtenons $\sigma_{\min} = 47,5$ kPa et $\sigma_{\max} = 62,5$ kPa alors que pour une loi néo-hookéenne les valeurs sont $\sigma_{\min} = 78$ kPa et $\sigma_{\max} = 98$ kPa.

D'autre part, la figure 6.5 montre la distribution des contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère pour la loi anisotrope HGO (Table 4.2). Contrairement aux lois isotropes, la distribution des contraintes dans l'épaisseur d'une artère anisotrope n'est pas uniforme selon l'angle θ . Les valeurs minimale et maximale des contraintes dans le cas d'un comportement mécanique anisotrope sont données par : $\sigma_{\min} = 38$ kPa et $\sigma_{\max} = 190$ kPa.

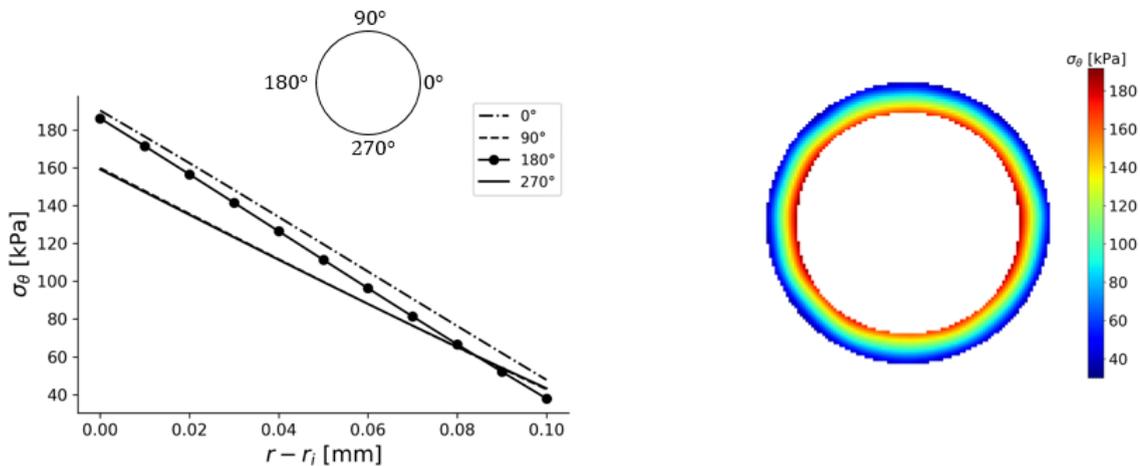


FIGURE 6.5 – Distribution du champ de contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère pour la loi hyperélastique anisotrope à $k = 0$.

Ensuite, le modèle mécano-biologique a été simulé en couplant le modèle SMA avec le modèle EF selon l'organigramme de la figure 4.6. Les deux cas de comportement mécanique isotrope (Néo-Hooke) et anisotrope (HGO) ont été étudiés et comparés avec le modèle de l'élasticité linéaire. Le couplage entre les deux modèles s'effectue chaque semaine. D'autre part, les valeurs des contraintes σ_{\min} et σ_{\max} ont été modifiées dans les règles du SMA qui dépendent des contraintes circonférentielles, selon la loi de comportement utilisée. Ainsi, en fonction de la loi mécanique utilisée, σ_{\min} et σ_{\max} sont recalculées et deux valeurs différentes sont alors prises en compte dans le modèle SMA.

Les résultats de la figure 6.6 montrent que l'emploi d'une loi élastique linéaire ou une loi néo-hookéenne entraîne des prédictions similaires. Les variations des nombres des agents durant le temps est similaire pour les deux lois considérées. De plus, le taux de sténose artérielle prédite (Figure 6.6 (d)) par le modèle est quasi-identique pour les deux lois élastique linéaire et hyperélastique (Néo-Hooke).

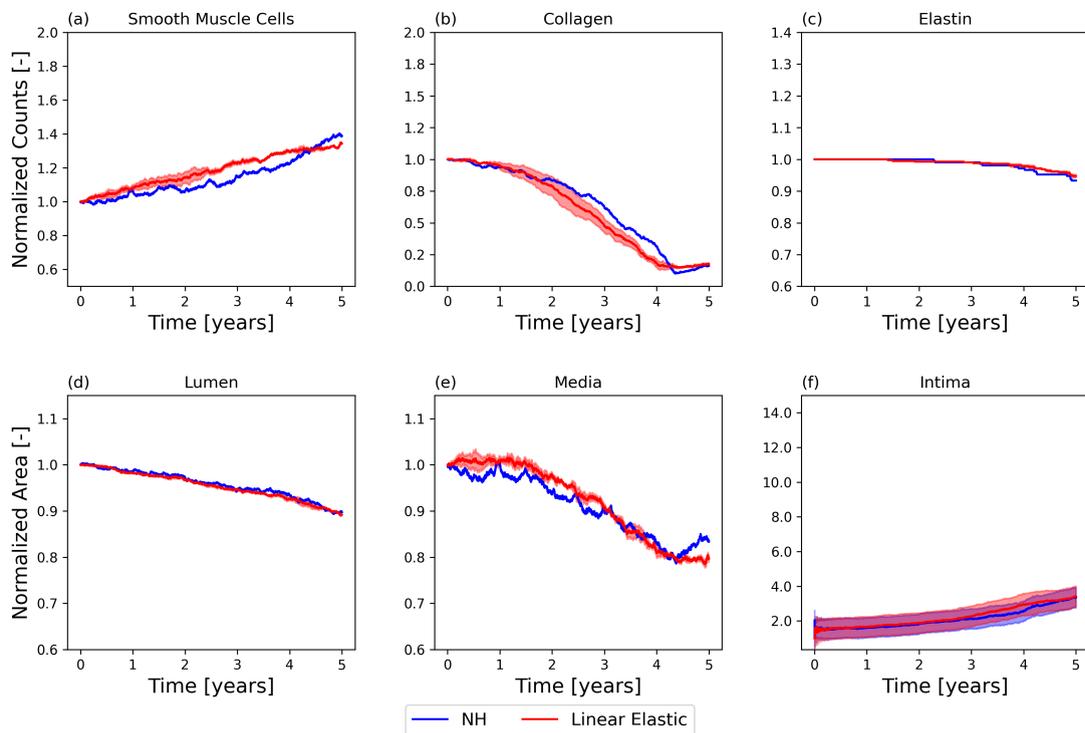


FIGURE 6.6 – Variations du nombre d'agents ainsi que de l'épaisseur des couches artérielles durant le temps pour la loi élastique linéaire et la loi hyperélastique de Néo-Hooke.

D'autre part, l'emploi d'une loi anisotrope peut modifier l'évolution du nombre des agents de collagène dans la *media*. En effet, d'après la figure 6.7 (b), nous observons que l'emploi d'une loi hyperélastique anisotrope n'engendre pas le même taux de dégradation du collagène durant le temps que dans le cas d'une loi élastique linéaire. Cela a eu un effet également sur l'évolution de l'épaisseur de la *media* durant le temps (Figure 6.7 (e)). En raison d'une dégradation moins importante du collagène pour un comportement HGO, l'épaisseur de la *media* n'a pas diminué avec la même tendance que dans le cas de la loi élastique. Cependant, le taux de la sténose artérielle prédite (Figure 6.7

(d)) par le modèle est le même pour les deux lois de comportement mécanique considérées.

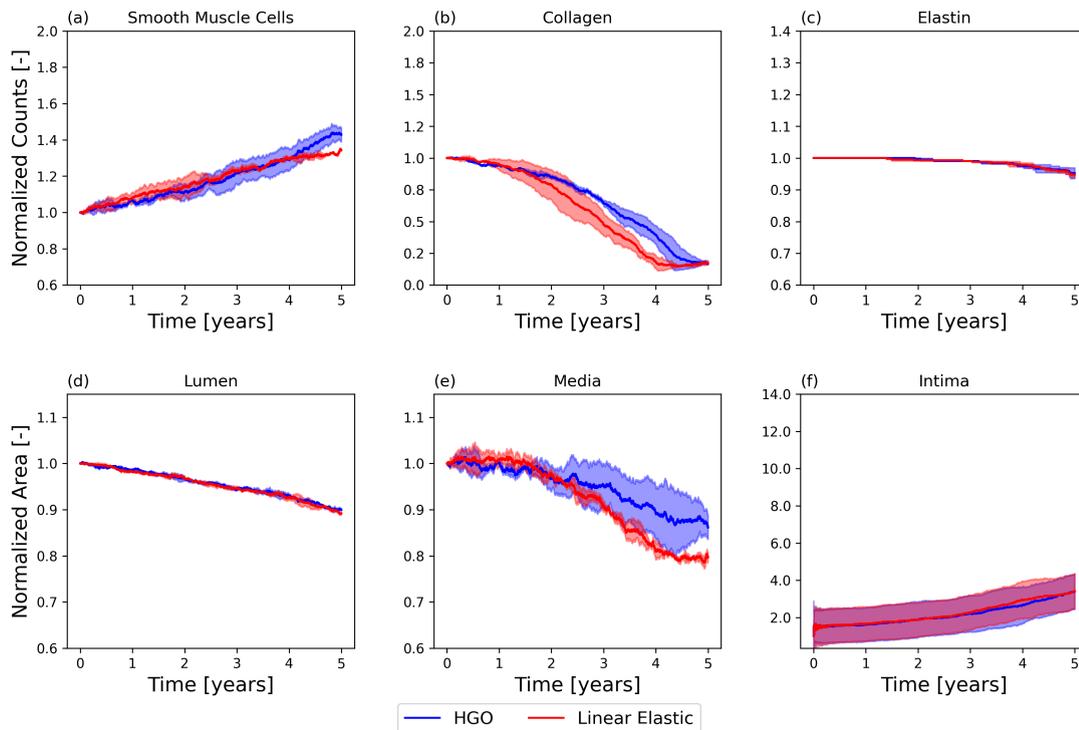


FIGURE 6.7 – Variations du nombre d'agents ainsi que de l'épaisseur des couches artérielles durant le temps pour la loi élastique linéaire et la loi hyperélastique anisotrope (HGO).

6.3/ INFLUENCE DU MILIEU ENVIRONNANT DE L'ARTÈRE

En réalité, l'artère digitale est entouré des tissus mous qui sont ceux de la chair. Cela peut modifier le champ de contraintes engendré dans l'artère. Ainsi, la présence des tissus mous autour de l'artère a été prise en compte afin d'étudier son influence sur le développement de l'hyperplasie intimale.

Le modèle EF de l'artère a été intégré alors dans un modèle de la chair qui modélise la présence des tissus mous. La présence de l'os à une distance $L = 2 \times D$ du centre de l'artère, où D est le diamètre de l'artère, a été modélisée par une condition de déplacement nul sur l'une des frontières (Γ_{os}) du modèle (Figure 6.8).

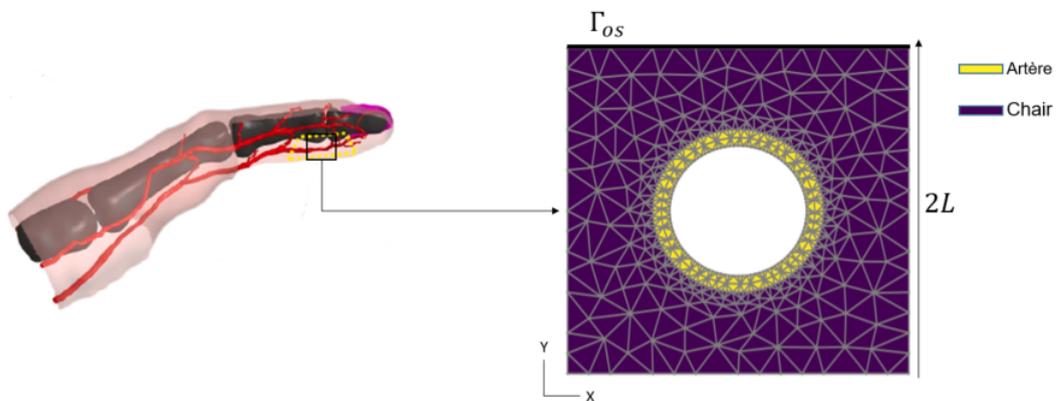


FIGURE 6.8 – Le maillage EF et les conditions limites montrant la chair et la frontière avec un déplacement nul imposé pour représenter la présence de l'os dans le doigt (supposé indéformable) (à partir de Noël et Settembre (2022)).

Dans un premier temps, nous avons choisi une loi élastique linéaire pour modéliser l'artère et la chair. Le module de Young de l'artère digitale est considéré identique à celui d'une artère coronaire et est égal à $E_{artère} = 454,7$ kPa (Noble et al., 2020). Le module de Young de la chair du doigt a été obtenu à partir de mesures effectuées à l'INRS et est égal à $E_{chair} = 13$ kPa (Noël, 2018).

La figure 6.9 (a) montre la distribution des contraintes dans l'épaisseur pour l'artère seule et l'artère entourée par la chair. Nous remarquons que les valeurs des contraintes varient entre les deux cas de conditions limites, où elles sont plus faibles dans le cas où la chair entourant l'artère est prise en compte. De plus, la distribution des contraintes n'est pas uniforme en fonction de l'angle de rotation θ . Ce qui montre une anisotropie engendrée par la présence du milieu environnant.

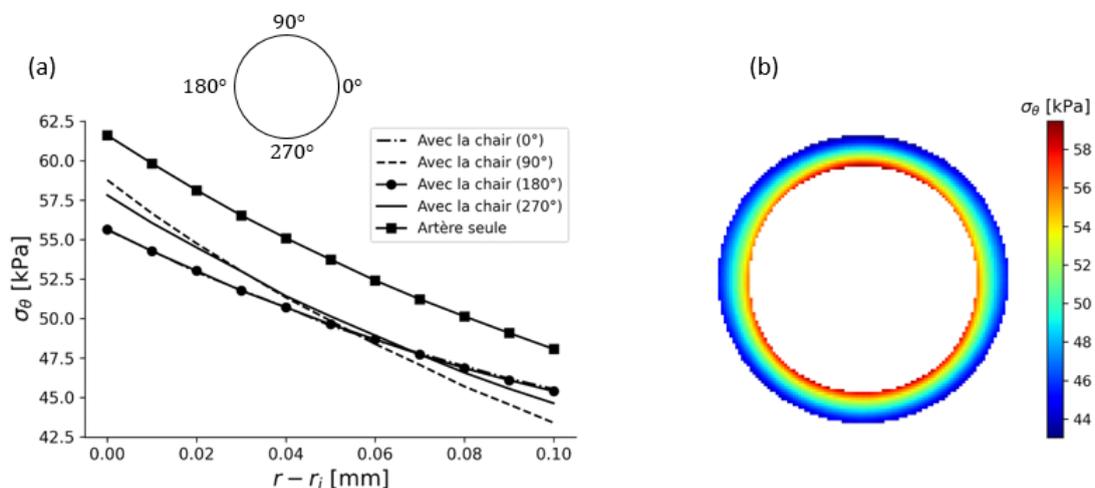


FIGURE 6.9 – Distribution du champ de contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère entourée par la chair à $k = 0$ en fonction de r pour plusieurs orientations.

Nous avons alors simulé l'hyperplasie intimale en prenant en considération ces deux choix de condi-

tions limites : une artère seule et l'artère entourée par la chair. Les valeurs des contraintes minimales et maximales sont également modifiées selon le cas testé. Les simulations montrent que le comportement du système est similaire dans les deux cas et donc que la présence de la chair n'a pas d'influence sur l'évolution du système durant les 5 ans de calcul (Figure 6.10).

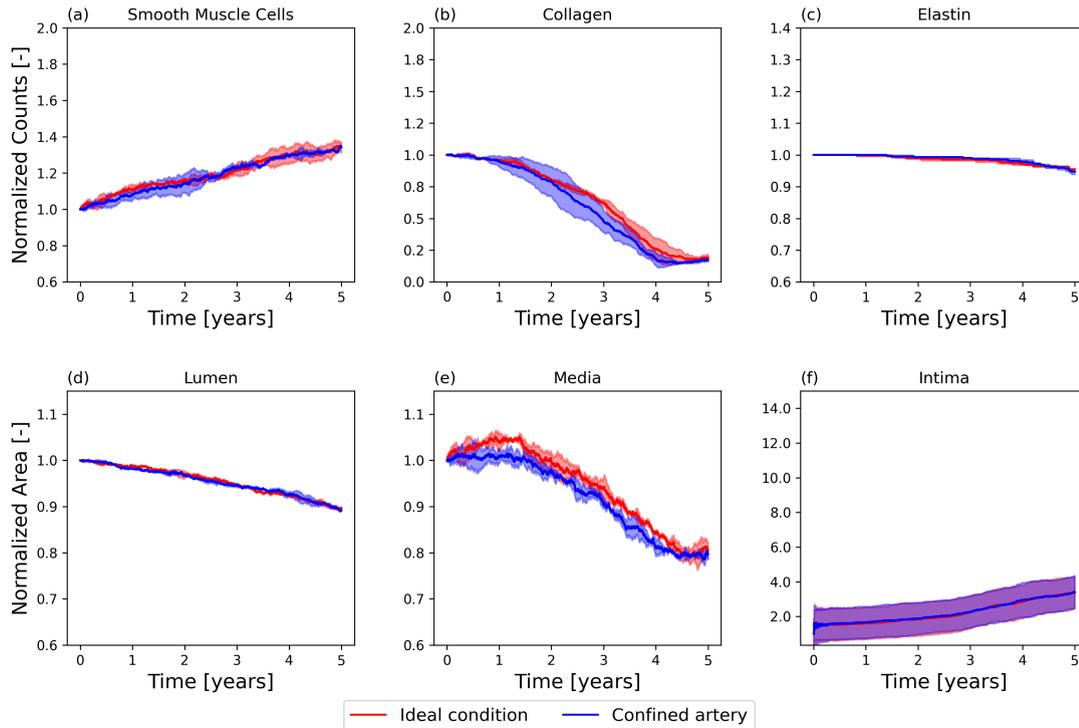


FIGURE 6.10 – Variation du nombre d'agents ainsi que des surfaces des couches de l'artère normalisées en fonction de temps dans le cas où l'artère est seule (Ideal condition) et entourée par la chair (Confined artery).

6.4/ INFLUENCE DE LA VALEUR LIMITE MINIMALE DES CONTRAINTES CIRCUMFÉRENTIELLES

Dans notre modèle, les règles des phénomènes biologiques mécanorégulés sont implémentées en fonction des deux valeurs limites minimales (σ_{\min}) et maximales (σ_{\max}) du champ de contraintes circumférentielles. Ces valeurs sont issues du champ de contraintes obtenu dans la paroi artérielle. Ces contraintes dépendent de la loi de comportement mécanique appliquée. Par exemple, pour une loi élastique linéaire, nous avons pris $\sigma_{\min} = 47,5$ kPa et $\sigma_{\max} = 62,5$ kPa. Puisque dans notre application du modèle, il y a une diminution des contraintes circumférentielles durant la croissance, nous avons choisi d'étudier l'influence de σ_{\min} sur l'évolution du système. Le modèle a été simulé alors en prenant en compte une autre valeur de la contrainte minimale limite égal à $\sigma_{\min} = 35$ kPa. Cette valeur est utilisée par Boyle et al. (2010) dans leur modèle de la resténose artérielle. La figure 6.11 montre l'influence de cette valeur surtout sur l'évolution des sorties du modèle. En particulier, le choix de σ_{\min} a un effet très important sur la dégradation du collagène au cours du temps (Figure 6.11). En effet, pour une valeur de $\sigma_{\min} = 35$ kPa plus petite à la valeur minimale calculée à $k = 0$,

la baisse des contraintes durant la croissance n'atteint pas tout de suite la valeur de déclenchement des phénomènes biologiques mécanorégulés et le système reste plus longtemps dans les valeurs basales des contraintes circonférentielles pour laquelle il n'y a pas de dégradation du collagène.

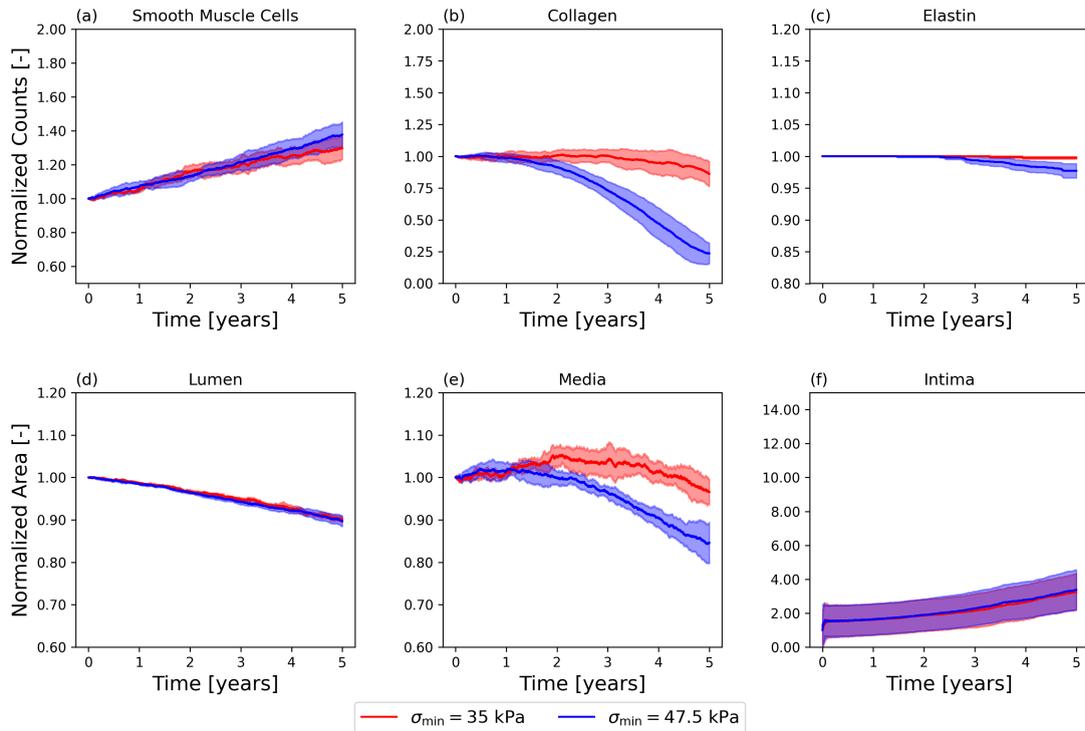


FIGURE 6.11 – Influence de la valeur de σ_{\min} sur l'évolution du système au cours du temps.

6.5/ DISCUSSION

L'élaboration d'un modèle mécanique élément-finis présente l'avantage de pouvoir utiliser des lois de comportement plus adaptées aux propriétés hyperélastiques et anisotropes de l'artère que la loi simple élastique linéaire. Le couplage du système multi-agents avec ce modèle mécanique permet alors de fournir un champ de contraintes circonférentielles issue de la loi de comportement considérée plus ou moins proche de la réalité.

L'ajout d'une étape de communication entre le SMA et le modèle mécanique engendre une augmentation du temps de calcul pour une simulation du modèle mécano-biologique. En réalité, le champ des contraintes circonférentielles est engendré dans la paroi artérielle suite à la pression sanguine dans une échelle temporelle de millisecondes. Par conséquent, une variation de la géométrie de l'artère engendre instantanément une variation dans le champ de contraintes. Dans notre modèle, la durée de chaque itération du modèle est fixée à $T = 1$ heure. Idéalement, une mise à jour du champ de contraintes circonférentielles à chaque itération sera la plus réaliste. Néanmoins, un couplage SMA-EF à chaque itération est très coûteux en terme de temps de calcul (deux minutes de temps de calcul de plus pour chaque itération).

De plus, les valeurs de probabilités (Eq. 3.10, 3.15) qui décrivent la dynamique des agents utilisées

dans notre modèle permet de postuler que le changement de géométrie à chaque itération est minimale. Ainsi, nous avons considéré que pendant une semaine ($t_c = 168$ h) les variations au sein du SMA n'engendrent pas une variation du champ de contraintes, comme le montrent les résultats du modèle pour les deux valeurs t_c ($t_c = 1$ h et $t_c = 168$ h). Cependant, cette conclusion est valable pour les paramètres utilisés dans le SMA, et donc elle peut changer si les paramètres varient. De plus, l'étude d'autres valeurs de t_c sera envisagée afin de quantifier l'évolution du système en fonction de cette valeur et pour des durées de simulation (T_{end}) qui correspondent à des périodes de travail plus longues.

Ensuite, les simulations ont montré que la loi de comportement considérée pour la modélisation du comportement mécanique de l'artère n'influence pas le développement de la sténose artérielle pendant les 5 ans de calcul. Dans cette étude, pour toutes les lois testées, la valeur de la pression appliquée sur l'endothélium pour la simulation du champ de contraintes a été inchangée et fixée à sa valeur basale homéostatique $P = 13,3$ kPa. C'est une forte hypothèse qui postule que la pression sanguine est constante durant le temps et ne varie même pas avec la variation de la géométrie de l'artère. À court terme, la pression sanguine subit des variations durant le cycle cardiaque entre les phases systole ($P = 16$ kPa) et diastole ($P = 10,6$ kPa) et cela peut éventuellement modifier les valeurs du champ de contraintes en fonction du cycle cardiaque. De plus, la pression sanguine change avec le changement de la géométrie et avec l'âge (Pinto, 2007). Cela n'est pas pris en compte dans notre modèle. Ainsi, l'application d'une pression sanguine constante durant la croissance a généré une diminution des contraintes circonférentielles avec l'augmentation de l'épaisseur. Les résultats du modèle mécano-biologique ont montré que cette diminution a eu le plus d'effets sur la dégradation du collagène dans l'artère. Cela a également été mis en évidence dans l'étude de Bayer et al. (1999) sur l'effet atrophique de la diminution des contraintes circonférentielles sur la *media*. D'ailleurs, ces résultats sont susceptibles de changer si une valeur de pression qui change durant le temps est prise en compte.

Nous avons montré également que la prise en compte du milieu environnant de l'artère, constitué des tissus mous de la chair, n'a pas d'effet sur le développement de l'hyperplasie intimale. Par contre, nous remarquons que la présence des tissus mous avec la condition limite qui décrit la présence de l'os, confère à l'artère une anisotropie dans la distribution du champ de contraintes. Par conséquent, ces résultats montrent que la prise en compte de ce milieu environnant est indispensable pour des études futures d'une croissance non uniforme.

Finalement, nous avons postulé que l'indifférence du modèle aux lois de comportement mécanique ainsi les conditions limites utilisées est due aux règles implémentées dans notre SMA, qui dépendent des valeurs limites, minimales et maximales, des contraintes circonférentielles pour le déclenchement des phénomènes liés à l'atrophie. Par manque de données expérimentales sur ces deux valeurs limites, nous avons supposé que ces deux valeurs correspondent aux deux valeurs minimales et maximales du champ de contraintes engendré dans l'artère pour chaque loi de comportement utilisée. Ainsi, ces valeurs limites ont été modifiées en fonction du champ de contraintes obtenues pour chaque loi de comportement. Afin d'étudier l'influence de la valeur limite minimale σ_{min} sur l'évolution du système, nous avons simulé le modèle de l'hyperplasie intimale en utilisant

une valeur issue du modèle de croissance de Boyle et al. (2010) qui est égale à $P = 35$ kPa. Les résultats numériques montrent une dégradation de collagène dans l'artère durant le temps moindre pour une limite σ_{\min} plus faible. Cette étude montre que cette valeur limite a une influence sur le remodelage artériel modélisé en réponse à une diminution des contraintes circonférentielles. L'estimation de cette valeur nécessite une étude expérimentale qui permettrait de déterminer une valeur minimale des contraintes à laquelle les CML peuvent être soumises avant leur modulation en phénotype sécrétoire. De plus, il faut noter que les lois de comportement mécanique ne prennent pas en considération les contraintes résiduelles dans l'artère ni le comportement actif des CML. Cela peut également avoir un effet sur la valeur minimale ou maximale prise en considération dans la modélisation de l'hyperplasie intimale.

6.6/ SYNTHÈSE

Dans ce chapitre, nous avons montré les résultats issus du modèle mécano-biologique basé sur un couplage du SMA avec un modèle EF qui décrit le comportement mécanique de l'artère. D'abord, nous avons étudié l'effet du pas de couplage sur les résultats du modèle. Cette étude a permis de fixer un pas de couplage qui permet de minimiser le temps de calcul sans avoir des effets sur résultats des simulations durant le temps.

Ensuite, nous avons étudié l'effet de la loi de comportement mécanique sur le développement de l'hyperplasie intimale en testant une loi élastique linéaire, une loi néo-hookéenne et la loi anisotrope HGO. Nous avons constaté que les lois élastiques linéaire et hyperélastique prédisent les mêmes variations du système durant le temps. La loi hyperélastique anisotrope engendre moins de dégradation de collagène par rapport aux deux autres lois testées. Cela est dû à une diminution moins importante des contraintes circonférentielles durant l'épaississement. La même conclusion a été obtenue pour le choix des conditions limites où on a testé deux cas : artère seule et artère entourée de la chair. Le comportement du système était le même. Enfin, nous avons montré que la valeur des contraintes circonférentielles minimales influence le taux de dégradation du collagène dans l'artère durant le développement de l'hyperplasie intimale. Cela montre que l'identification de cette valeur par des données expérimentales est nécessaire pour avoir une prédiction plus exacte du modèle.

IV

CONCLUSION

CONCLUSION GÉNÉRALE

7.1/ CONCLUSION

Au cours de cette thèse, nous avons développé un modèle mécano-biologique qui permet de prédire le développement de l'hyperplasie intimale chez les travailleurs exposés aux vibrations transmises au système main-bras. Notre modèle consiste en un couplage entre un système multi-agents, qui décrit les phénomènes biologiques impliqués dans le processus de l'hyperplasie intimale, avec un modèle éléments finis, qui décrit le comportement mécanique de l'artère digitale. La contribution principale de notre travail est la mise en œuvre d'une approche de modélisation de la croissance et du remodelage artériels à différentes échelles temporelle et spatiale. Notre modèle est ainsi capable de décrire la sécrétion des médiateurs biochimiques par les cellules vasculaires à l'échelle moléculaire, la dynamique des cellules vasculaires régulée par ces médiateurs et le comportement mécanique de l'artère à l'échelle tissulaire.

Notre hypothèse de départ postule que la diminution du WSS, suite à une exposition chronique et répétée aux vibrations, contribue au développement de l'hyperplasie intimale, qui est l'une des manifestations pathologiques du syndrome de Raynaud vibratoire.

Tout d'abord, nous avons construit un modèle mécano-biologique qui décrit les interactions entre les différents phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intimale. Ces phénomènes, régulés par les valeurs du WSS (τ) et les valeurs des contraintes circonférentielles (σ_θ), ont été identifiés d'après la littérature. Ce modèle a été ensuite implémenté dans un système multi-agents élaboré dans NetLogo. Une géométrie 2D de l'artère a été considérée contenant les cellules endothéliales (CE), les cellules musculaires lisses (CML) et les agents de collagène et d'élastine de la matrice extracellulaire (MEC). Les phénomènes biologiques ont été traduits en des règles de comportement, basées sur des lois mathématiques dont les paramètres ont été identifiés à partir de nos tests menés sur cellules sous flux, et à partir des données expérimentales issues de la littérature.

Nous avons mené des essais expérimentaux afin de mesurer la concentration du PDGF-BB sécrétée par les cellules endothéliales soumises à un flux pour deux valeurs du WSS décrivant un état vibré et un état non vibré ($\tau = 3$ Pa et $\tau = 1$ Pa respectivement). Nos résultats ont montré que les CE sécrètent plus de PDGF-BB quand elles sont soumises à un WSS de $\tau = 1$ Pa ($27,93 \pm 5,13$ pg·ml⁻¹) par rapport à $\tau = 3$ Pa ($18,50 \pm 7,97$ pg·ml⁻¹). Ces données expérimentales, combinées avec d'autres

issues de la littérature ont permis d'identifier les paramètres de la loi qui régit la sécrétion du PDGF-BB par les CE en fonction des valeurs du WSS.

D'autres données expérimentales issues de la littérature ont été également utilisées dans notre modèle et recalées selon notre cas d'application. Ces données ont permis de définir des lois et d'en extraire les paramètres. Ces lois, déterministes et probabilistes, régissent les phénomènes biologiques implémentés dans notre modèle. De plus, nous avons couplé le SMA avec un modèle de diffusion pour prendre en considération l'effet paracrine des médiateurs sécrétés par les CE sur la dynamique des CML dans la *media*. L'avantage que présente notre modèle est de pouvoir simuler simultanément des phénomènes biologiques régulés d'une part par les valeurs du WSS, introduites comme données d'entrée, et d'autre part par les valeurs des contraintes circonférentielles (σ_θ), calculées au sein du SMA en supposant un comportement mécanique simplifié de l'artère digitale et une pression sanguine constante durant le temps.

Ensuite, un modèle mécanique d'éléments finis a été élaboré dans le logiciel open source FEniCS, programmé en langage Python. L'objectif était de simuler un nouveau champ de contraintes circonférentielles en fonction des variations des épaisseurs des couches artérielles issues du SMA et pour des lois de comportement mécanique plus réaliste et plus complète. Ainsi, le maillage de la géométrie artérielle et la formulation variationnelle du problème mécanique ont été implémentés dans FEniCS. Trois lois hyperélastiques, isotropes (Néo-Hooke et Yeoh) et anisotrope (HGO), ont été ensuite implémentées et validées sur un cas test de gonflement en utilisant les librairies de résolution dans FEniCS.

Finalement, la communication entre le SMA et le modèle EF a été pilotée par la routine de couplage programmées dans Python. La variation des épaisseurs des couches artérielles durant la croissance est issue du SMA et communiquée au modèle EF où un nouveau champ de contraintes circonférentielles est simulé et réintroduit ensuite dans le SMA.

Le modèle mécano-biologique élaboré a été capable de maintenir un état d'équilibre dans l'état non vibré et de prédire le développement de l'hyperplasie intimale dans un état vibré décrivant un cycle d'exposition journalière aux vibrations. La modélisation de l'activité sécrétoire des CE à l'échelle moléculaire a permis d'étudier l'effet de chaque médiateur sécrété par les CE sur la croissance artérielle. Cette étude a mis en évidence l'effet prolifératif du TGF- β et du NO sur le développement de l'hyperplasie intimale. De plus, l'étude de la sensibilité du modèle au coefficient de la diffusion du PDGF-BB a souligné l'influence de ce paramètre sur le développement de l'hyperplasie intimale. Les résultats ont montré également que les conditions limites du modèle de diffusion influent également sur la prolifération des CML durant le temps puisqu'elles modifient les masses totales des médiateurs sécrétés par les CE.

La prise en compte des contraintes circonférentielles (σ_θ), souvent ignorées dans les modèles existants de l'hyperplasie intimale induite par l'hémodynamique, a mis en évidence la mécanorégulation (influence de σ_θ) des phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intimale. Le modèle a prédit un taux de sténose artérielle égal à 30 % après dix ans de simulation et quatre heures d'exposition aux vibrations par jour. La dégradation de la MEC dans la *media* a été mise en évidence par la diminution des valeurs de σ_θ au cours de la croissance artérielle. Cette étude a montré également

l'influence du taux de dégradation naturelle de l'enzyme MMP-2, responsable de la dégradation de la MEC sur l'accumulation de sa masse totale durant le temps.

De plus, nous avons étudié la sensibilité du modèle à la loi de comportement mécanique considérée pour le comportement mécanique de l'artère digitale. Pour se faire, le couplage avec le modèle EF a été effectué chaque semaine pendant le temps de simulation de cinq ans. Notre étude a montré que bien que la distribution du champ de contraintes circonférentielles change selon la loi de comportement considérée, ce changement n'a pas d'effets sur la prédiction du modèle mécano-biologique durant les cinq ans de simulations. Cela est dû à la calibration des paramètres (σ_{\min} et σ_{\max}) des phénomènes biologiques mécanorégulés en fonction du champ de contraintes obtenu pour chaque loi de comportement. Dans le cas de la diminution des contraintes circonférentielles au cours de la croissance, une connaissance plus exacte de la valeur limite (σ_{\min}) peut engendrer des résultats différents, comme cela est montré dans nos résultats, et permet d'augmenter la confiance dans la prédiction du modèle.

Finalement, notre modèle mécano-biologique a permis de prédire le taux de la sténose artérielle pour une condition de travail correspondant à quatre heures d'exposition par jour pendant dix ans. D'autres conditions de travail pourront être également simulées afin de quantifier le taux de la sténose en fonction de la durée d'exposition journalière.

7.2/ LIMITATIONS ET PERSPECTIVES

Bien que notre modèle soit capable de simuler le développement de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras, il a été construit sur des hypothèses fortes et a ignoré certains aspects qui auraient pu affecter le résultat final du modèle.

D'abord, les valeurs du WSS prises en compte pour décrire la présence ou l'absence des vibrations ($\tau = 1$ Pa et $\tau = 3$ Pa) ont été imposées comme deux valeurs constantes et uniformes sur l'endothélium. Ainsi, on a supposé que la croissance artérielle simulée par notre modèle est uniforme. En réalité, des histologies des artères après croissance montrent une anisotropie dans l'épaississement intimal où le taux de croissance est plus important dans certaines zones que dans d'autres (Corti et al., 2020). En effet, une section d'une géométrie réelle d'une artère présentent des non-uniformités pouvant affecter le flux sanguin et éventuellement le contour des valeurs du WSS sur l'endothélium. Cette réalité peut conférer une anisotropie de croissance où la croissance est plus observable dans les zones ayant des valeurs du WSS plus faibles. Pour surmonter ces limitations, un couplage de notre modèle avec un modèle de dynamique des fluides est envisagé. Le modèle de la mécanique de fluides permettrait de fournir un profil de WSS adapté à une géométrie réelle de l'artère. Le couplage avec notre modèle permettrait de réactualiser ce profil en fonction de la variation de la géométrie durant la croissance. De plus, cela peut contribuer à la possibilité de décrire l'état de la croissance dans différentes sections de l'artère digitale et d'identifier les zones les plus susceptibles au déclenchement de l'hyperplasie intimale.

D'autre part, l'hypothèse d'une géométrie 2D présente une forte limitation du modèle. En effet, l'élaboration du modèle avec une géométrie 3D apporte plus d'informations sur l'évolution du

système. Par exemple, la diffusion des médiateurs dans les couches artérielles dans une géométrie 3D correspond plus à la réalité biologique et permet d'étudier le comportement des cellules dans la direction longitudinale. De plus, dans notre modèle actuel, la couche *adventice* a été ignorée et on a considéré l'artère comme un milieu fermé au niveau de la *media*. En réalité, un échange entre la couche *adventice* et la couche *media* peut se produire. Par ailleurs, l'ajout de la couche *adventice* peut influencer le champ de contraintes circonférentielles dans la paroi artérielle. La prise en compte de la couche *adventice* et l'identification des phénomènes biologiques impliqués dans l'hyperplasie intimale au niveau de cette couche peuvent être l'objectif d'un futur travail visant à l'amélioration de la prédiction du modèle actuel.

De surcroît, dans notre étude nous avons ignoré les mécanismes biologiques décrivant le vieillissement naturel de l'artère, comme par exemple l'augmentation du taux de la dégradation basale du collagène au cours du temps. Nos paramètres ont été maintenus constants durant le temps de la simulation puisqu'on a considéré qu'entre cinq et dix ans, les changements dus au vieillissement sont négligeables. D'ailleurs, pour des durées de simulation plus longues, la prise en compte de ces mécanismes de vieillissement permettent d'obtenir des prédictions plus précises et plus réelles.

L'un des avantages de notre modèle est la possibilité d'intégrer d'autres mécanismes biologiques à différentes échelles qui prennent en considération des caractéristiques patient-spécifique, comme par exemple l'âge, la consommation du tabac ou bien le taux de cholestérol, tous des facteurs susceptibles d'influer sur la croissance artérielle (Wang et al., 2021; Hao et Friedman, 2014).

Finalement, la création d'une base de données qui permettrait de prédire un taux de sténose artérielle en fonction de la durée d'exposition journalière et de la valeur du WSS est envisagée. L'objectif ultime serait de redéfinir une dose vibratoire journalière visant à protéger les salariés contre les pathologies vasculaires engendrées par l'utilisation des machines produisant des vibrations de haute fréquence.

BIBLIOGRAPHIE

- [Ait-Oufella et al. 2008] AIT-OUFELLA, H.; MAURY, E.; GUIDET, B.; OFFENSTADT, G. : **“L’endothélium : un nouvel organe”**. Dans *Reanimation* 17 (2008), numéro 2, pages 126–136. – ISSN 16240693. DOI : 10.1016/j.reaurg.2007.12.005
- [Albro et al. 2013] ALBRO, Michael B.; NIMS, Robert J.; CIGAN, Alexander D.; YEROUSHALMI, Kevin J.; ALLISTON, Tamara; HUNG, Clark T.; ATESHIAN, Gerard A. : **“Accumulation of exogenous activated TGF- β in the superficial zone of articular cartilage”**. Dans *Biophysical Journal* 104 (2013), numéro 8, pages 1794–1804. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2013.02.052>. – ISSN 00063495. DOI : 10.1016/j.bpj.2013.02.052
- [Alford et al. 2008] ALFORD, Patrick W.; HUMPHREY, Jay D.; TABER, Larry A. : **“Growth and remodeling in a thick-walled artery model : Effects of spatial variations in wall constituents”**. Dans *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 7 (2008), numéro 4, pages 245–262. – ISSN 16177959. DOI : 10.1007/s10237-007-0101-2
- [Andrews et al. 2010] ANDREWS, Allison M.; JARON, Dov; BUERK, Donald G.; KIRBY, Patrick L.; BARBEE, Kenneth A. : **“Direct, real-time measurement of shear stress-induced nitric oxide produced from endothelial cells in vitro”**. Dans *Nitric Oxide - Biology and Chemistry* 23 (2010), numéro 4, pages 335–342. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2010.08.003>. – ISSN 10898603. DOI : 10.1016/j.niox.2010.08.003
- [Ashe 1964] ASHE, William F. : **“Occupational raynaud’s II”**. Dans *Archives of Environmental Health* 9 (1964), numéro 4, pages 425–433. – ISSN 00039896. DOI : 10.1080/00039896.1964.10663861
- [Axel et al. 1997] AXEL, Dorothea I.; RIESSEN, Reimer; ATHANASIADIS, Anastasios; RUNGE, Heike; KÖVEKER, Gerhard; KARSCH, Karl R. : **“Growth factor expression of human arterial smooth muscle cells and endothelial cells in a transfilter coculture system”**. Dans *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 29 (1997), numéro 11, pages 2967–2978. – ISSN 00222828. DOI : 10.1006/jmcc.1997.0541
- [Bailey et al. 2007] BAILEY, Alexander M.; THORNE, Bryan C.; PEIRCE, Shayn M. : **“Multi-cell Agent-based Simulation of the Microvasculature to Study the Dynamics of Circulating Inflammatory Cell Trafficking”**. 35 (2007), numéro 6, pages 916–936. DOI : 10.1007/s10439-007-9266-1
- [Bayer et al. 1999] BAYER, Ilana M.; ADAMSON, S. L.; LANGILLE, B. L. : **“Atrophic remodeling of the artery-cuffed artery”**. Dans *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19 (1999), numéro 6, pages 1499–1505. – ISSN 10795642. DOI : 10.1161/01.ATV.19.6.1499

- [Bhui et Hayenga 2017] BHUI, Rita ; HAYENGA, Heather N. : **“An agent-based model of leukocyte transendothelial migration during atherogenesis”**. Dans *PLoS Computational Biology* 13 (2017), numéro 5, pages 1–23. – URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005523>. – ISBN 1111111111. DOI : 10.1371/journal.pcbi.1005523
- [Bornfeldt et al. 1994] BORNFELDT, Karin E. ; RAINES, Elaine W. ; NAKANO, Toru ; GRAVES, Lee M. ; KREBS, Edwin G. ; ROSS, Russell : **“Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation”**. Dans *Journal of Clinical Investigation* 93 (1994), numéro 3, pages 1266–1274. – ISSN 00219738. DOI : 10.1172/JCI117081
- [Böttger et al. 2012] BÖTTGER, K. ; HATZIKIROU, H. ; CHAUVIERE, A. ; DEUTSCH, A. : **“Investigation of the migration/proliferation dichotomy and its impact on avascular glioma invasion”**. Dans *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 7 (2012), numéro 1, pages 105–135. – ISSN 09735348. DOI : 10.1051/mmnp/20127106
- [Boutouyrie et Laurent 2004] BOUTOUYRIE, Pierre ; LAURENT, Stéphane : **“Remodelage des grosses et petites artères dans l’hypertension artérielle”**. Dans *Sang Thrombose Vaisseaux* 16 (2004), numéro 2, pages 81–89. – ISSN 09997385
- [Bovenzi et al. 1985] BOVENZI, M. ; GIANANTE, C. ; FIORITO, A. ; CALABRESE, S. : **“Relation of haemostatic function, neurovascular impairment, and vibration exposure in workers with different stages of vibration induced white finger”**. Dans *British Journal of Industrial Medicine* 42 (1985), numéro 4, pages 253–259. – ISSN 00071072. DOI : 10.1136/oem.42.4.253
- [Bovenzi 2010] BOVENZI, Massimo : **“A prospective cohort study of exposure-response relationship for vibration-induced white finger”**. Dans *Occupational and Environmental Medicine* 67 (2010), numéro 1, pages 38–46. – ISSN 13510711. DOI : 10.1136/oem.2009.046128
- [Boyle et al. 2010] BOYLE, C. J. ; LENNON, A. B. ; EARLY, M. ; KELLY, D. J. ; LALLY, C. ; PRENDERGAST, P. J. : **“Computational simulation methodologies for mechanobiological modelling : A cell-centred approach to neointima development in stents”**. Dans *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 368 (2010), numéro 1921, pages 2919–2935. – ISSN 1364503X. DOI : 10.1098/rsta.2010.0071
- [Brammer et al. 1987] BRAMMER, A. J. ; TAYLOR, W. ; LUNDBORG, G. : **“Sensorineural stages of the hand-arm vibration syndrome”**. Dans *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 13 (1987), numéro 4, pages 279–283. – ISSN 03553140. DOI : 10.5271/sjweh.2050
- [Brammer et Pitts 2012] BRAMMER, Anthony J. ; PITTS, Paul M. : **“Frequency weighting for vibration-induced white finger compatible with exposure-response models”**. Dans *Industrial Health* 50 (2012), numéro 5, pages 397–411. – ISSN 00198366. DOI : 10.2486/indhealth.MS1383
- [Byrne et al. 2011] BYRNE, Damien P. ; LACROIX, Damien ; PRENDERGAST, Patrick J. : **“Simulation of fracture healing in the tibia : Mechano-regulation of cell activity using a lattice modeling approach”**. Dans *Journal of Orthopaedic Research* 29 (2011), numéro 10, pages 1496–1503. – ISSN 07360266. DOI : 10.1002/jor.21362

- [Caiazzo et al. 2011] CAIAZZO, Alfonso ; EVANS, David ; FALCONE, Jean L. ; HEGEWALD, Jan ; LORENZ, Eric ; STAHL, Bernd ; WANG, Dinan ; BERNSDORF, Jörg ; CHOPARD, Bastien ; GUNN, Julian ; HOSE, Rod ; KRAFCZYK, Manfred ; LAWFORD, Pat ; SMALLWOOD, Rod ; WALKER, Dawn ; HOEKSTRA, Alfons : **“A Complex Automata approach for in-stent restenosis : Two-dimensional multiscale modelling and simulations”**. Dans *Journal of Computational Science* 2 (2011), numéro 1, pages 9–17. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocs.2010.09.002>. – ISSN 18777503. DOI : 10.1016/j.jocs.2010.09.002
- [Cañas et al. 2018] CAÑAS, Daniel ; GARCÍA-HERRERA, Claudio M. ; HERRERA, Emilio A. ; CELENTANO, Diego J. ; KRAUSE, Bernardo J. : **“Mechanical characterization of arteries affected by fetal growth restriction in guinea pigs (*Cavia porcellus*)”**. Dans *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 88 (2018), numéro August, pages 92–101. – URL <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.08.010>. – ISSN 18780180. DOI : 10.1016/j.jmbbm.2018.08.010
- [Carew et al. 1968] CAREW, T. E. ; VAISHNAV, R. N. ; PATEL, D. J. : **“Compressibility of the arterial wall.”**. Dans *Circulation research* 23 (1968), numéro 1, pages 61–68. – ISSN 00097330. DOI : 10.1161/01.RES.23.1.61
- [Chapman et al. 2013] CHAPMAN, Gary B. ; DURANTE, William ; HELLUMS, J D. ; SCHAFER, Andrew I. ; MAO, Xianqing ; SAID, Rose ; LOUIS, Huguette ; MAX, Jean-pierre ; BOURHIM, Mustapha ; WAHL, Denis ; LI, Zhenlin ; REGNAULT, Veronique ; LACOLLEY, Patrick ; GARY, B ; DAVID, J : **“Physiological cyclic stretch causes cell cycle arrest in cultured vascular smooth muscle cells”**. (2013), pages 748–754
- [Chatzizisis et al. 2007] CHATZIZISIS, Yiannis S. ; COSKUN, Ahmet U. ; JONAS, Michael ; EDELMAN, Elazer R. ; FELDMAN, Charles L. ; STONE, Peter H. : **“Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. Molecular, Cellular, and Vascular Behavior”**. Dans *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007), numéro 25, pages 2379–2393. – ISSN 07351097. DOI : 10.1016/j.jacc.2007.02.059
- [Chen et al. 2011] CHEN, Henry Y. ; SINHA, Anjan K. ; CHOY, Jenny S. ; ZHENG, Hai ; STUREK, Michael ; BIGELOW, Brian ; BHATT, Deepak L. ; KASSAB, Ghassan S. : **“Mis-sizing of stent promotes intimal hyperplasia : Impact of endothelial shear and intramural stress”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 301 (2011), numéro 6, pages 2254–2263. – ISSN 03636135. DOI : 10.1152/ajpheart.00240.2011
- [Chen et al. 2016] CHEN, Qingsong ; CHEN, Guiping ; BIN, Xiao ; LIN, Hansheng ; QU, Hongying ; ZHANG, Danying ; SHI, Maogong ; LANG, Li ; YANG, Bei ; YAN, Maosheng : **“Nailfold capillary morphological characteristics of hand-arm vibration syndrome : A cross-sectional study”**. Dans *BMJ Open* 6 (2016), numéro 11. – ISSN 20446055. DOI : 10.1136/bmjopen-2016-012983
- [Cheng et al. 1993] CHENG, G. C. ; LOREE, H. M. ; KAMM, R. D. ; FISHBEIN, M. C. ; LEE, R. T. : **“Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions : A structural analysis with histopathological correlation”**. Dans *Circulation* 87 (1993), numéro 4, pages 1179–1187. – ISSN 00097322. DOI : 10.1161/01.CIR.87.4.1179

- [Chuong et Fung 1984] CHUONG, C. J.; FUNG, Y. C. : **“Compressibility and constitutive equation of arterial wall in radial compression experiments”**. Dans *Journal of Biomechanics* 17 (1984), numéro 1, pages 35–40. – ISSN 00219290. DOI : 10.1016/0021-9290(84)90077-0
- [Cóndor et al. 2018] CÓNDOR, M.; RÜBERG, T.; BORAU, C.; PILES, J.; GARCÍA-AZNAR, J. M. : **“A web-based application for automated quantification of chemical gradients induced in microfluidic devices”**. Dans *Computers in Biology and Medicine* 95 (2018), numéro January, pages 118–128. – ISSN 18790534. DOI : 10.1016/j.compbiomed.2018.02.001
- [Corti et al. 2020] CORTI, Anna; CHIASTRA, Claudio; COLOMBO, Monika; GARBEY, Marc; MIGLIAVACCA, Francesco; CASARIN, Stefano : **“A fully coupled computational fluid dynamics – agent-based model of atherosclerotic plaque development : Multiscale modeling framework and parameter sensitivity analysis”**. Dans *Computers in Biology and Medicine* 118 (2020), numéro November 2019, pages 103623. – URL <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103623>. – ISSN 18790534. DOI : 10.1016/j.compbiomed.2020.103623
- [Corti et al. 2021] CORTI, Anna; COLOMBO, Monika; MIGLIAVACCA, Francesco; RODRIGUEZ MARTAS, Jose F.; CASARIN, Stefano; CHIASTRA, Claudio : **“Multiscale Computational Modeling of Vascular Adaptation : A Systems Biology Approach Using Agent-Based Models”**. Dans *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9 (2021), numéro November, pages 1–27. – ISSN 22964185. DOI : 10.3389/fbioe.2021.744560
- [Cucina et al. 1998] CUCINA, A.; STERPETTI, A. V.; BORRELLI, V.; PAGLIEI, S.; CAVALLARO, A.; D'ANGELO, L. S. : **“Shear stress induces transforming growth factor-beta1 release by arterial endothelial cells”**. Dans *Surgery* 123 (1998), numéro 2, pages 212–217. – ISSN 00396060. DOI : 10.1016/S0039-6060(98)70260-0
- [Curry et al. 2002] CURRY, Brian D.; BAIN, James L.; YAN, Ji G.; ZHANG, Lin L.; YAMAGUCHI, Mark; MATLOUB, Hani S.; RILEY, Danny A. : **“Vibration injury damages arterial endothelial cells”**. Dans *Muscle and Nerve* 25 (2002), numéro 4, pages 527–534. – ISSN 0148639X. DOI : 10.1002/mus.10058
- [Dardik et al. 2005] DARDIK, Alan; YAMASHITA, Akimasa; AZIZ, Faisal; ASADA, Hidenori; SUMPPIO, Bauer E. : **“Shear stress-stimulated endothelial cells induce smooth muscle cell chemotaxis via platelet-derived growth factor-BB and interleukin-1 α ”**. Dans *Journal of Vascular Surgery* 41 (2005), numéro 2, pages 321–331. – ISSN 07415214. DOI : 10.1016/j.jvs.2004.11.016
- [Demiray 1972] DEMIRAY, Hilmi : **“A note on the elasticity of soft biological tissues”**. Dans *Journal of Biomechanics* 5 (1972), numéro 3, pages 309–311. – ISSN 00219290. DOI : 10.1016/0021-9290(72)90047-4
- [Donadoni et al. 2017] DONADONI, Francesca; PICHARDO-ALMARZA, Cesar; BARTLETT, Matthew; DARDIK, Alan; HOMER-VANNIASINKAM, Shervanthi; DÍAZ-ZUCCARINI, Vanessa : **“Patient-specific, multi-scale modeling of neointimal hyperplasia in vein grafts”**. Dans *Frontiers in Physiology* 8 (2017), numéro APR, pages 1–20. – ISSN 1664042X. DOI : 10.3389/fphys.2017.00226

- [Doran et al. 2008] DORAN, Amanda C.; MELLER, Nahum; MCNAMARA, Coleen A. : **“Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis”**. Dans *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28 (2008), numéro 5, pages 812–819. – ISSN 10795642. DOI : 10.1161/ATVBAHA.107.159327
- [Drasdo 2005] DRASDO, Dirk : **“Coarse graining in simulated cell populations”**. Dans *Advances in Complex Systems* 8 (2005), numéro 2-3, pages 319–363. – ISSN 02195259. DOI : 10.1142/S0219525905000440
- [Dutta-Moscato et al. 2014] DUTTA-MOSCATO, Joyeeta; SOLOVYEV, Alexey; MI, Qi; NISHIKAWA, Taichiro; SOTO-GUTIERREZ, Alejandro; FOX, Ira J.; VODOVOTZ, Yoram : **“A multiscale agent-based in silico model of liver fibrosis progression”**. Dans *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2 (2014), numéro MAY, pages 1–10. – ISSN 22964185. DOI : 10.3389/fbioe.2014.00018
- [Evans et al. 2008] EVANS, D. J.; LAWFORD, P. V.; GUNN, J.; WALKER, D.; HOSE, D. R.; SMALLWOOD, R. H.; CHOPARD, B.; KRAFCZYK, M.; BERNSDORF, J.; HOEKSTRA, A. : **“The application of multiscale modelling to the process of development and prevention of stenosis in a stented coronary artery”**. Dans *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 366 (2008), numéro 1879, pages 3343–3360. – ISSN 1364503X. DOI : 10.1098/rsta.2008.0081
- [Frisch et al. 1986] FRISCH, U.; HASSLACHER, B.; POMEAU, Y. : **“Lattice-gas automata for the Navier-Stokes equation”**. Dans *Physical Review Letters* 56 (1986), numéro 14, pages 1505–1508. – ISSN 00319007. DOI : 10.1103/PhysRevLett.56.1505
- [Fung et al. 1979] FUNG, Y. C.; FRONEK, K.; PATITUCCI, P. : **“Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 6 (1979), numéro 5. – ISSN 03636135. DOI : 10.1152/ajpheart.1979.237.5.h620
- [Garanich et al. 2005] GARANICH, Jeffrey S.; PAHAKIS, Manolis; TARBELL, John M. : **“Shear stress inhibits smooth muscle cell migration via nitric oxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 activity”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 288 (2005), numéro 5 57-5, pages 2244–2252. – ISSN 03636135. DOI : 10.1152/ajpheart.00428.2003
- [Gasser et al. 2006] GASSER, T. C.; OGDEN, Ray W.; HOLZAPFEL, Gerhard A. : **“Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations”**. Dans *Journal of the Royal Society Interface* 3 (2006), numéro 6, pages 15–35. – ISBN 1742-5689 (Print)\r1742-5662 (Linking). DOI : 10.1098/rsif.2005.0073
- [Gay et Winkles 1991] GAY, Cyril G.; WINKLES, Jeffrey A. : **“The half-lives of platelet-derived growth factor A- and B-chain mRNAs are similar in endothelial cells and unaffected by heparin-binding growth factor-1 or cycloheximide”**. Dans *Journal of Cellular Physiology* 147 (1991), numéro 1, pages 121–127. – ISSN 10974652. DOI : 10.1002/jcp.1041470116

- [Gayraud 2007] GAYRAUD, M. : **“Raynaud ’ s phenomenon -”**. Dans *Joint Bone Spine* 74 (2007), pages 1–7. DOI : 10.1016/j.jbspin.2006.07.002
- [Gleason et Humphrey 2004] GLEASON, R. L. ; HUMPHREY, J. D. : **“A mixture model of arterial growth and remodeling in hypertension : Altered muscle tone and tissue turnover”**. Dans *Journal of Vascular Research* 41 (2004), numéro 4, pages 352–363. – ISSN 10181172. DOI : 10.1159/000080699
- [Gleason et al. 2004] GLEASON, R. L. ; TABER, L. A. ; HUMPHREY, J. D. : **“A 2-D model of flow-induced alterations in the geometry, structure, and properties of carotid arteries”**. Dans *Journal of Biomechanical Engineering* 126 (2004), numéro 3, pages 371–381. – ISSN 01480731. DOI : 10.1115/1.1762899
- [Gosgnach et al. 2000] GOSGNACH, Willy ; CHALLAH, Mireille ; COULET, Florence ; MICHEL, Jean B. ; BATTLE, Thierry : **“Shear stress induces angiotensin converting enzyme expression in cultured smooth muscle cells : possible involvement of bFGF”**. Dans *Cardiovascular Research* 45 (2000), numéro 2, pages 486–492. – ISSN 00086363. DOI : 10.1016/S0008-6363(99)00269-2
- [Graner et Glazier 1992] GRANER, François ; GLAZIER, James A. : **“Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model”**. Dans *Physical Review Letters* 69 (1992), numéro 13, pages 2013–2016. – ISSN 00319007. DOI : 10.1103/PhysRevLett.69.2013
- [Guo et Kassab 2004] GUO, Xiaomei ; KASSAB, Ghassan S. : **“Distribution of stress and strain along the porcine aorta and coronary arterial tree”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 286 (2004), numéro 6 55-6, pages 2361–2368. – ISSN 03636135. DOI : 10.1152/ajpheart.01079.2003
- [Hao et Friedman 2014] HAO, Wenrui ; FRIEDMAN, Avner : **“The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis : A mathematical model”**. Dans *PLoS ONE* 9 (2014), numéro 3. – ISSN 19326203. DOI : 10.1371/journal.pone.0090497
- [Hastings et al. 2007] HASTINGS, Nicole E. ; SIMMERS, Michael B. ; McDONALD, Oliver G. ; WAMHOFF, Brian R. ; BLACKMAN, Brett R. : **“Atherosclerosis-prone hemodynamics differentially regulates endothelial and smooth muscle cell phenotypes and promotes pro-inflammatory priming”**. Dans *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 293 (2007), numéro 6, pages 1824–1833. – ISSN 03636143. DOI : 10.1152/ajpcell.00385.2007
- [Holzapfel et al. 2017] HOLZAPFEL, G. A. ; GASSER, T. ; OGDEN, R. W. : **“A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models”**. Dans *Journal of Elasticity* (2017), pages 16–17. – ISBN 0374-3535. DOI : 10.1023/A:1010835316564
- [Holzapfel et al. 2000] HOLZAPFEL, G. A. ; GASSER, T. ; OGDEN, R.W. : **“A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models”**. Dans *Journal of Elasticity* (2000), pages 16–17. – ISBN 0374-3535. DOI : 10.1023/A:1010835316564

- [Holzapfel et al. 2005] HOLZAPFEL, G. A.; SOMMER, G.; GASSER, T.; REGITNIG, P. : **“Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with non-atherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling”**. Dans *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 103 (2005), numéro 4, pages 806–808. – ISSN 00221767. DOI : 10.1152/ajpheart.00934.2004.
- [Holzapfel et al. 2007] HOLZAPFEL, Gerhard A.; SOMMER, Gerhard; AUER, Martin; REGITNIG, Peter; OGDEN, Ray W. : **“Layer-specific 3D residual deformations of human aortas with non-atherosclerotic intimal thickening”**. Dans *Annals of Biomedical Engineering* 35 (2007), numéro 4, pages 530–545. – ISSN 00906964. DOI : 10.1007/s10439-006-9252-z
- [Holzapfel et Weizsäcker 1998] HOLZAPFEL, Gerhard A.; WEIZSÄCKER, Hans W. : **“Biomechanical behavior of the arterial wall and its numerical characterization”**. Dans *Computers in Biology and Medicine* 28 (1998), numéro 4, pages 377–392. – ISBN 0010-4825. DOI : 10.1016/S0010-4825(98)00022-5
- [Horvat et al. 2019] HORVAT, Nino; VIRAG, Lana; HOLZAPFEL, Gerhard A.; SORIĆ, Jurica; KARŠAJ, Igor : **“A finite element implementation of a growth and remodeling model for soft biological tissues : Verification and application to abdominal aortic aneurysms”**. Dans *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 352 (2019), pages 586–605. – ISSN 00457825. DOI : 10.1016/j.cma.2019.04.041
- [Hsieh et al. 1991] HSIEH, H. J.; LI, N. Q.; FRANGOS, J. A. : **“Shear stress increases endothelial platelet-derived growth factor mRNA levels”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 260 (1991), numéro 2 29-2, pages 1–5. – ISSN 00029513. DOI : 10.1152/ajpheart.1991.260.2.h642
- [Humphrey et Na 2002a] HUMPHREY, J. D.; NA, S. : **“Elastodynamics and arterial wall stress”**. Dans *Annals of Biomedical Engineering* 30 (2002), numéro 4, pages 509–523. – ISSN 00906964. DOI : 10.1114/1.1467676
- [Humphrey et Na 2002b] HUMPHREY, J. D.; NA, S. : **“Elastodynamics and arterial wall stress”**. Dans *Annals of Biomedical Engineering* 30 (2002), numéro 4, pages 509–523. – ISSN 00906964. DOI : 10.1114/1.1467676
- [Humphrey 2002] HUMPHREY, Jay D. : *Cardiovascular solid mechanics : cells, tissues, and organs*. 2002. – ISBN 9788578110796. DOI : 10.1017/CBO9781107415324.004
- [Humphrey 2008] HUMPHREY, Jay D. : **“Mechanisms of arterial remodeling in hypertension coupled roles of wall shear and intramural stress”**. Dans *Hypertension* 52 (2008), numéro 2, pages 195–200. – ISSN 0194911X. DOI : 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103440
- [Jawien et al. 1992] JAWIEN, A.; BOWEN-POPE, D. F.; LINDNER, V.; SCHWARTZ, S. M.; CLOWES, A. W. : **“Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty”**. Dans *Journal of Clinical Investigation* 89 (1992), numéro 2, pages 507–511. – ISSN 00219738. DOI : 10.1172/JCI115613

- [Jiang et al. 1999] JIANG, Yinong ; KOHARA, Katsuhiko ; HIWADA, Kunio : **“Low wall shear stress contributes to atherosclerosis of the carotid artery in hypertensive patients”**. Dans *Hypertension Research - Clinical and Experimental* 22 (1999), numéro 3, pages 203–207. – ISSN 09169636. DOI : 10.1291/hypres.22.203
- [Keshavarzian et al. 2018] KESHAVARZIAN, Maziyar ; MEYER, Clark A. ; HAYENGA, Heather N. : **“Mechanobiological model of arterial growth and remodeling”**. Dans *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 17 (2018), numéro 1, pages 87–101. – ISSN 16177940. DOI : 10.1007/s10237-017-0946-y
- [Keshavarzian et al. 2019] KESHAVARZIAN, Maziyar ; MEYER, Clark A. ; HAYENGA, Heather N. : **“In Silico Tissue Engineering : A Coupled Agent-Based Finite Element Approach”**. Dans *Tissue Engineering - Part C : Methods* 25 (2019), numéro 11, pages 641–654. – ISSN 19373392. DOI : 10.1089/ten.tec.2019.0103
- [Kona et al. 2009] KONA, Soujanya ; CHELLAMUTHU, Prithiviraj ; XU, Hao ; HILLS, Seth R. ; NGUYEN, Kytai T. : **“Effects of Cyclic Strain and Growth Factors on Vascular Smooth Muscle Cell Responses”**. Dans *The Open Biomedical Engineering Journal* 3 (2009), numéro 1, pages 28–38. – URL <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOBEJ-3-28>. – ISBN 8172722540. DOI : 10.2174/1874120700903010028
- [Krajnak et al. 2012] KRAJNAK, Kristine ; RILEY, Danny A. ; WU, John ; MCDOWELL, Thomas ; WELCOME, Daniel E. ; XU, Xueyan S. ; DONG, Ren G. : **“Frequency-dependent effects of vibration on physiological systems : Experiments with animals and other human surrogates”**. Dans *Industrial Health* 50 (2012), numéro 5, pages 343–353. – ISSN 00198366. DOI : 10.2486/ind-health.MS1378
- [Krajnak et al. 2007] KRAJNAK, Kristine ; WAUGH, Stacey ; WIRTH, Oliver ; KASHON, Michael L. : **“Acute vibration reduces $A\beta$ nerve fiber sensitivity and alters gene expression in the ventral tail nerves of rats”**. Dans *Muscle and Nerve* 36 (2007), numéro 2, pages 197–205. – ISSN 0148639X. DOI : 10.1002/mus.20804
- [Krick et al. 2002] KRICK, Stefanie ; PLATOSHYN, Oleksandr ; SWEENEY, Michele ; MCDANIEL, Sharon S. ; ZHANG, Shen ; RUBIN, Lewis J. ; YUAN, Jason X. : **“Nitric oxide induces apoptosis by activating K^+ channels in pulmonary vascular smooth muscle cells”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 282 (2002), numéro 1 51-1, pages 184–193. – ISSN 03636135. DOI : 10.1152/ajpheart.2002.282.1.h184
- [Kuhl et al. 2007] KUHL, E. ; MAAS, R. ; HIMPEL, G. ; MENZEL, A. : **“Computational modeling of arterial wall growth : AAAttempts towards patient-specific simulations based on computer tomography”**. Dans *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 6 (2007), numéro 5, pages 321–331. – ISBN 1617-7959. DOI : 10.1007/s10237-006-0062-x
- [Li et al. 2011] LI, Li ; BLUMENTHAL, Donald K. ; TERRY, Christi M. ; HE, Yuxia ; CARLSON, Mary L. ; CHEUNG, Alfred K. : **“PDGF-induced proliferation in human arterial and venous smooth muscle cells : Molecular basis for differential effects of PDGF isoforms”**. Dans *Journal*

- of Cellular Biochemistry* 112 (2011), numéro 1, pages 289–298. – ISSN 07302312. DOI : 10.1002/jcb.22924
- [Li et al. 2019] LI, Shibo ; LEI, Long ; HU, Ying ; ZHANG, Yanfang ; ZHAO, Shijia ; ZHANG, Jianwei : **“A fully coupled framework for in silico investigation of in-stent restenosis”**. Dans *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 22 (2019), numéro 2, pages 217–228. – URL <https://doi.org/10.1080/10255842.2018.1545017>. – ISSN 14768259. DOI : 10.1080/10255842.2018.1545017
- [Liu et al. 2019] LIU, Haofei ; ZHANG, Ming ; LIU, Minliang ; MARTIN, Caitlin ; CAI, Zongxi ; SUN, Wei : **“Finite element simulation of three dimensional residual stress in the aortic wall using an anisotropic tissue growth model”**. Dans *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 92 (2019), numéro January, pages 188–196. – URL <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.01.007>. – ISSN 18780180. DOI : 10.1016/j.jmbbm.2019.01.007
- [Martin et al. 2015] MARTIN, Kyle S. ; BLEMKER, Silvia S. ; PEIRCE, Shayn M. : **“Agent-based computational model investigates muscle-specific responses to disuse-induced atrophy”**. Dans *Journal of Applied Physiology* 118 (2015), numéro 10, pages 1299–1309. – ISSN 15221601. DOI : 10.1152/jappphysiol.01150.2014
- [Matinet et al. 2020] MATINET, Béryl ; ROSANKIS, Elodie ; LÉONARD, Martine : **“Enquête Summer 2017. Les expositions aux risques professionnels. Les contraintes physiques”**. Dans *Synthèse • Stat’* 33 (2020), pages 185–190
- [Melo et al. 2007] MELO, Luis G. ; GNECCHI, Massimiliano ; WARD, Christopher A. ; DZAU, Victor J. : **“Cardiovascular Medicine”**. Dans *Cardiovascular Medicine* (2007), numéro February. ISBN 9781846287152. DOI : 10.1007/978-1-84628-715-2
- [Menzel 2007] MENZEL, A. : **“A fibre reorientation model for orthotropic multiplicative growth : CCConfigurational driving stresses, kinematics-based reorientation, and algorithmic aspects”**. Dans *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 6 (2007), numéro 5, pages 303–320. – ISSN 16177959. DOI : 10.1007/s10237-006-0061-y
- [Merks et al. 2008] MERKS, Roeland M. ; PERRY, Erica D. ; SHIRINIFARD, Abbas ; GLAZIER, James A. : **“Contact-inhibited chemotaxis in de novo and sprouting blood-vessel growth”**. Dans *PLoS Computational Biology* 4 (2008), numéro 9. – ISSN 1553734X. DOI : 10.1371/journal.pcbi.1000163
- [Mesnier 2011] MESNIER, Nicolas : **“Biomécanique de la croissance de la plaque d’athérosclérose : contribution à l’étude des contraintes résiduelles”**. (2011)
- [Mitsumata et al. 1993] MITSUMATA, M. ; FISHEL, R. S. ; NEREM, R. M. ; ALEXANDER, R. W. ; BERK, B. C. : **“Fluid shear stress stimulates platelet-derived growth factor expression in endothelial cells”**. Dans *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 265 (1993), numéro 1 34-1, pages 3–8. – ISSN 00029513. DOI : 10.1152/ajpheart.1993.265.1.h3

- [Mooney 1940] MOONEY, M. : **“A theory of large elastic deformation”**. Dans *Journal of Applied Physics* 11 (1940), numéro 9, pages 582–592. – ISSN 00218979. DOI : 10.1063/1.1712836
- [Murphy 1990] MURPHY, Richard A. : **“Crossbridge phosphorylation and regulation of vascular smooth muscle contraction”**. Dans *American Journal of Hypertension* 3 (1990), numéro 8, pages 235S–237S. – ISSN 19417225. DOI : 10.1093/ajh/3.8.235
- [Murtada et al. 2017] MURTADA, Sae I. ; HUMPHREY, Jay D. ; HOLZAPFEL, Gerhard A. : **“Multiscale and Multiaxial Mechanics of Vascular Smooth Muscle”**. Dans *Biophysical Journal* 113 (2017), numéro 3, pages 714–727. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2017.06.017>. – ISBN 978-1-4244-9893-2. DOI : 10.1016/j.bpj.2017.06.017
- [Murtada et Holzapfel 2014] MURTADA, Sae I. ; HOLZAPFEL, Gerhard A. : **“Investigating the role of smooth muscle cells in large elastic arteries : A finite element analysis”**. Dans *Journal of Theoretical Biology* 358 (2014), pages 1–10. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.04.028>. – ISBN 1095-8541 (Electronic) 0022-5193 (Linking). DOI : 10.1016/j.jtbi.2014.04.028
- [Murtada et al. 2010a] MURTADA, Sae I. ; KROON, Martin ; HOLZAPFEL, Gerhard A. : **“A calcium-driven mechanochemical model for prediction of force generation in smooth muscle”**. Dans *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 9 (2010), numéro 6, pages 749–762. – ISBN 1023701002110. DOI : 10.1007/s10237-010-0211-0
- [Murtada et al. 2010b] MURTADA, Sae I. ; KROON, Martin ; HOLZAPFEL, Gerhard A. : **“Modeling the dispersion effects of contractile fibers in smooth muscles”**. Dans *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 58 (2010), numéro 12, pages 2065–2082. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmps.2010.09.003>. – ISBN 9781479917624. DOI : 10.1016/j.jmps.2010.09.003
- [Murtada et al. 2012] MURTADA, Saeil C. ; ARNER, Anders ; HOLZAPFEL, Gerhard A. : **“Experiments and mechanochemical modeling of smooth muscle contraction : Significance of filament overlap”**. Dans *Journal of Theoretical Biology* 297 (2012), pages 176–186. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.11.012>. – ISSN 00225193. DOI : 10.1016/j.jtbi.2011.11.012
- [Newby et Zaltsman 2000] NEWBY, Andrew C. ; ZALTSMAN, Alla B. : **“Molecular mechanisms in intimal hyperplasia”**. Dans *Journal of Pathology* 190 (2000), numéro 3, pages 300–309. – ISSN 00223417. DOI : 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I
- [NF EN ISO 5349-2 :2001 2001] NF EN ISO 5349-2 :2001 : *Vibrations mécaniques - Mesurage et évaluation de l'exposition des individus aux vibrations transmises par la main - Partie 2 : Guide pratique pour le mesurage sur le lieu de travail*. Paris : AFNOR, 2001. – 50 pages
- [Nishio et al. 1996] NISHIO, E. ; FUKUSHIMA, K. ; SHIOZAKI, M. ; WATANBE, Y. : *Nitric Oxide Donor SNAP Induces Apoptosis in Smooth Muscle Cells through cGMP-Independent Mechanism*. 1996
- [Noble et al. 2020] NOBLE, Christopher ; CARLSON, Kent D. ; NEUMANN, Erica ; DRAGOMIR-DAESCU, Dan ; ERDEMIR, Ahmet ; LERMAN, Amir ; YOUNG, Melissa : **“Patient specific characterization of artery and plaque material properties in peripheral artery disease”**. Dans *Journal*

- of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 101 (2020), pages 103453. – URL <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103453>. – ISSN 18780180. DOI : 10.1016/j.jmbbm.2019.103453
- [Noël 2015] NOËL, Christophe : **“Une stratégie de modélisation multi-échelles pour la prédiction de certains effets des vibrations sur le réseau vasculaire digital”**. (2015), pages 78. – URL <http://www.inrs.fr/inrs/recherche/etudes-publications-communications/doc/publication.html?refINRS=EL2012-012/P2015-162/NS339>
- [Noël 2018] NOËL, Christophe : **“A three-dimensional visco-hyperelastic FE model for simulating the mechanical dynamic response of preloaded phalanges”**. Dans *Medical Engineering and Physics* 61 (2018), pages 41–50. – URL <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2018.08.007>. – ISSN 18734030. DOI : 10.1016/j.medengphy.2018.08.007
- [Noël et Settembre 2022] NOËL, Christophe ; SETTEMBRE, Nicola : **“Assessing mechanical vibration-altered wall shear stress in digital arteries”**. Dans *Journal of Biomechanics* 131 (2022), numéro November 2021, pages 110893
- [Nolan et Lally 2018] NOLAN, David R. ; LALLY, Cairíona : **“An investigation of damage mechanisms in mechanobiological models of in-stent restenosis”**. Dans *Journal of Computational Science* 24 (2018), pages 132–142. – URL <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2017.04.009>. – ISSN 18777503. DOI : 10.1016/j.jocs.2017.04.009
- [Ogden et al. 2004] OGDEN, R. W. ; SACCOMANDI, G. ; SGURA, I. : **“Fitting hyperelastic models to experimental data”**. Dans *Computational Mechanics* 34 (2004), numéro 6, pages 484–502. – ISSN 01787675. DOI : 10.1007/s00466-004-0593-y
- [Ohno et al. 1995] OHNO, Minoru ; COOKE, John P. ; DZAU, Victor J. ; GIBBONS, Gary H. : **“Fluid Shear Stress Induces Endothelial Transforming Growth Factor Beta-1 Transcription and Production : Modulation by Potassium Channel Blockade”**. Dans *Journal of Clinical Investigation* 95 (1995), numéro 3, pages 1363–1369. – ISSN 00219738. DOI : 10.1172/JCI117787
- [Okada et al. 1987] OKADA, A. ; INABA, R. ; FURUNO, T. : **“Occurrence of intimal thickening of the peripheral arteries in response to local vibration”**. Dans *British Journal of Industrial Medicine* 44 (1987), numéro 7, pages 470–475. – ISSN 00071072. DOI : 10.1136/oem.44.7.470
- [Paiva et Ferreira 2007] PAIVA, L. R. ; FERREIRA, S. C. : **“Universality class of isotropic on-lattice Eden clusters”**. Dans *Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical* 40 (2007), numéro 1. – ISSN 17518113. DOI : 10.1088/1751-8113/40/1/F05
- [Palumbo et al. 2002] PALUMBO, Roberta ; GAETANO, Carlo ; ANTONINI, Annalisa ; POMPILIO, Giulio ; BRACCO, Enrico ; RÖNNSTRAND, Lars ; HELDIN, Carl H. ; CAPOGROSSI, Maurizio C. : **“Different effects of high and low shear stress on platelet-derived growth factor isoform release by endothelial cells : Consequences for smooth muscle cell migration”**. Dans *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 22 (2002), numéro 3, pages 405–411. – ISSN 10795642. DOI : 10.1161/hq0302.104528

- [Pichamuthu et al. 2019] PICHAMUTHU, Joseph; FEROZE, Rafey; CHUNG, Timothy; JANKOWITZ, Brian; VORP, David A. : **“Cerebral Aneurysm Wall Stress After Coiling Depends on Morphology and Coil Packing Density.”**. Dans *Journal of biomechanical engineering* 141 (2019), numéro September, pages 1–9. – ISSN 1528-8951. DOI : 10.1115/1.4044214
- [Pinto 2007] PINTO, Elisabete : **“Blood pressure and ageing”**. Dans *Postgraduate Medical Journal* 83 (2007), numéro 976, pages 109–114. – ISSN 00325473. DOI : 10.1136/pgmj.2006.048371
- [Pitts et al. 2012] PITTS, Paul M.; MASON, Howard J.; POOLE, Kerry A.; YOUNG, Charlotte E. : **“Relative performance of frequency weighting Wh and candidates for alternative frequency weightings for predicting the occurrence of hand-transmitted vibration-induced injuries”**. Dans *Industrial Health* 50 (2012), numéro 5, pages 388–396. – ISSN 00198366. DOI : 10.2486/indhealth.MS1381
- [Pogson et al. 2006] POGSON, Mark; SMALLWOOD, Rod; QWARNSTROM, Eva; HOLCOMBE, Mike : **“Formal agent-based modelling of intracellular chemical interactions”**. Dans *BioSystems* 85 (2006), numéro 1, pages 37–45. – ISSN 03032647. DOI : 10.1016/j.biosystems.2006.02.004
- [Qi et al. 2011] QI, Ying X.; JIANG, Jun; JIANG, Xiao H.; WANG, Xiao D.; JI, Su Y.; HAN, Yue; LONG, Ding K.; SHEN, Bao R.; YAN, Zhi Q.; CHIEN, Shu; JIANG, Zong L. : **“PDGF-BB and TGF- β 1 on cross-talk between endothelial and smooth muscle cells in vascular remodeling induced by low shear stress”**. Dans *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (2011), numéro 5, pages 1908–1913. – ISSN 00278424. DOI : 10.1073/pnas.1019219108
- [Qiu et al. 2014] QIU, Juhui; ZHENG, Yiming; HU, Jianjun; LIAO, Donghua; GREGERSEN, Hans; DENG, Xiaoyan; FAN, Yubo; WANG, Guixue : **“Biomechanical regulation of vascular smooth muscle cell functions : From in vitro to in vivo understanding”**. Dans *Journal of the Royal Society Interface* 11 (2014), numéro 90. – ISSN 17425689. DOI : 10.1098/rsif.2013.0852
- [Rachev et al. 2000] RACHEV, A.; MANOACH, E.; BERRY, J.; MOORE, J. E. : **“A model of stress-induced geometrical remodeling of vessel segments adjacent to stents and artery/graft anastomoses”**. Dans *Journal of Theoretical Biology* 206 (2000), numéro 3, pages 429–443. – ISSN 00225193. DOI : 10.1006/jtbi.2000.2143
- [Rachev et Hayashi 1999] RACHEV, Alexander; HAYASHI, Kozaburo : **“Theoretical Study of the Effects of Vascular Smooth Muscle Contraction on Strain and Stress Distributions in Arteries”**. Dans *Annals of Biomedical Engineering* 27 (1999), numéro 4, pages 459–468. – ISSN 00906964. DOI : 10.1114/1.191
- [Reid 1953] REID, A. T. : **“On Stochastic Processes in Biology”**. 9 (1953), numéro 3, pages 275–289
- [Reneman et Hoeks 2008] RENEMAN, Robert S.; HOEKS, Arnold P. : **“Wall shear stress as measured in vivo : Consequences for the design of the arterial system”**. Dans *Medical and Biological Engineering and Computing* 46 (2008), numéro 5, pages 499–507. – ISSN 01400118. DOI : 10.1007/s11517-008-0330-2

- [Rivlin 1948] RIVLIN, R. S. : **“Large Elastic Deformations of Isotropic Materials. I. Fundamental Concepts”**. Dans *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 240 (1948), numéro 822, pages 459–490. – ISSN 1364-503X. DOI : 10.1098/rsta.1948.0002
- [Rivlin et Saunders 1951] RIVLIN, R. S. ; SAUNDERS, D. W. : **“Large Elastic Deformations of Isotropic Materials. VII. Experiments on the Deformation of Rubber”**. Dans *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 243 (1951), numéro 865, pages 251–288. – ISSN 1364-503X. DOI : 10.1098/rsta.1951.0004
- [Roach et Burton 1957] ROACH, M. R. ; BURTON, A. C. : **“The reason for the shape of the distensibility curves of arteries.”**. Dans *Canadian journal of biochemistry and physiology* 35 (1957), numéro 8, pages 681–690. – ISSN 0576-5544. DOI : 10.1139/o57-080
- [Rodriguez et al. 1994] RODRIGUEZ, Edward K. ; HOGER, Anne ; MCCULLOCH, Andrew D. : **“Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues”**. Dans *Journal of Biomechanics* 27 (1994), numéro 4, pages 455–467. – ISSN 00219290. DOI : 10.1016/0021-9290(94)90021-3
- [Rodríguez et al. 2007] RODRÍGUEZ, Javier ; GOICOLEA, José M. ; GABALDÓN, Felipe : **“A volumetric model for growth of arterial walls with arbitrary geometry and loads”**. Dans *Journal of Biomechanics* 40 (2007), numéro 5, pages 961–971. – ISSN 00219290. DOI : 10.1016/j.jbiomech.2006.05.002
- [Rouillard et Holmes 2014] ROUILLARD, Andrew D. ; HOLMES, Jeffrey W. : **“Coupled agent-based and finite-element models for predicting scar structure following myocardial infarction”**. Dans *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 115 (2014), numéro 2-3, pages 235–243. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.06.010>. – ISSN 00796107. DOI : 10.1016/j.pbiomolbio.2014.06.010
- [Sakamoto et al. 2006] SAKAMOTO, Naoya ; OHASHI, Toshiro ; SATO, Masaaki : **“Effect of fluid shear stress on migration of vascular smooth muscle cells in cocultured model”**. Dans *Annals of Biomedical Engineering* 34 (2006), numéro 3, pages 408–415. – ISSN 00906964. DOI : 10.1007/s10439-005-9043-y
- [Salman et al. 2019] SALMAN, Huseyin E. ; RAMAZANLI, Burcu ; YAVUZ, Mehmet M. ; YALCIN, Huseyin C. : **“Biomechanical Investigation of Disturbed Hemodynamics-Induced Tissue Degeneration in Abdominal Aortic Aneurysms Using Computational and Experimental Techniques”**. Dans *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7 (2019), numéro May, pages 1–27. – ISSN 2296-4185. DOI : 10.3389/fbioe.2019.00111
- [Schiafone et Zhao 2015] SCHIAVONE, A ; ZHAO, L G. : **“A study of balloon type, system constraint and artery constitutive model used in finite element simulation of stent deployment”**. Dans *Mechanics of Advanced Materials and Modern Processes* 1 (2015), numéro 1, pages 1–15. DOI : 10.1186/s40759-014-0002-x

- [Schwartz et al. 1992] SCHWARTZ, Robert S. ; HOLMES, David R. ; TOPOL, Eric J. ; ACC, F. : **“The Restenosis Paradigm Revisited : An Alternative Proposal for Cellular Mechanisms”**. Dans *Journal of the American College of Cardiology* 20 (1992), numéro 5, pages 1284–1293. – URL [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90389-5](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90389-5). – ISSN 0735-1097. DOI : 10.1016/0735-1097(92)90389-5
- [Sjölund et al. 1986] SJÖLUND, Maria ; MADSEN, Kjell ; MARK, Klaus von der ; THYBERG, Johan : **“Phenotype modulation in primary cultures of smooth-muscle cells from rat aorta : Synthesis of collagen and elastin”**. Dans *Differentiation* 32 (1986), numéro 2, pages 173–180. – ISSN 03014681. DOI : 10.1111/j.1432-0436.1986.tb00570.x
- [Skalak et al. 1982] SKALAK, R. ; DASGUPTA, G. ; MOSS, M. ; OTTEN, E. ; DULLEMEIJER, P. ; VILMANN, H. : **“Analytical description of growth”**. Dans *Journal of Theoretical Biology* 94 (1982), numéro 3, pages 555–577. – ISSN 10958541. DOI : 10.1016/0022-5193(82)90301-0
- [Sterpetti et al. 1996] STERPETTI, A. V. ; CUCINA, A. ; LEPIDI, S. ; RANDONE, B. ; STIPA, F. ; AROMATARIO, C. ; TRAVI, D. ; D'ANGELO, L. S. ; CAVALLARO, A. ; STIPA, S. : **“Progression and regression of myointimal hyperplasia in experimental vein grafts depends on platelet-derived growth factor and basic fibroblastic growth factor production”**. Dans *Journal of Vascular Surgery* 23 (1996), numéro 4, pages 568–575. – ISSN 07415214. DOI : 10.1016/S0741-5214(96)80034-6
- [Stoyneva et al. 2003] STOYNEVA, Z. ; LYAPINA, M. ; TZVETKOV, D. ; VODENICHAROV, E. : **“Current pathophysiological views on vibration-induced Raynaud’s phenomenon”**. Dans *Cardiovascular Research* 57 (2003), numéro 3, pages 615–624. – ISSN 00086363. DOI : 10.1016/S0008-6363(02)00728-9
- [Suter et al. 2005] SUTER, Lisa G. ; MURABITO, Joanne M. ; FELSON, David T. ; FRAENKEL, Liana : **“The incidence and natural history of Raynaud’s phenomenon in the community”**. Dans *Arthritis and Rheumatism* 52 (2005), numéro 4, pages 1259–1263. – ISSN 00043591. DOI : 10.1002/art.20988
- [Taber 1998] TABER, L. A. : **“A model for aortic growth based on fluid shear and fiber stresses”**. Dans *Journal of Biomechanical Engineering* 120 (1998), numéro 3, pages 348–354. – ISSN 15288951. DOI : 10.1115/1.2798001
- [Tahir et al. 2011] TAHIR, Hannan ; HOEKSTRA, Alfons G. ; LORENZ, Eric ; LAWFORD, Patricia V. ; RODNEY HOSE, D. ; GUNN, Julian ; EVANS, David J. : **“Multi-scale simulations of the dynamics of in-stent restenosis : Impact of stent deployment and design”**. Dans *Interface Focus* 1 (2011), numéro 3, pages 365–373. – ISSN 20428901. DOI : 10.1098/rsfs.2010.0024
- [Tahir et al. 2015] TAHIR, Hannan ; NICULESCU, Ioana ; BONA-CASAS, Carles ; MERKS, Roeland M. ; HOEKSTRA, Alfons G. : **“An in silico study on the role of smooth muscle cell migration in neointimal formation after coronary stenting”**. Dans *Journal of the Royal Society Interface* 12 (2015), numéro 108, pages 1–10. – ISSN 17425662. DOI : 10.1098/rsif.2015.0358

- [Takeuchi et al. 1985] TAKEUCHI, T.; FUTATSUKA, M.; IMANISHI, H.; YAMADA, S. : **“Pathological changes observed in the finger biopsy of patients with vibration-induced white finger”**. Dans *The Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 12 (1985), pages 280–283
- [Tektonidis et al. 2011] TEKTONIDIS, Marco; HATZIKIROU, Haralambos; CHAUVIÈRE, Arnaud; SIMON, Matthias; SCHALLER, Karl; DEUTSCH, Andreas : **“Identification of intrinsic in vitro cellular mechanisms for glioma invasion”**. Dans *Journal of Theoretical Biology* 287 (2011), numéro 1, pages 131–147. – ISSN 00225193. DOI : 10.1016/j.jtbi.2011.07.012
- [Thorne et al. 2007] THORNE, Bryan C.; BAILEY, Alexander M.; PEIRCE, Shayn M. : **“Combining experiments with multi-cell agent-based modeling to study biological tissue patterning”**. 8 (2007), numéro 4. DOI : 10.1093/bib/bbm024
- [Thorne et al. 2011] THORNE, Bryan C.; HAYENGA, Heather N.; HUMPHREY, Jay D.; PEIRCE, Shayn M. : **“Toward a multi-scale computational model of arterial adaptation in hypertension : Verification of a multi-cell agent-based model”**. Dans *Frontiers in Physiology* MAY (2011), numéro May, pages 1–12. – ISBN 0044-605X (Print)\r1751-0147 (Electronic). DOI : 10.3389/fphys.2011.00020
- [Todd et al. 1983] TODD, M. E.; LAYE, C. G.; OSBORNE, D. N. : **“The dimensional characteristics of smooth muscle in rat blood vessels. A computer-assisted analysis”**. Dans *Circulation Research* 53 (1983), numéro 3, pages 319–331. – ISSN 00097330. DOI : 10.1161/01.RES.53.3.319
- [Valentín et al. 2009] VALENTÍN, A.; CARDAMONE, L.; BAEK, S.; HUMPHREY, J. D. : **“Complementary vasoactivity and matrix remodelling in arterial adaptations to altered flow and pressure”**. Dans *Journal of the Royal Society Interface* 6 (2009), numéro 32, pages 293–306. – ISSN 17425662. DOI : 10.1098/rsif.2008.0254
- [Van Liedekerke et al. 2015] VAN LIEDEKERKE, P.; PALM, M. M.; JAGIELLA, N.; DRASDO, D. : *Simulating tissue mechanics with agent-based models : concepts, perspectives and some novel results*. Springer International Publishing, 2015. – 401–444 pages. – ISBN 4057101500. DOI : 10.1007/s40571-015-0082-3
- [Wakefield et al. 1990] WAKEFIELD, L. M.; WINOKUR, T. S.; HOLLANDS, R. S.; CHRISTOPHERSON, K.; LEVINSON, A. D.; SPORN, M. B. : **“Recombinant latent transforming growth factor β 1 has a longer plasma half-life in rats than active transforming growth factor β 1, and a different tissue distribution”**. Dans *Journal of Clinical Investigation* 86 (1990), numéro 6, pages 1976–1984. – ISSN 00219738. DOI : 10.1172/JCI114932
- [Walker et al. 2004] WALKER, D. C.; SOUTHGATE, J.; HILL, G.; HOLCOMBE, M.; HOSE, D. R.; WOOD, S. M.; MAC NEIL, S.; SMALLWOOD, R. H. : **“The epitheliome : Agent-based modelling of the social behaviour of cells”**. Dans *BioSystems* 76 (2004), numéro 1-3, pages 89–100. – ISBN 0303-2647. DOI : 10.1016/j.biosystems.2004.05.025
- [Walker et al. 1985] WALKER, D. D.; JONES, B.; OGSTON, S.; TASKER, E. G.; ROBINSON, A. J. : **“A study of white finger in the gas industry”**. Dans *British Journal of Industrial Medicine* 42 (1985), numéro 10, pages 672–677. – ISSN 00071072. DOI : 10.1136/oem.42.10.672

- [Walpole et al. 2015] WALPOLE, J.; CHAPPELL, J. C.; CLUCERU, J. G.; MAC GABHANN, F.; BAUTCH, V. L.; PEIRCE, S. M. : **“Agent-based model of angiogenesis simulates capillary sprout initiation in multicellular networks”**. Dans *Integrative Biology (United Kingdom)* 7 (2015), numéro 9, pages 987–997. – URL <http://dx.doi.org/10.1039/C5IB00024F>. – ISSN 17579708. DOI : 10.1039/c5ib00024f
- [Wang et al. 2021] WANG, Weiming; ZHAO, Tingting; GENG, Kang; YUAN, Gang; CHEN, Yue; XU, Youhua : **“Smoking and the Pathophysiology of Peripheral Artery Disease”**. Dans *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8 (2021), numéro August, pages 1–17. DOI : 10.3389/fcvm.2021.704106
- [Weiss et al. 1996] WEISS, Jeffrey A.; MAKER, Bradley N.; GOVINDJEE, Sanjay : **“Finite element implementation of incompressible, transversely isotropic hyperelasticity”**. Dans *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 135 (1996), numéro 1-2, pages 107–128. – ISBN 0045-7825. DOI : 10.1016/0045-7825(96)01035-3
- [Wentzel et al. 2003] WENTZEL, Jolanda J.; GIJSEN, Frank J.; STERGIOPULOS, Nikos; SERRUYS, Patrick W.; SLAGER, Cornelis J.; KRAMS, Rob : **“Shear stress, vascular remodeling and neointimal formation”**. Dans *Journal of Biomechanics* 36 (2003), numéro 5, pages 681–688. – ISSN 00219290. DOI : 10.1016/S0021-9290(02)00446-3
- [Wilensky et al. 1999] WILENSKY, Uri; HAZZARD, E; FROEMKE, R : **“An extensible modeling toolkit for exploring statistical mechanics”**. Dans *Seventh European Logo Conference - EUROLOGO '99* (1999), pages 1–13
- [Wolf et al. 2005] WOLF, Sabine C.; SAUTER, Gabriele; RODEMANN, Hans P.; RISLER, Teut; BREHM, Bernhard R. : **“Influence of growth factors on the proliferation of vascular smooth muscle cells isolated from subtotaly nephrectomized rats after endothelin or angiotensin II antagonism”**. Dans *Nephrology Dialysis Transplantation* 20 (2005), numéro 2, pages 312–318. – ISSN 09310509. DOI : 10.1093/ndt/gfh606
- [Yates et Baker 2013] YATES, Christian A.; BAKER, Ruth E. : **“Isotropic model for cluster growth on a regular lattice”**. Dans *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 88 (2013), numéro 2, pages 1–7. – ISSN 15393755. DOI : 10.1103/PhysRevE.88.023304
- [Zahedmanesh et Lally 2012] ZAHEDMANESH, Houman; LALLY, Caitríona : **“A multiscale mechanobiological modelling framework using agent-based models and finite element analysis : Application to vascular tissue engineering”**. Dans *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 11 (2012), numéro 3-4, pages 363–377. – ISBN 1023701103. DOI : 10.1007/s10237-011-0316-0
- [Ziegler et al. 1998] ZIEGLER, Thierry; BOUZOURE, Karima; HARRISON, Vanessa J.; BRUNNER, Hans R.; HAYOZ, Daniel : **“Influence of Oscillatory and Unidirectional Flow Environments on the Expression of Endothelin and Nitric”**. (1998), pages 686–692

TABLE DES FIGURES

1.1	Une exposition régulière et prolongée aux vibrations induites par des machines tenues ou portées à la main à hautes fréquences (> 50 Hz) mène potentiellement à l'apparition de la maladie des doigts blancs. Photo de droite issue de Gayraud (2007).	4
2.1	Schéma des trois couches de l'artère et des limitantes élastiques qui les séparent. Construit à partir d'images issues de Servier Medical Art (www.smart.servier.com) . . .	10
2.2	Schéma multi-échelles montrant les cellules musculaires lisses (CML) situées dans la couche <i>media</i> de l'artère et l'unité contractile qui les composent (schéma (a), issu de Murtada et al. (2010a)). L'unité contractile est composée de filaments d'actine glissant sur des filaments de myosine. Les unités contractiles sont responsables de la vasodilatation et la vasoconstriction de l'artère (schéma (b), construit à partir d'images issues de Servier Medical Art (www.smart.servier.com))	12
2.3	Schéma montrant le champ de contraintes circonférentielles (σ_θ) dans les parois artérielles engendrées par la pression et les contraintes de cisaillement (τ) exercées par le sang sur l'endothélium. u est la vitesse de l'écoulement sanguin.	14
2.4	Schéma montrant les orientations des fibres de collagènes dans les couches <i>media</i> et <i>adventice</i> de l'artère. a_{01} et a_{02} sont les deux vecteurs unitaires représentant la direction de deux familles de fibres de collagènes.	21
2.5	Schéma montrant les deux familles croisées des fibres de collagène séparés d'un angle β_M dans la <i>media</i> et β_A dans l' <i>adventice</i> . Pris de (Holzapfel et al., 2000).	22
2.6	La configuration expérimentale réalisée par Noël et Settembre (2022). (a) le banc d'essai ; (b) schéma illustratif de la position du doigt non vibré et de la sonde ultrasonore ; (c) la zone de mesure sur le doigt non vibré (l'artère palmaire digitale propre). (D'après Noël et Settembre (2022))	25
2.7	Variation des valeurs de WSS avant, durant et après l'exposition aux vibrations main-bras. $> * * *$ désigne une p-valeur < 0.0001 (Issu de Noël et Settembre (2022)).	26
2.8	Des changements morphologiques observés sur les artères des queues de rats vibrés 4 heures par jours pendant 90 jours. La figure (a) montre un épaissement fibrocellulaire de l' <i>intima</i> et la figure (b) montre une occlusion complète de l'artère. Issue de Okada et al. (1987)	27

2.9	Illustration schématique de l'hyperplasie intimale. (a) artère saine dont l' <i>intima</i> est composée d'une seule couche de Cellules Endothéliales (CE) ; (b) épaissement de l' <i>intima</i> , due à la migration des Cellules Musculaires Lisses (CML), à leur prolifération, et à la sécrétion de la Matrice ExtraCellulaire (MEC). LEI : Limitante élastique interne, LEE : limitante élastique externe.	31
2.10	Schéma du processus de croissance proposé par Rodriguez et al. (1994)	34
2.11	Illustration montrant l'approche de la méthode de mélange. Le collagène, l'élastine et les cellules musculaires lisses modélisés séparément, contribuent au comportement global de l'artère soumise à une pression interne P . Issue de (Gleason et al., 2004).	37
2.12	Structure d'un système multi-agents	38
2.13	Différents type de modélisation multi-agents. (a) modèle sur réseau (type A ou B) ; (b) Cellular Potts model (type C) ; (c) modèle sans réseau.	39
2.14	Les formes géométriques engendrées après la croissance cellulaire modélisée sur différents types de grilles. (a) grille carrée où la division cellulaire se fait suivant les axes x et y ; (b) grille carrée où la division cellulaire se fait suivant les axes x , y et les diagonales (voisinage de Moore) ; (c) grille hexagonale ; (d) diagramme de Voronoi. Issue de Van Liedekerke et al. (2015)	40
2.15	Schéma d'un couplage SMA-EF. Le changement de la géométrie due à la croissance artérielle est récupéré du système SMA et introduit dans le modèle EF afin de simuler la déformation cyclique de l'endoprothèse et la vitesse du fluide. issu de Zahedmanesh et Lally (2012)	43
3.1	Schéma montrant les phénomènes biologiques pris en compte dans notre modèle de l'hyperplasie intimale et leur relation avec l'épaississement de la paroi artérielle. Les flèches vertes représentent une augmentation ; les flèches rouges représentent une diminution. EC-secretion et SMC-secretion signifient les médiateurs sécrétés par les CE (en anglais Endothelial Cells—CE) et les CML (en anglais Smooth Muscle Cells—SMC) respectivement.	49
3.2	Schéma montrant la section 2D d'une artère musculaire digitale implémentée dans NetLogo ; (a) représente les couches <i>media</i> et <i>intima</i> séparées par la Limitante Élastique Interne (LEI) ainsi que les types de mailles (<i>patch</i>) ; (b) montre les différents types d'agents pris en compte dans notre modèle.	52
3.3	Organigramme de la simulation effectuée au sein du SMA.	54
3.4	Schéma de la pompe Ibidi® utilisé dans les essais des cellules sous flux. À droite, une représentation de la lame Luer qui contient les HUVEC (zone rouge). Les flèches montrent la direction du flux passant sur les cellules.	57

3.5	Concentrations de PDGF-BB secrétés pour différentes valeurs de WSS après 2 heures d'exposition et deux heures de repos. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm écart-type de $n = 10$ échantillons. (* $p < 0,05$, ANOVA test)	58
3.6	Taux de production de PDGF-BB en fonction du WSS. Données expérimentales issues de Hsieh et al. (1991) et obtenues des tests des HUVEC sous flux.	59
3.7	Taux de production de masse de TGF en fonction des valeurs du WSS. Données expérimentales issues de Ohno et al. (1995); Cucina et al. (1998).	60
3.8	Concentration molaire du NO secrétée par les CE en fonction du WSS. Données expérimentales issues de Andrews et al. (2010).	61
3.9	Masse de MMP-2 secrétée par les CML en fonction du WSS. Données expérimentales issues de Sakamoto et al. (2006); Garanich et al. (2005).	62
3.10	Masse de PDGF-BB secrétée par les CML en fonction de σ_θ (Keshavarzian et al., 2018). 62	
3.11	Masse de TGF- β secrétée par les CML en fonction de σ_θ Keshavarzian et al. (2018). . 63	
3.12	Masse de MMP-9 secrétée par les CML en fonction de σ_θ (Keshavarzian et al., 2018). 63	
3.13	Masse de MMP-2 secrétée par les CML en fonction de σ_θ (Keshavarzian et al., 2018). 64	
3.14	Probabilité de prolifération d'une CML en fonction de la masse de PDGF-BB. Données expérimentales issues de Wolf et al. (2005).	65
3.15	Probabilité de prolifération d'une CML en fonction de la masse de TGF- β . Données expérimentales issues de Cucina et al. (1998).	66
3.16	Le facteur $C_f(\sigma_\theta, T)$ correspondant à chaque valeur de σ_θ pour chaque CML (Keshavarzian et al., 2018).	67
3.17	Probabilité d'apoptose d'une CML en fonction de la concentration molaire du NO. Données expérimentales issues de Krick et al. (2002).	68
3.18	Probabilité de migration d'une CML en fonction de la masse de PDGF-BB. Données expérimentales issues de Bornfeldt et al. (1994).	69
3.19	Schéma illustrant les huit voisins d'une CML constituant le voisinage de Moore.	74
3.20	Schéma illustrant le mouvement des CML dans la <i>media</i> lors de la prolifération.	75
3.21	Schéma illustrant le mouvement des CML dans la <i>media</i> lors de la prolifération.	76
3.22	Schéma illustrant le mouvement des CML dans la <i>media</i> lors de la migration.	77
3.23	Schéma illustrant le mouvement des agents lors du lissage des frontières de la <i>media</i> . 78	
4.1	Modèle du cylindre simulant l'artère. $R = 0,4$ cm, $H = 0,1$ cm et $L = 2$ cm.	84
4.2	Le maillage du cylindre créé dans FEniCS.	84
4.3	Les deux familles de fibres de collagène prise en compte dans le modèle HGO.	86

4.4	L'élongation circonférentielle en fonction des contraintes circonférentielles obtenues pour un test d'inflation pour les trois lois hyperélastiques. Les données expérimentales sont issues de Holzapfel et al. (2005).	87
4.5	Schéma qui montre la simulation du champ de contraintes circonférentielles dans FEniCS à partir de la géométrie issue de NetLogo.	88
4.6	Schéma de couplage entre le SMA et la simulation EF afin de simuler les contraintes circonférentielles	89
5.1	La variation du nombre d'agents des Cellules Musculaires Lisses et des agents du collagène en fonction du temps pour une simulation dans l'état basal.	94
5.2	Les moyennes des nombres d'agent de CML et de collagène à $t = T_{\text{end}}$ en fonction du nombre de simulations et pour trois durées de simulation T_{end} . Les moyennes ont été normalisées aux valeurs basales des nombres de CML et de collagène à $k = 0$	96
5.3	La variation des nombres normalisés des CML et des agents collagène ainsi que les surfaces normalisées de la lumière et de la <i>media</i> en fonction du temps dans l'état basal non vibré.	96
5.4	La variation des valeurs du WSS durant le temps pour simuler une condition de travail des travailleurs exposés aux vibrations main-bras. T_{exp} correspond à la durée d'exposition par jour en heures.	97
5.5	Représentation qualitative de l'évolution du modèle de l'artère dans l'état basal et dans l'état vibré durant le temps.	97
5.6	Les nombres normalisés des agents de CML et des agents de collagène et d'élastine ainsi que les surface normalisées de la lumière, de la <i>media</i> et de l' <i>intima</i> en fonction du temps dans l'état vibré et dans l'état basal.	98
5.7	Variation de la masse totale des deux facteurs de croissance PDGF-BB et TGF- β pour $t = 72$ heures. Ce cycle est répété durant le temps pour dix ans.	99
5.8	Les nombres normalisés des agents de CML et des agents de collagène dans la <i>media</i> et dans l' <i>intima</i> et dans l'état basal.	99
5.9	Influence de la sécrétion du TGF- β par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps.	101
5.10	Influence la sécrétion du TGF- β par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps dans chacune des couches <i>media</i> et <i>intima</i>	102
5.11	Influence de la sécrétion du NO par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps.	102
5.12	Influence la sécrétion du NO par les CE sur l'évolution du SMA durant le temps dans chacune des couches <i>media</i> et <i>intima</i>	103
5.13	Influence la sécrétion du MMP-2 par les CML en fonction du WSS sur l'évolution du SMA durant le temps.	103
5.14	La masse totale de MMP-2 sécrétée par les CML au cours du temps.	104

5.15	Sensibilité du modèle au coefficient de diffusion du PDGF-BB ($D_{\text{PDGF-BB}}$).	106
5.16	La masse totale du PDGF-BB pour les deux coefficients de diffusion testés.	107
5.17	Effets des conditions limites du modèle de la diffusion sur l'évolution du SMA.	107
5.18	Influence du choix des conditions limites du modèle de diffusion sur l'évolution des nombres de CML et de collagène dans la <i>media</i> et dans l' <i>intima</i>	108
5.19	La masse des deux facteurs de croissance PDGF-BB et TGF- β pour les deux conditions limites : infinie et fermée.	108
5.20	La géométrie de l'artère utilisée dans NetLogo.	109
5.21	Évolution du SMA en prenant en compte la mécanorégulation des mécanismes cellulaires implémentés.	110
5.22	Évolution des nombres d'agents CML et de collagène dans la <i>media</i> et dans l' <i>intima</i> en prenant en compte la mécanorégulation des mécanismes cellulaires implémentés dans le SMA.	110
5.23	Évolution du des valeurs du champ de contraintes circonférentielles durant le temps.	111
5.24	Influence du paramètre de la dégradation naturelle du MMP-2 sur l'évolution du système.	112
5.25	Masse de MMP-2 sécrétée pendant 10 ans de simulation pour deux valeurs différentes de paramètres d'élimination de MMP-2.	113
6.1	La variation des nombres normalisés des agents de collagène et d'élastine pour les deux valeurs de t_c	118
6.2	Variation de la surface de la lumière artérielle pour les deux valeurs de t_c	119
6.3	La variation de la valeur minimale des contraintes circonférentielles σ_{\min} pour les deux valeurs de t_c	119
6.4	Distribution des contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère pour une loi élastique linéaire et la loi néo-hookéenne au premier pas de calcul $k = 0$	120
6.5	Distribution du champ de contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère pour la loi hyperélastique anisotrope à $k = 0$	120
6.6	Variations du nombre d'agents ainsi que de l'épaisseur des couches artérielles durant le temps pour la loi élastique linéaire et la loi hyperélastique de Néo-Hooke.	121
6.7	Variations du nombres d'agents ainsi que de l'épaisseur des couches artérielles durant le temps pour la loi élastique linéaire et la loi hyperélastique anisotrope (HGO).	122
6.8	Le maillage EF et les conditions limites montrant la chair et la frontière avec un déplacement nul imposé pour représenter la présence de l'os dans le doigt (supposé indéformable) (à partir de Noël et Settembre (2022)).	123
6.9	Distribution du champ de contraintes circonférentielles dans l'épaisseur de l'artère entourée par la chair à $k = 0$ en fonction de r pour plusieurs orientations.	123

6.10	Variation du nombre d'agents ainsi que des surfaces des couches de l'artère normalisées en fonction de temps dans le cas où l'artère est seule (Ideal condition) et entourée par la chair (Confined artery).	124
6.11	Influence de la valeur de σ_{\min} sur l'évolution du système au cours du temps.	125
A.1	Corrélation comptage cellulaire et concentration protéique	161
A.2	Nuage de points reflétant la contrainte de cisaillement (τ) (Pa) en fonction du taux de cisaillement (s^{-1}) mesuré avec un viscosimètre.	162
A.3	Géométrie de la lame	162
A.4	Relation entre la densité optique obtenue par le photomètre et la concentration du PDGF-BB.	164

LISTE DES TABLES

2.1	L'effet du WSS (τ) et des contraintes circonférentielles (σ_θ) sur la sécrétion des facteurs par les CE et les CML. \uparrow : lien croissant, \downarrow : lien décroissant.	30
2.2	Influence des facteurs régulant la dynamique des CML et de la MEC. p : prolifération CML, a : apoptose CML, m : migration CML, s : sécrétion MEC, d : dégradation MEC, \uparrow : augmentation, \downarrow : diminution, - : pas d'effets.	33
4.1	Paramètres matériaux utilisés pour les lois hyperélastique isotropes implémentées dans FEniCS.	85
4.2	Paramètres matériaux utilisés pour la loi anisotrope (Gasser et al., 2006) implémentée dans FEniCS.	86
5.1	Les nombres d'agents du SMA ainsi que les surfaces des différentes couches de l'artère à l'état initial $k=0$	100
5.2	Les nombres normalisés aux valeurs initiales à $k = 0$ (Table 5.1) des agents du SMA ainsi que les surfaces normalisées des différentes couches de l'artère à T_{end} dans les états vibré et non vibré. Les valeurs sont représentées par la moyenne \pm écart-type pour $N_{\text{sim}} = 10$ simulations.	100
5.3	Le nombre final des agents ainsi que les surfaces des couches de l'artère à T_{end} dans les configuration suivantes : i) en absence de l'effet du TGF- β sécrété par les CE, ii) en absence de l'effet du NO sécrété par les CE et iii) en absence de l'effet du MMP-2 sécrété par les CML en fonction du WSS. Les valeurs sont normalisées par rapport à leurs valeurs basales et sont représentées par la moyenne \pm écart-type pour $N = 10$ simulations. * représente une p-value $p < 0.05$	105
5.4	Le nombre final d'agents et des surfaces des couches de l'artère à $T_{\text{end}} = 10$ ans dans le cas où : i) les phénomènes biologiques sont modulés par τ uniquement ; ii) les phénomènes biologiques sont régulés par τ et σ_θ).	111
A.1	Les durées des montées graduelles du WSS appliquées sur la lame pour chaque valeur cible.	163
B.1	Les médiateurs sécrétés par les CE en fonction des valeurs du WSS	166
B.2	Médiateurs sécrétés par les CML en fonction des contraintes circonférentielles (σ_θ)	167

B.3	Dynamique des CML.	168
B.4	Dynamiques des agents de la MEC	169
B.5	Coefficients de diffusion et d'élimination des médiateurs.	170

V

ANNEXES

TESTS DES HUVEC SOUS FLUX

A.1/ DOSAGE PROTÉIQUE POUR L'IDENTIFICATION DU NOMBRE DE CELLULES

Afin d'identifier la masse de PDGF-BB sécrétée par chaque CE en fonction des valeurs du WSS, il fallait connaître le nombre de cellules sur lesquelles les tests ont été menés. La méthode d'identification du nombre de cellules est basée sur un dosage protéique dont la concentration est en lien directe avec le nombre de cellules. Le protocole de l'identification du nombre de cellules est alors le suivant : 20 μ l de chaque échantillon sont placés dans 3 puits d'une plaque 96 puits. 4 μ g et 8 μ g de BSA (Bovine Serum Albumin) sont ajoutés aux puits, le dernier étant le contrôle (sans BSA). 200 μ l de réactif de Pierce sont ajoutés aux puits et incubés 30 min à 37°C. L'absorbance est mesurée immédiatement à la longueur d'onde $\lambda = 550$ nm (Spectrophotomètre Multiskan FC, Thermo). Une droite représentant l'absorbance en fonction de la quantité de BSA incorporée aux puits est tracée. La concentration protéique en mg de protéine/ml peut donc être déterminée. Le nombre de cellules est déterminé en fonction de la concentration protéique obtenue.

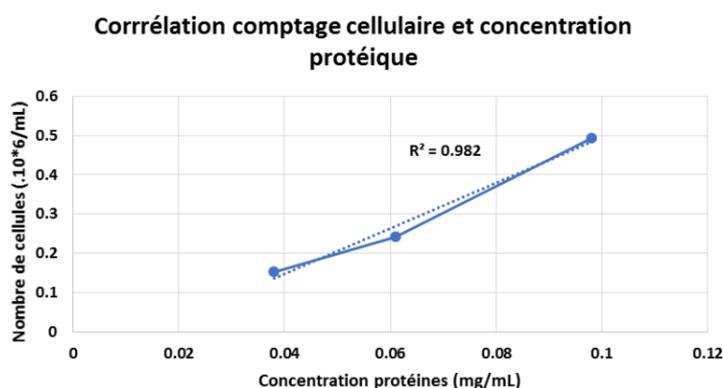


FIGURE A.1 – Corrélation comptage cellulaire et concentration protéique

A.2/ CALCUL DE LA VALEUR DE WSS EN FONCTION DE LA GÉOMÉTRIE DE LA LAME LUER UTILISÉE DANS NOS TESTS

L'équation 3.1 permet de calculer la valeur du WSS appliquée sur les cellules dans la lame Luer 0,4 en fonction de la viscosité dynamique η , d'un paramètre de forme f et du débit Φ . Cette viscosité dynamique du milieu des cellules a été mesurée par un viscosimètre au sein du département de mécanique appliquée. La valeur calculée de la viscosité dynamique est égale à $\eta = 1,15 \pm 0,314$ mPa·s⁻¹ (pente de la courbe bleue en pointillée de la figure A.2).

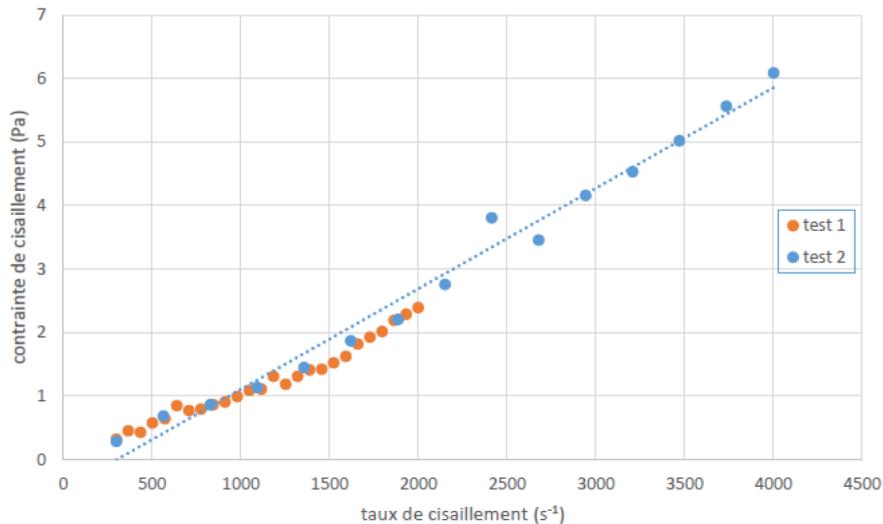


FIGURE A.2 – Nuage de points reflétant la contrainte de cisaillement (τ) (Pa) en fonction du taux de cisaillement (s^{-1}) mesuré avec un viscosimètre.

La valeur de f de l'équation 3.1 utilisée dans nos tests est égale à $f = 131,6$ et elle est propre à la lame Luer 0,4 utilisée dans nos tests. L'équation qui donne la valeur de f en fonction des dimensions d'une lame (Figure A.3) est donnée par :

$$f = \frac{\left\{ \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n b \pi}{(2n+1)^2} \left(\frac{2}{\pi} \right)^3 \tanh \left[(2n+1) \frac{\pi h}{2b} \right] \right\}}{\left\{ \frac{4}{3} h b^3 - 8 b^4 \left(\frac{2}{\pi} \right)^5 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^5} \tanh \left[\frac{(2n+1) \pi h}{2b} \right] \right\}} \quad (\text{A.1})$$

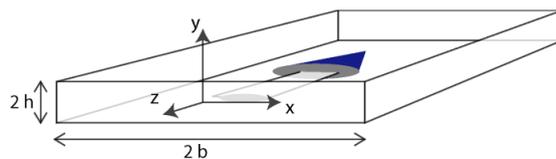


FIGURE A.3 – Géométrie de la lame

A.3/ MONTÉE GRADUELLE APPLIQUÉE DURANT L'APPLICATION DU FLUX SUR LES CELLULES

Durant l'application du flux sur les cellules, des montées graduelles du WSS ont été appliquées avant l'atteinte de la valeur cible du WSS ; ceci pour éviter l'arrachement des cellules présentes dans la lame Luer 0,4.

TABLE A.1 – Les durées des montées graduelles du WSS appliquées sur la lame pour chaque valeur cible.

WSS (Pa)	Temps pour atteindre 1 Pa	Temps pour atteindre 3 Pa
0.359	150(s)	50(s)
0.659	150(s)	50(s)
1	2(h)	50(s)
1.5		50(s)
2		50(s)
2.5		50(s)
3		2(h)

A.4/ CORRÉLATION DE LA DENSITÉ OPTIQUE ET LA CONCENTRATION DU PDGF-BB

La densité optique (Figure A.4) mesurée par le photomètre (Spectrophotomètre Multiskan FC, Thermo) a été corrélée avec les concentrations connues du PDGF-BB présentes dans la documentation du protocole ELISA. Cette relation a permis de calculer la concentration de PDGF-BB présente dans les essais pour différentes valeurs du WSS.

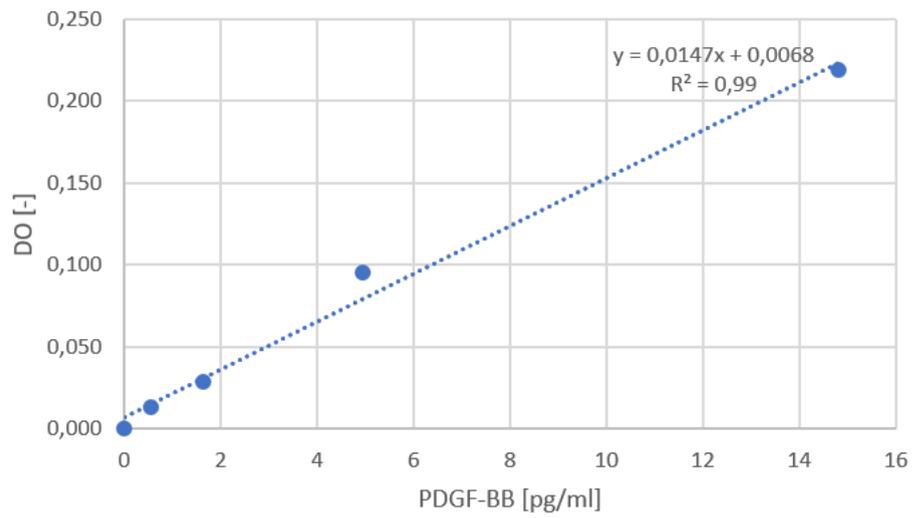


FIGURE A.4 – Relation entre la densité optique obtenue par le photomètre et la concentration du PDGF-BB.

RÈGLES IMPLÉMENTÉES DANS LE SMA

TABLE B.1 – Les médiateurs sécrétés par les CE en fonction des valeurs du WSS

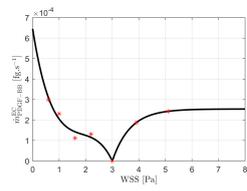
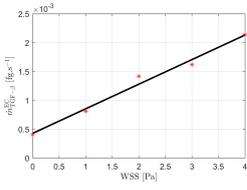
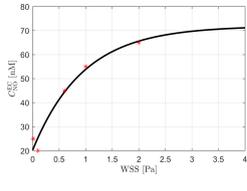
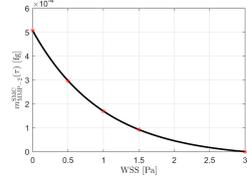
Médiateurs	Équations	Graphes et Références
<p>Taux de production de masse de PDGF-BB d'une CE</p> $\dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{EC}}(\tau) \text{ [fg}\cdot\text{s}^{-1}\text{]}$	$\begin{aligned} \dot{m}_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau) &= \alpha Q_{\text{PDGF-BB}}^1 (1 - \exp(-(\tau - \tau_{\text{phys}})/\kappa_{\text{PDGF-BB}}^1)) \\ &+ Q_{\text{PDGF-BB}}^2 (1 - \exp((\tau - \tau_{\text{phys}})/\kappa_{\text{PDGF-BB}}^2)) \\ &+ q_{\text{PDGF-BB}}(\tau - \tau_{\text{phys}}) \\ \tau_{\text{phys}} &= 3 \text{ Pa} \\ \text{si } 0.6 \leq \tau \leq 3 \text{ Pa :} \\ \alpha &= -1, \\ Q_{\text{PDGF-BB}}^1 &= 5.44 \times 10^{-5} \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}, \\ \kappa_{\text{PDGF-BB}}^1 &= 1 \text{ Pa}, Q_{\text{PDGF-BB}}^2 = 5.15 \times 10^{-4} \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}, \\ \kappa_{\text{PDGF-BB}}^2 &= 1 \text{ Pa}, \\ q_{\text{PDGF-BB}} &= 2.94 \times 10^{-4} \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Pa}^{-1} \\ \text{si } \tau \geq 3 \text{ Pa :} \\ \alpha &= 1, \\ Q_{\text{PDGF-BB}}^1 &= 2.54 \times 10^{-4} \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}, \\ \kappa_{\text{PDGF-BB}}^1 &= 0.6746 \text{ Pa}, Q_{\text{PDGF-BB}}^2 = 0 \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}, \\ \kappa_{\text{PDGF-BB}}^2 &= 1 \text{ Pa}, \\ q_{\text{PDGF-BB}} &= 0 \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Pa}^{-1} \end{aligned}$	 <p>Hsieh et al. (1991), Cellular tests</p>
<p>Taux de production de masse de TGF-β d'une CE</p> $\dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{EC}}(\tau) \text{ [fg}\cdot\text{s}^{-1}\text{]}$	$\begin{aligned} \dot{m}_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\tau) &= Q_{\text{TGF-}\beta} + q_{\text{TGF-}\beta} \times \tau \\ Q_{\text{TGF-}\beta} &= 4.26 \times 10^{-4} \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1} \\ q_{\text{TGF-}\beta} &= 4.26 \times 10^{-4} \text{ fg}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Pa}^{-1} \end{aligned}$	 <p>Ohno et al. (1995), Cucina et al. (1998)</p>
<p>Concentration molaire du NO</p> $C_{\text{NO}}^{\text{CE}}(\tau, T) \text{ [nM]}$	$\begin{aligned} C_{\text{NO}}^{\text{EC}}(\tau, T) &= C_1(1 - \exp(-\tau/\kappa_{\text{NO}})) + C_2 \\ C_1 &= 51.7 \times T \text{ [nM]}, \kappa_{\text{NO}} = 0.95 \text{ Pa} \\ C_2 &= 20.22 \times T \text{ [nM]} \\ T &[\text{h}] \end{aligned}$	 <p>Andrews et al. (2010)</p>
<p>Masse de MMP-2 sécrétée par une CML</p> $m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) \text{ [fg]}$	$\begin{aligned} m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) &= M_{\text{MMP-2}}^1 (\exp(-(\tau - \tau_{\text{phys}})/\kappa_{\text{MMP-2}}^1) - 1) \\ \tau_{\text{phys}} &= 3 \text{ Pa} \\ M_{\text{MMP-2}}^1 &= 2.656 \times 10^{-5} \times T \text{ [fg]} \\ \kappa_{\text{MMP-2}}^1 &= 1 \text{ Pa} \\ T &[\text{h}] \end{aligned}$	 <p>Sakamoto et al. (2006), Garanich et al. (2005)</p>

TABLE B.2 – Médiateurs sécrétés par les CML en fonction des contraintes circonférentielles (σ_θ)

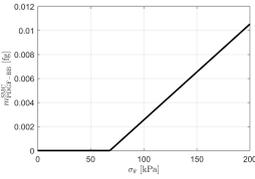
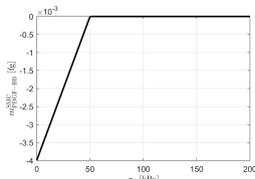
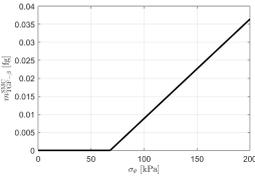
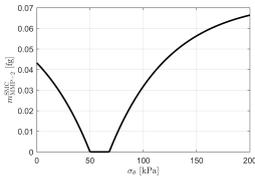
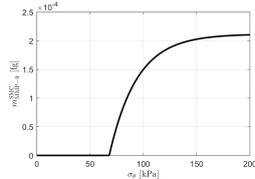
Médiateurs	Équations	Graphes et Références
Masse de PDGF-BB sécrétée par une CML $m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]	<p>si $\sigma_\theta \geq \sigma_{\text{max}}$ kPa :</p> $m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = m_{\text{PDGF-BB}} \times \sigma_\theta - M_{\text{PDGF-BB}}$ $m_{\text{PDGF-BB}} = 7.98 \times 10^{-5} \times T \text{ [fg} \cdot \text{kPa}^{-1}\text{]},$ $M_{\text{PDGF-BB}} = m_{\text{PDGF-BB}} \times \sigma_{\text{max}} \times T \text{ [fg]}$ $T \text{ [h]}$	 <p>Keshavarzian et al. (2018)</p>
Facteur correcteur de PDGF-BB $C_f(\sigma_\theta, T)$ [-]	<p>si $\sigma_\theta \leq \sigma_{\text{min}}$ kPa :</p> $C_f(\sigma_\theta, T) = \beta_{\text{PDGF-BB}}^1 \times \sigma_\theta + \beta_{\text{PDGF-BB}}^2$ $\beta_{\text{PDGF-BB}}^1 = 7.98 \times 10^{-5} \times T \text{ [kPa}^{-1}\text{]},$ $\beta_{\text{PDGF-BB}}^2 = \beta_{\text{PDGF-BB}}^1 \times \sigma_{\text{min}} \times T \text{ [-]}$ $T \text{ [h]}$	 <p>Keshavarzian et al. (2018), Bayer et al. (1999)</p>
Masse de TGF- β sécrétée par une CML $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{SMC}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]	<p>si $\sigma_\theta \geq \sigma_{\text{max}}$ kPa :</p> $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = m_{\text{TGF-}\beta} \times \sigma_\theta - M_{\text{TGF-}\beta}$ $m_{\text{TGF-}\beta} = 2.76 \times 10^{-4} \times T \text{ [fg} \cdot \text{kPa}^{-1}\text{]},$ $M_{\text{TGF-}\beta} = m_{\text{TGF-}\beta} \times \sigma_{\text{max}} \times T \text{ [fg]}$ $T \text{ [h]}$	 <p>Keshavarzian et al. (2018)</p>
Masse de MMP-2 sécrétée par une CML $m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]	$m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = M_{\text{MMP-2}}^2 (1 - \exp(\alpha((\sigma_\theta - \sigma_\theta^{\text{phys}})/\kappa_{\text{MMP-2}}^2)))$ <p>si $\sigma_\theta \geq \sigma_{\text{max}}$ kPa :</p> $\alpha = -1$ $\sigma_\theta^{\text{phys}} = \sigma_{\text{max}} \text{ kPa}$ $M_{\text{MMP-2}}^2 = 7.347 \times 10^{-2} \times T \text{ [fg]},$ $\kappa_{\text{MMP-2}}^2 = 56.28 \text{ kPa}$ $T \text{ [h]}$ <p>si $\sigma_\theta \leq \sigma_{\text{min}}$ kPa :</p> $\alpha = 1$ $\sigma_\theta^{\text{phys}} = \sigma_{\text{min}} \text{ kPa}$ $M_{\text{MMP-2}}^2 = 7.347 \times 10^{-2} \times T \text{ [fg]},$ $\kappa_{\text{MMP-2}}^2 = 56.28 \text{ kPa}$ $T \text{ [h]}$	 <p>Keshavarzian et al. (2018) Bayer et al. (1999)</p>
Masse de MMP-9 sécrétée par une CML $m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ [fg]	<p>si $\sigma_\theta \geq \sigma_{\text{max}}$ kPa :</p> $m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) = M_{\text{MMP-9}} (1 - \exp(-((\sigma_\theta - \sigma_\theta^{\text{phys}})/\kappa_{\text{MMP-9}})))$ $\sigma_\theta^{\text{phys}} = \sigma_{\text{max}} \text{ kPa}$ $M_{\text{MMP-9}} = 2.118 \times 10^{-4} \times T \text{ [fg]},$ $\kappa_{\text{MMP-9}} = 26 \text{ kPa}$ $T \text{ [h]}$	 <p>Keshavarzian et al. (2018)</p>

TABLE B.3 – Dynamique des CML.

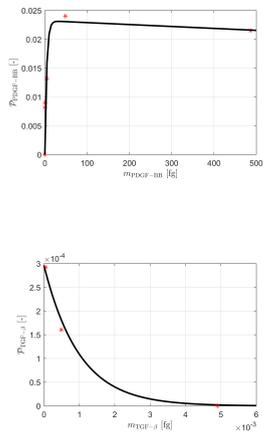
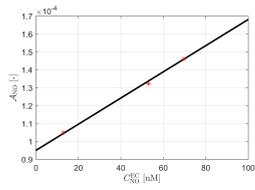
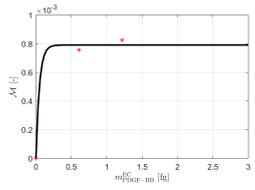
Règle	Équation	Graphes et Références
Probabilité de prolifération d'une CML $\mathcal{P}(\tau, \sigma_\theta, T)$ [-]	$\mathcal{P}(\tau, \sigma_\theta, T) = \mathcal{P}_{\text{basal}}(T) + \mathcal{P}_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) + \mathcal{P}_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T)$ $\mathcal{P}_{\text{basal}}(T) = 1.46 \times 10^{-4} \times T$ $\mathcal{P}_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) = A_{\text{PDGF-BB}}^1 (1 - \exp(-m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T)/\omega_{\text{PDGF-BB}}^1)) + \alpha A_{\text{PDGF-BB}}^2 \times m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T)$ $A_{\text{PDGF-BB}}^1 = 2.323 \times 10^{-2}$ $m_{\text{PDGF-BB}}(\tau, \sigma_\theta, T) = m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) + m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau) + C_f(\sigma_\theta, T) \times m_{\text{unit}} [\text{fg}]$ $\omega_{\text{PDGF-BB}}^1 = 4.33 \text{ fg}$ $\alpha = -1$ $A_{\text{PDGF-BB}}^2 = 3.35 \times 10^{-6}$ $m_{\text{unit}} = 1 \text{ fg}$ $\mathcal{P}_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T) = A_{\text{TGF-}\beta} \exp(-m_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T)/\omega_{\text{TGF-}\beta}),$ $A_{\text{TGF-}\beta} = 2.936 \times 10^{-4},$ $m_{\text{TGF-}\beta}(\tau, \sigma_\theta, T) = m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) + m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CE}}(\tau) [\text{fg}]$ $\omega_{\text{TGF-}\beta} = 10^{-3} \text{ fg}$	 <p>Wolf et al. (2005), Cucina et al. (1998)</p>
Probabilité d'apoptose pour une CML $\mathcal{A}(\tau, T)$ [-]	$\mathcal{A}(\tau, T) = \mathcal{A}_{\text{basal}}(T) + \mathcal{A}_{\text{NO}}(\tau, T)$ $\mathcal{A}_{\text{basal}} = 1.46 \times 10^{-4} \times T$ $\mathcal{A}_{\text{NO}}(\tau, T) = \gamma_{\text{NO}} \times (C_{\text{NO}}^{\text{CE}}(\tau, T) - \text{phs} C_{\text{NO}}^{\text{CE}})$ $\gamma_{\text{NO}} = 7.317 \times 10^{-7} \text{ nM}^{-1}$ $\text{phs} C_{\text{NO}}^{\text{CE}} = 69.7 \text{ nM}$	 <p>Krick et al. (2002)</p>
Probabilité de migration pour une CML $\mathcal{M}(\tau)$ [-]	$\mathcal{M}(\tau) = A_{\text{PDGF-BB}} (1 - \exp(-m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau)/\omega_{\text{PDGF-BB}}))$ $A_{\text{PDGF-BB}} = 7.913 \times 10^{-4},$ $m_{\text{PDGF-BB}}^{\text{CE}}(\tau) [\text{fg}]$ $\omega_{\text{PDGF-BB}} = 4.9 \times 10^{-2} \text{ fg}$	 <p>Dardik et al. (2005), Bornfeldt et al. (1994)</p>

TABLE B.4 – Dynamiques des agents de la MEC

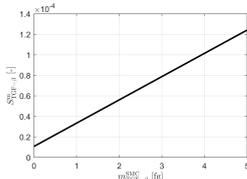
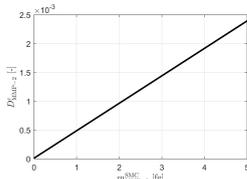
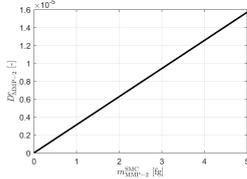
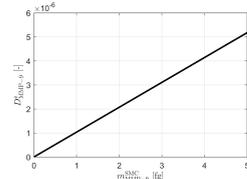
Règles	Équations	Graphes et Références
Probabilité de sécrétion du collagène dans la <i>media</i> par une CML ${}^m S^c(\sigma_\theta, T)$ [-]	${}^m S^c(\sigma_\theta, T) = {}^m S_{\text{basal}}^c(T) + {}^m S_{\text{TGF-}\beta}(\text{sigma}_\theta, T)$ ${}^m S_{\text{basal}}^c(T) = 1.04 \times 10^{-5} \times T$ ${}^m S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{TGF-}\beta} \times m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T)$ $\gamma_{\text{TGF-}\beta} = 2.27 \times 10^{-5} \text{ fg}^{-1}$ $m_{\text{TGF-}\beta}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) \text{ [fg]}$	 <p>Keshavarzian et al. (2018), Zahedmanesh et Lally (2012)</p>
Probabilité de sécrétion de collagène dans l' <i>intima</i> par une CML ${}^i S^c(\sigma_\theta, T)$ [-]	${}^i S^c(\sigma_\theta, T) = {}^i S_{\text{basal}}^c(T) + {}^i S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T)$ ${}^i S_{\text{basal}}^c(T) = 2.08 \times 10^{-5} \times T$ ${}^i S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T) = {}^m S_{\text{TGF-}\beta}(\sigma_\theta, T)$	Okada et al. (1987)
Probabilité de dégradation de collagène par une CML dans la <i>media</i> ${}^m D^c(\tau, \sigma_\theta, T)$ [-]	${}^m D^c(\sigma_\theta, T) = {}^m D_{\text{basal}}^c(T) + {}^m D_{\text{MMP-2}}^c(\tau, \sigma_\theta, T)$ ${}^m D_{\text{basal}}^c(T) = 1.07 \times 10^{-5} \times T$ ${}^m D_{\text{MMP-2}}^c(\tau, \sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{MMP-2}}^1 \times m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T)$ $\gamma_{\text{MMP-2}}^1 = 3.5 \times 10^{-4} \text{ fg}^{-1}$ $m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T) = m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) + m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) \text{ [fg]}$	 <p>Zahedmanesh et Lally (2012)</p>
Probabilité de dégradation d'élastine par une CML dans la <i>media</i> ${}^m D^e(\tau, \sigma_\theta, T)$ [-]	${}^m D^e(\tau, \sigma_\theta, T) = {}^m D_{\text{MMP-2}}^e(\tau, \sigma_\theta, T) + {}^m D_{\text{MMP-9}}^e(\sigma_\theta, T)$ ${}^m D_{\text{MMP-2}}^e(\tau, \sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{MMP-2}}^2 \times m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T)$ ${}^m D_{\text{MMP-9}}^e(\sigma_\theta, T) = \gamma_{\text{MMP-9}} \times m_{\text{MMP-9}}(\sigma_\theta, T)$ $\gamma_{\text{MMP-2}}^2 = 3.1429 \times 10^{-6} \text{ fg}^{-1}$ $\gamma_{\text{MMP-9}} = 1.036 \times 10^{-6} \text{ fg}^{-1}$ $m_{\text{MMP-2}}(\tau, \sigma_\theta, T) = m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\tau, T) + m_{\text{MMP-2}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) \text{ [fg]}$ $m_{\text{MMP-9}}(\sigma_\theta, T) = m_{\text{MMP-9}}^{\text{CML}}(\sigma_\theta, T) \text{ [fg]}$	  <p>Zahedmanesh et Lally (2012)</p>

TABLE B.5 – Coefficients de diffusion et d'élimination des médiateurs.

Paramètre	Valeur	Références
Coefficient de diffusion du PDGF-BB $D_{\text{PDGF-BB}}$	$1.26 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Cóndor et al. (2018)
Coefficient de diffusion du TGF- β $D_{\text{TGF-}\beta}$	$2.13 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Albro et al. (2013)
Demi-vie du PDGF-BB	2.5 h	Gay et Winkles (1991)
Demi-vie du TGF- β	1.6 h	Wakefield et al. (1990)
Taux d'élimination du MMP-2	1 % par heure	Zahedmanesh et Lally (2012)

Titre : Modélisation mécano-biologique de l'hyperplasie intimale induite par les vibrations transmises au système main-bras**Mots-clés :** Systèmes multi-agents, hyperplasie intimale, éléments finis**Résumé :**

L'exposition aiguë du système main-bras aux vibrations mécaniques peut diminuer les contraintes de cisaillement (Wall Shear Stress - WSS) exercées par le sang sur l'endothélium de l'artère. Or une modification chronique de ces contraintes hémodynamiques peut entraîner une croissance et un remodelage artériels induits par un phénomène d'hyperplasie intimale. Dans cette thèse, un modèle mécano-biologique de l'hyperplasie intimale, basé sur un couplage entre un système multi-agents (SMA) et un modèle éléments finis, a été élaboré. Le SMA décrit les phénomènes biologiques au niveau cellulaire et moléculaire, comme par exemple, la sécrétion des médiateurs biochimiques par les cellules endothéliales (CE) et les cellules musculaires lisses (CML), la prolifération, l'apoptose et la migration des CML, ainsi que la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC). Ces phénomènes sont régulés d'une part par les valeurs du WSS, introduites comme données d'entrée, et d'autre part par les contraintes circonférentielles, simulées par le modèle élément finis. De plus, des tests ex-vivo sur des cellules endothéliales sous flux ont été menés afin de quantifier la sécrétion, par ces cellules, du facteur de croissance Platelet-Derived Growth Factor BB (PDGF-BB) en fonction des valeurs du WSS. Les paramètres du modèle biologique sont alors issus, soit de nos propres résultats expérimentaux précédents, soit de la

littérature. L'hyperplasie intimale a été simulée en appliquant un WSS de 3 Pa, ce qui correspond à l'état non vibré et un WSS de 1 Pa s'agissant de l'état vibré. Le modèle mécano-biologique est capable de maintenir un état basal, dans la condition non vibrée, et de prédire 30 % de sténose après 10 ans d'exposition aux vibrations pendant 4 heures par jour. Les analyses de l'étude paramétrique ont montré que le taux de sténose artérielle est influencé par les effets chimiotactique et mitogénique du PDGF-BB et du Transforming Growth Factor β (TGF- β) sur les CML. Le coefficient de diffusion du PDGF-BB a un impact majeur sur le développement de l'hyperplasie intimale. L'atrophie de la *media* due à la dégradation de la MEC a été prédite par le modèle mécano-biologique lorsque les contraintes circonférentielles ont diminué en raison de l'épaississement des parois artérielles lors de la croissance. Enfin, nos simulations ont montré que la loi de comportement utilisée pour décrire le comportement mécanique de l'artère digitale a peu d'influence sur l'évolution de la sténose artérielle durant cinq ans de simulation. Notre modèle mécano-biologique pourra servir de base à une nouvelle définition de la dose d'exposition vibratoire permettant de mieux protéger les salariés contre le risque vibratoire vasculaire.

Title: Mechanobiological modeling of vibration-induced intimal hyperplasia**Keywords:** Agent-based modeling, intimal hyperplasia, finite elements model**Abstract:**

Acute exposure to hand-arm transmitted vibrations (HAVs) may decrease the Wall Shear Stress (WSS) exerted by the blood flow on the arterial endothelium. In the case of chronic exposure to HAVs, these WSS changes can lead to arterial growth and remodeling potentially induced by an intimal hyperplasia phenomenon. Accordingly, a mechanobiological framework of an agent-based model (ABM) coupled with a finite elements model (FEM) was elaborated. The ABM captures the hemodynamics-driven and mechanoregulated cellular and molecular mechanisms involved in vibration-induced intimal hyperplasia, such as the secretion of mediators by the endothelial cells (ECs) and the smooth muscle cells (SMCs), the proliferation/apoptosis and migration of the SMCs and the synthesis/degradation of the extracellular matrix (ECM). The input data of the model are the WSS values varying during time according to the presence or absence of vibration during a long-term working condition. The circumferential stress values were simulated in the FEM that describes the mechanical behavior of digital artery. The mechanobiological model was combined with flow loop experiments that investigated

the WSS-modulated secretion of the Platelet-Derived Growth Factor BB (PDGF-BB) by the ECs. The model rules parameters were obtained using our experimental findings and literature data. The model was able to replicate the basal state (no vibration) as well as predict a 30 % stenosis resulting from a chronic drop of WSS values mimicking exposure to vibration during a timeframe of 10 years. The study of the influence of different WSS-modulated phenomena on the model has shown that the magnitude of stenosis largely depends on the migratory and mitogenic effects of PDGF-BB and Transforming Growth Factor β (TGF- β) on SMCs. A parametric study was conducted to study the effects of some parameters, such as diffusion coefficient of PDGF-BB for example, on the onset of intimal hyperplasia. The results also proved that the fall in circumferential stress due to arterial layer thickening to a great extent accounts for the degradation of the ECM in the *media*. Fully coupled simulations of five years duration has suggested that the mechanical behavior employed in the FEM for the digital artery had no effects on the arterial stenosis rate.