UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MODÉLISATION DU TRANSPORT DE MACROMOLÉCULES À TRAVERS LA PAROI ARTÉRIELLE

JULIE GRANT
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
AOÛT 2004

© Julie Grant, 2004.

Library and Archives Canada

Published Heritage Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et Archives Canada

Direction du Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 0-612-97951-2
Our file Notre référence
ISBN: 0-612-97951-2

NOTICE:
The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:
L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

MODÉLISATION DU TRANSPORT DE MACROMOLÉCULES À TRAVERS LA PAROI ARTÉRIELLE

présenté par : GRANT, Julie

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. PELLETIER, Dominique, Ph. D., président

M. GARON, André, Ph. D., membre et directeur de recherche

Mme. FARINAS, Marie-Isabelle, Ph. D., membre

À Lise et Serge

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de recherche, M. André Garon, pour m'avoir permis d'explorer le monde de la recherche avec ce projet. J'aimerais lui témoigner ma reconnaissance puisqu'il m'a prise sous son aile et m'a guidée tout au long du projet en me faisant confiance, en répondant à mes multiples questions et en m'accordant de son temps si précieux. Je remercie également M. Garon de m'avoir soutenue en m'encourageant à persévérer et à ne pas abandonner. De plus, je tiens à le remercier pour son appui financier tout au long du projet.

Je remercie spécialement José Urquiza pour avoir grandement collaborer à l'avancement du projet. Je tiens à remercier M. Paul Farand pour avoir partagé ces connaissances médicales permettant de mieux comprendre la paroi artérielle.

J'aimerais remercier tous mes collègues, particulièrement Marie-Noëlle Lincourt-Éthier et Marie-Eve Daoust pour leur support et leur aide.

Je porte une attention spéciale afin de remercier mes parents pour m'avoir guidée, soutenue et encouragée dans mes choix et mes études à l'École Polytechnique.

Finalement, je tiens à remercier mes amis, mes coéquipiers de triathlon et plus spécifiquement la troupe de théâtre de l'école pour m'avoir permis de prendre confiance en moi, de garder la forme, de m'évader et de m'exprimer.

RÉSUMÉ

Ce mémoire présente un modèle de transport de macromolécules à travers la paroi artérielle. Un modèle qui se veut fiable et représentatif, en fonction des paramètres physiologiques de la paroi artérielle, et qui est basé sur les différents modèles proposés dans la littérature. On considère une géométrie axisymétrique qui comprend dans le présent modèle la lumière et les 4 premières couches de l'artère : l'endothélium, l'intima, la Limite Élastique Interne (LEI) et la média. On obtient également une solution analytique unidimensionnelle de la concentration dans la lumière et la paroi artérielle en résolvant un système d'équations non-linéaires grâce à la méthode de Newton.

L'artère est vue comme un segment rigide cylindrique où l'écoulement du sang dans la lumière est laminaire et permanent et où le transport de masse est décrit par les phénomènes de convection et de diffusion. Le transport de masse dans la lumière est modélisé par une équation de convection-diffusion en régime permanent. On représente l'intima et la média par des milieux poreux *macroscopiquement* homogènes constitués de matrices fibreuses où l'écoulement du fluide et le transport de soluté se fait dans le milieu interstitiel sous l'action des gradients de concentration et de pression transmurale. La vitesse de filtration s'obtient par l'équation de Darcy tandis qu'une équation de convection-diffusion-réaction permet d'obtenir la concentration volumique moyenne dans l'intima et la média. On considère l'endothélium et la Limite Élastique Interne comme des minces membranes continues où les flux diffusif et convectif sont imposés. Ces flux couplent le transport de masse dans la lumière, l'intima et la média, et sont calculés à l'aide des équations de Kedem-Katchalsky.

Chacune des équations du modèle comporte des coefficients que l'on cherche à déterminer. Il s'agit de la plus importante des parties du mémoire. En plus, de déterminer ces coefficients, on cherche à les valider en les comparant à ceux trouvés dans

la littérature. Pour ce faire, on applique le modèle à l'albumine avec les paramètres physiologiques du lapin répertoriés dans la littérature. Les coefficients de l'intima et la média sont déterminés par des équations de milieux fibreux tandis que les coefficients de l'endothélium et la LEI sont obtenus avec des équations reliées aux membranes. Dans l'intima et la média on doit déterminer les coefficients suivants : la perméabilité de Darcy, le coefficient de diffusion et le coefficient de retard. Pour l'endothélium et la LEI, on cherche à déterminer la perméabilité, la conductivité hydraulique et les coefficients de réflexion.

La validation des coefficients n'a pas été concluente en raison d'un manque de valeurs expérimentales dans la littérature. En effet, en plus de ce manque de valeurs, un retour aux sources de ces valeurs calculées ou expérimentales a permis de constater que ces résultats n'étaient pas toujours pour le lapin ou l'albumine. Plusieurs erreurs ont été trouvées dans la littérature au niveau des équations déterminant les coefficients et au niveau des résultats. Un manque de références et des erreurs en revenant aux sources de certaines équations ont empêché de comprendre les expressions et de voir si certaines équations plutôt que d'autres étaient valables pour le modèle. Le modèle est quand même plus complexe que le précédent et est maintenant plus représentatif au niveau de l'endothélium. On a essayé de comprendre la structure physiologique et de tenir compte des composantes de la paroi artérielle dans le modèle. On pourra d'ailleurs éventuellement améliorer le modèle en y ajoutant la modélisation de la Limite Élastique Externe et de l'adventice qui constituent les deux dernières couches de la paroi artérielle.

Finalement les concentrations et les pressions de la solution analytique ont été comparées à l'étude de Karner et Perktold (2000) et Manseau (2002). Afin de comprendre les différences, on a comparé les coefficients des modèles et on a fait une étude afin de voir la sensibilité des différents coefficients qui différaient de la présente étude (Grant (2004)). On a tiré que les coefficients de diffusion, la perméabilité et les coefficients de réflexion ont une grande importance sur la solution et que le flux était davantage diffusif

que convectif. De plus, on note qu'une augmentation de la pression artérielle se traduit par une augmentation de la vitesse de filtration donc du flux convectif dans l'intima et la média.

ABSTRACT

This memoir presents a model of macromolecules transport through the arterial wall. A model which wishes to be reliable and representative in accordance to the physiological parameters of the arterial wall, and one based on the various models suggested in the literature. We consider an axisymetric geometry which includes the lumen and the first four artery layers: the endothelium, the intima, the internal elastic lamina (IEL) and the media. We also obtain a one-dimensional analytical solution of the lumen and the arterial wall concentrations by solving a system of non-linear equations and using the Newton method.

The artery is seen as a cylindrical rigid segment where the blood flow in the lumen is laminar and steady and, where the mass transport is described by convection and diffusion. The mass transport in the lumen is described by an equation of convection-diffusion in steady state. We represent the intima and the media by porous medium that are macroscopically homogeneous and are composed of a fibrous matrix. The flow and the solute transport are made in the interstitial medium under the action of concentration and transmural pressure gradients. The filtration velocity is obtained by using the Darcy equation and the convection-diffusion-reaction equation provides the average voluminal concentration in the intima and the media. We consider the endothelium and the internal elastic lamina as thin continuous membranes where diffusive and convective flows are imposed. These flows couple the mass transport in the lumen, the intima and the media and are calculated with the Kedem-Katchalsky equations.

In each equation of the model coefficients must be determined. This part is the most important of the memoir. Moreover, in determining these coefficients we seek validation by comparison with the literature. We apply the model to albumin and we use the rabbit physiological parameters indexed in the literature. The coefficients of the intima and the

media are determined by fibrous medium equations while the coefficients of the endothelium and the IEL are obtained through equations related to membranes. For the intima and the media the following coefficients must be determined: the Darcy permeability, the diffusion coefficient and the lag coefficient. Finally, in the case of the endothelium and the IEL we attempt to establish the permeability, the hydraulic conductivity and the reflexion coefficients.

Determining the validity of the coefficients has been far from obvious with a lack of experimental values in the literature. Additionally, literature proofing of these computed or experimental values showed these results were not always for rabbit or albumin. Several errors were found in the literature for the equation coefficient values and the results.

A lack of references and errors found when validating equation sources have prevented understanding of the equations and validity within our model. It is nevertheless more complex than previously and is now more representative of endothelium behavior. We attempted to understand and define the physiological structure and consider the components of the arterial wall. We will be able to improve and add the modeling of the EEL and the adventice which constitute the two last layers of the arterial wall.

Finally the concentrations of the analytical solution were compared to the Karner and Perktold (200) study. To understand the differences, we compared the coefficients of the models and we showed by a study of the sensitivity of the different coefficients which differed from Grant (2004). We concluded that the diffusion coefficient, the permeability and the reflexion coefficients have a great importance on the solution and that flow was more diffusive that convective. It is noted that an increase of the blood pressure results in an increase of solute concentration in the intima and the media. We have also observed that the filtration velocity increases.

TABLE DES MATIÉRES

DÉDICACE iv
REMERCIEMENTS v
RÉSUMÉ vi
ABSTRACT ix
TABLE DES MATIÉRES xi
LISTE DES TABLEAUX xiv
LISTE DES FIGURES xvi
LISTE DES ANNEXES xvii
LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS xviii
INTRODUCTION 1
CHAPITRE 1 – PHYSIOLOGIE 3
1.1. L'artère et sa paroi 3
1.1.1. Le plasma sanguin 3
1.1.2. La paroi artérielle 4
1.1.2.1. L'endothélium et la limite élastique interne 5
1.1.2.2. L'intima et la média 8
1.2. L'athérosclérose 8
1.3. Traitements 9
CHAPITRE 2 - MILIEUX POREUX ET MEMBRANES 12
2.1. Les milieux poreux 12
2.2. Les membranes 18
CHAPITRE 3 – LA LUMIÈRE DE L'ARTÈRE 20
CHAPITRE 4 – L'ENDOTHÉLIUM 22
4.1. La conductivité hydraulique 22
4.2. La perméabilité 26
4.3. Les coefficients de réflexion 29
CHAPITRE 5 - L'INTIMA 31

5.1. La perméabilité de Darcy 32
5.2. Le coefficient de diffusion 35
5.3. Le coefficient de retard 36
5.4. Méthodes alternatives 37
5.4.1 Méthodes alternatives pour le calcul de K_p 37
5.4.2 Méthodes alternatives pour le calcul de D_w 38
CHAPITRE 6 – LA LIMITE ÉLASTIQUE INTERNE (LEI) 40
6.1. La conductivité hydraulique 40
6.2. La perméabilité 41
6.3. Les coefficients de réflexion 42
CHAPITRE 7 – LA MÉDIA 43
7.1. La perméabilité de Darcy effective 43
7.2. Le coefficient de diffusion effectif 44
7.3. Le coefficient de retard effectif 45
CHAPITRE 8 - Calculs des coefficients, comparaisons et discussions 46
8.1. L'endothélium 46
8.1.1. La conductivité hydraulique 49
8.1.2. La perméabilité 51
8.1.3. Les coefficients de réflexion 52
8.2. L'intima 53
8.2.1. La perméabilité de Darcy 56
8.2.2. Le coefficient de diffusion 59
8.2.3. Le coefficient de retard 61
8.3. La Limite Élastique Interne (LEI) 62
8.3.1. La conductivité Hydraulique 63
8.3.2. La perméabilité 63
8.3.3. Les coefficients de réflexion 64
8.4. La média 65
8.4.1. La Perméabilité de Darcy effective 66

8.4.2. Le coefficient de diffusion effectif 67
8.4.3. Le coefficient de retard effectif..... 68
CHAPITRE 9 – SOLUTION ANALYTIQUE 1-D.....69
9.1. Solution analytique de la pression dans l'intima et dans la média..... 69
9.2. Solution analytique de la concentration dans l'intima..... 70
9.3. Solution analytique de la concentration dans la média..... 73
9.4. Détermination des coefficients de la solution analytique 76
9.4.1. Imposition du flux de solvant à l'endothélium 76
9.4.2. Imposition de la pression à la LEE 77
9.4.3. Continuité du flux de solvant à la LEI..... 77
9.4.4. Imposition du flux de solvant à la LEI..... 77
9.4.5. Imposition des flux diffusif et convectif à l'endothélium..... 78
9.4.6. Imposition du flux diffusif nul à la LEE..... 78
9.4.7. Conservation des flux diffusif et convectif à la LEI..... 79
9.4.8. Imposition des flux diffusif et convectif à la LEI..... 79
9.5. Comparaison et analyse 80
CONCLUSION.....100
BIBLIOGRAPHIE.....102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 8-1 - Paramètres Physiologiques entrant dans le calcul des coefficients 47
Tableau 8-2 – Paramètres intermédiaires servant au calcul des coefficients de l'endothélium.. 48
Tableau 8-3 - Conductivité hydraulique L_p de l'endothélium selon différents auteurs.... 50
Tableau 8-4 - Perméabilité P de l'endothélium selon différents auteurs 52
Tableau 8-5 - Valeurs du coefficient de réflexion osmotique σ_d de l'endothélium..... 53
Tableau 8-6 - Valeurs du coefficient de réflexion de traînée du solvant σ_f de l'endothélium. 53
Tableau 8-7 – Paramètres physiologiques entrant dans le calcul des coefficients de l'intima..... 55
Tableau 8-8 - Paramètres intermédiaires servant au calcul de la perméabilité de Darcy de l'intima..... 57
Tableau 8-9 - Perméabilité de Darcy K_p de l'intima selon différents auteurs..... 59
Tableau 8-10 - Paramètres intermédiaires servant au calcul du coefficient de diffusion de l'intima..... 59
Tableau 8-11 - Coefficient de diffusion D_w de l'intima selon différents auteurs 61
Tableau 8-12 - Paramètres intermédiaires servant au calcul du coefficient de retard de l'intima 61
Tableau 8-13 - Paramètres physiologiques servant au calcul des coefficients de la LEI. 62
Tableau 8-14 - Paramètres intermédiaires servant au calcul des coefficients de la LEI... 63
Tableau 8-15 - Valeurs de conductivité hydraulique L_p de la LEI..... 63
Tableau 8-16 - Valeurs de la perméabilité P de la LEI..... 64
Tableau 8-17 - Valeurs du coefficient de réflexion osmotique σ_d de la LEI 64
Tableau 8-18 - Valeurs du coefficient de réflexion de traînée de solvant σ_f de la LEI.. 65
Tableau 8-19 – Paramètres servant au calcul des coefficients de la média 66
Tableau 8-20 – Perméabilité de Darcy de la média K_p selon différents auteurs 67

Tableau 8-21 – Coefficient de diffusion effectif D_w de la média selon différents auteurs 68
Tableau 9-1 - Conditions limites..... 81
Tableau 9-2 - Coefficients de la solution analytique avec c_L – 1.0 82
Tableau 9-3 - Coefficients de la paroi artérielle 83
Tableau 9-4 - Comparaisons des valeurs de concentration..... 88
Tableau 9-5- Comparaisons des valeurs de pression et de filtration avec celles de Karner et Perktold (2000) 95
Tableau C-1 : Les symboles utilisés par les auteurs 122

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 - L'artère et sa paroi, © 2000 by Biological Sciences Textbooks, Inc..... 5
Figure 1.2 - Illustration des types de cellule et leur jonction dans l'endothélium..... 6
Figure 1.3 - Disposition des jonctions et des cellules normales et de fuite dans l'endothélium..... 6
Figure 1.4 - Illustration tridimensionnelle d'une cellule normale et sa jonction séparée en trois régions..... 7
Figure 1.5 - L'artère, l'athérosclérose et la plaque © Copyright Bayer..... 9
Figure 1.6 – Le direct stenting © American Journal of Nursing..... 10
Figure 2.1 – Le modèle homogène de la paroi artérielle..... 12
Figure 2.2 – Le volume élémentaire représentatif..... 13
Figure 2.3 – La pression osmotique..... 18
Figure 4.1 – L'aire d'une cellule endothéliale..... 23
Figure 5.1 - Représentation des protéoglycans © 1994 by Transaction of the ASME..... 35
Figure 9.1 - Concentration dans l'intima..... 86
Figure 9.2 - Concentration dans la média..... 86
Figure 9.3 - Pression dans l'intima..... 87
Figure 9.4 - Pression dans la média..... 87
Figure B.5 – Largeur d'une fente..... 118
Figure B.6 – Représentation d'une fente tridimensionnelle..... 119

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A – BRINKMAN ET DARCY 115
ANNEXE B – DÉMONSTRATION DE L'ÉQUATION DE LA CONDUCTIVITÉ HYDRAULIQUE D'UNE JONCTION DE FUITE 118
ANNEXE C – VÉRIFICATION DES ÉQUATIONS DE L'ENDOTHÉLIUM ET DE LA LEI PAR RAPPORT À MICHEL ET CURRY 1999 121
ANNEXE D – DÉMONSTRATION DE L'ÉQUATION DE CARMEN-KOZENY 126

LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS

Symboles

B	Demi largeur d'une jonction normale (m)
c	Concentration ($mol \cdot m^{-3}$)
c_w	Concentration volumique moyenne ($mol \cdot m^{-3}$)
c^*	Concentration moyenne de soluté ($mol \cdot m^{-3}$)
D	Demi distance entre les pores de la région 2 (m)
D_L	Coefficient de diffusion dans l'eau (m^2/s)
d_{lp}	Demi longueur équivalente d'espace pour la conductivité hydraulique (m)
D_{iw}	Coefficient de diffusion restrictif pour une sphère dans un canal (m^2/s)
D_{lj}	Coefficient de diffusion restrictif à travers une fente (m^2/s)
d_p	Demi longueur équivalente d'espace pour la perméabilité (m)
D_w	Coefficient de diffusion effectif dans une matrice fibreuse (m^2/s)
D_2	Diffusivité restrictive pour un pore cylindrique (m^2/s)
G	Constante de Kozenny
G_p	Constante de Kozeny pour la contribution de l'écoulement parallèle
G_r	Constante de Kozeny pour la contribution de l'écoulement perpendiculaire
H_1	L'épaisseur de la LEI
J_s/S	Flux de soluté par unité de surface ($mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$)
J_v/S	Flux de solvant par unité de surface ($mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$)
K	Coefficient de retard
k_B	Constante de Boltzman (R/N_A)

K_p	Perméabilité de Darcy (m^2)
L	Longueur caractéristique
L_j	Profondeur d'une jonction de fuite (m)
L_{jt}	Longueur totale de la jonction par unité capillaire surfacique (m^{-1})
L_p	Conductivité hydraulique ($m \cdot Pa^{-1} \cdot s^{-1}$)
$L_{1,2,3}$	Profondeur des régions d'une jonction normale (m)
p	Pression (Pa)
P	Perméabilité (m/s)
R	Constante des gaz parfaits (8.314 $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$)
R	Rayon de l'artère (m)
r_{CF}	Rayon du filament central (m)
r_{CG}	Rayon des fibres de collagènes (m)
r_{CP}	Rayon des CP (m)
r_{eq}	Rayon équivalent de fibres (m)
r_G	Rayon des glycosaminoglycans (m)
Re	Nombre de Reynolds
r_m	Rayon des monomères (m)
r_{mol}	Rayon moléculaire (m)
R_p	Résistance de la perméabilité ($1/P$) (1/(m/s))
r_p	Rayon d'un pore dans la jonction normale (m)
r_{PG}	Rayon effectif des protéoglycans (m)
R_S	Résistance hydraulique ($1/L_p$) ($1/(m \cdot Pa^{-1} \cdot s^{-1})$)
T	Température (K)
u	Vitesse du solvant (sang) (m/s)
$\vec{u}_{filt}$	Vitesse de filtration (m/s)

V_{CG}	Volume des fibres de collagène dans le milieu interstitiel
$V_{CG}^{'}$	Volume des fibres de collagène dans le milieu fibreux (m)
$V_{CML}^{'}$	Volume de cellules musculaires lisses (m)
V_{PG}	Volume des protéoglycans dans le milieu interstitiel
$V_{PG}^{'}$	Volume des protéoglycans dans le milieu fibreux (m)
$\vec{v}_f$	Vitesse du fluide (m/s)
V_f	Volume occupé par le fluide (m^3)
$(V_f)_{eff}$	Volume disponible au soluté (m^3)
V_m	Volume du milieu complet (m^3)
α	Rapport entre les longueurs de protéoglycans et CF
α_{fen}	Ratio entre le rayon moléculaire et le rayon de la fenestration
α_p	Ratio entre le rayon moléculaire et le rayon d'un pore
α_{lj}	Ratio entre le rayon moléculaire et la demi largeur d'une jonction de fuite
α_{nj}	Ratio entre le rayon moléculaire et la demi largeur d'une jonction normale
β	Rapport entre les longueurs de GAG et CP
δ	Espace moyen d'un corps de protéine (m)
Δ_{CG}	Distance moyenne entre les fibres de collagène (m)
ΔR	Largeur d'une jonction de fuite (m)
ε	Porosité du milieu
ε_d	Ratio entre le nombre de cellules de fuite et de cellules endothéliales
ε_{eff}	Porosité effective
ε_{fen}	Fraction moyenne de la superficie de la LEI occupée par les fenestrations
ε_j	Ratio entre l'aire d'une cellule de fuite et l'aire d'une cellule endothéliale
$\varepsilon_j^{'}$	Ratio entre l'aire totale des jonctions de fuite et l'aire de l'endothélium

ε_{CG}	Porosité des fibres de collagène
ε_{PG}	Porosité des fibres de collagène
ε_{SMC}	Fraction volumique des cellules musculaires lisses
ε_{tot}	Porosité totale
Φ_{eq}	Coefficient de partition équivalent
Φ_{I}	Coefficient de partition de la LEI
Φ_{nj}	Coefficient de partition d'un pore de la jonction normale
Φ_{lj}	Coefficient de partition d'une fente (jonctions de fuite)
ζ	Tortuosité
μ	Viscosité dynamique (Pa·s)
$\tilde{\mu}$	Viscosité effective (Pa·s)
μ_{eff}	Viscosité effective (Pa·s)
π	Pression osmotique (Pa)
ρ	Densité du fluide (kg/m^3)
ρ_{fen}	Densité moyenne de fenestrations dans la LEI
σ_{d}	Coefficient de réflexion osmotique
σ_{f}	Coefficient de réflexion de traînée du solvant

Abréviations

ATP	Adénosine 5' triphosphate
CF	Central filament
CG	Collagènes
CML	Cellules Musculaires Lisses
CP ou PCP	Proteoglycans core protein
CSPG	chondroitin sulfate proteoglycan
fen	fenestration
G ou GAG	Glycosaminoglycans
HDL	High-Density Lipoprotein
HRP	HorseRadish Peroxidase
Int	Milieu interstitiel
LDL	Low-Density Lipoprotein
LEE	Limite Élastique Externe
LEI	Limite Élastique Interne
lj	Jonctions de fuite (leaky junctions) dans l'endothélium
nj	Jonctions normales (normal junctions) dans l'endothélium
PG	Protéoglycans

INTRODUCTION

Afin de comprendre les pathologies de la paroi artérielle, comme par exemple l'accumulation de lipoprotéines menant à l'athérosclérose et son évolution vers la sténose artérielle, plusieurs auteurs ont développé des modèles théoriques pour comprendre et prédire le transport de petites (l'oxygène et l'adénosine triphosphate (ATP)) ou de grosses molécules (LDL, HDL et l'albumine). On note que la qualité de ces modèles est fortement dépendante des paramètres apparaissant dans les équations.

L'objectif principal de ce travail est l'étude des quatre principales structures de la paroi artérielle (l'endothélium, l'intima, la Limite Élastique Interne (LEI) et la média) afin d'élaborer un modèle de transport de macromolécules. Sans perte de généralité, l'artère est décrite par un segment cylindrique dans lequel les principes de conservation régissent le transport de masse du solvant et du soluté. Spécifiquement, l'intima et la média sont représentées par des milieux poreux *macroscopiquement* homogènes dans lesquels l'écoulement du solvant (l'eau) et la propagation du soluté se font dans l'espace interstitiel sous l'action des gradients de concentration et de pression transmurale ainsi que par l'absorption (réaction, transformation) du soluté par les cellules. À l'opposé, l'endothélium et la LEI sont considérés comme de minces membranes continues.

La contribution la plus significative de ce travail est la présentation d'une méthodologie pour le calcul des coefficients des équations du modèle que l'on applique à l'étude du transport de l'albumine dans une aorte de lapin. Le choix de cette molécule se justifie par son abondance dans le plasma (60%), son rôle essentiel dans le transport des acides gras et les nombreuses études dont elle est a fait l'objet. De plus on note que cette macromolécule est présente dans toutes les couches de la paroi artérielle.

Pour illustrer quantitativement l'influence de la structure de l'artère sur la distribution de l'albumine on décrit une solution analytique approchée des équations du modèle. Néanmoins cette solution approchée est une très bonne représentation de la variation radiale, de l'endothélium vers la limite externe de la média, de la concentration de la molécule et se compare avantageusement aux prédictions numériques de Karner et Perktold (2000). Également, précisons que les coefficients de cette solution s'obtiennent de la résolution d'un système d'équations non-linéaires linéarisé (méthode de Newton) mis en œuvre dans le logiciel MATLAB.

Finalement, ce travail se conclut par quelques recommandations sur les objectifs futurs à atteindre pour compléter et améliorer le modèle.

CHAPITRE 1 – PHYSIOLOGIE

Ce premier chapitre présente les différentes notions nécessaires à la modélisation de la paroi artérielle. En particulier on décrit les couches et composants de la paroi, sa principale pathologie (l'athérosclérose) et les méthodes de traitement.

1.1. L'artère et sa paroi

La paroi artérielle est composée de plusieurs couches de fibres et de cellules. On considère la paroi comme un milieu poreux saturé de plasma sanguin.

1.1.1. Le plasma sanguin

Le sang est un mélange hétérogène composé de cellules spécialisées, les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les plaquettes, en suspension dans le plasma. Ce dernier est un composé homogène de substances organiques et inorganiques dissoutes dans l'eau qui constitue 93% de la masse plasmatique alors que les protéines en représentent 7% et les autres solutés (électrolytes, nutriments, vitamines, etc.) sont en faible proportion (Vander et al. 1995). Il y a trois types de protéines plasmatiques dont la principale est l'albumine qui représente 60% de la totalité des protéines. L'albumine est essentielle puisqu'elle joue un rôle important dans la pression colloïdo-osmotique ou oncotique (pression osmotique propre aux protéines) du sang et dans le transport d'hormones stéroïdes et d'acides gras (Vander et al. 1995). Bien que l'on considère l'albumine comme une macromolécule de rayon de 3.5 nm, sa taille lui permet quand même de circuler à travers la paroi artérielle. C'est pourquoi plusieurs chercheurs l'utilisent dans leurs études. Finalement, la concentration normale de

l'albumine dans le sang fluctue entre 35 et 50 g/L pour une une masse molaire d'environ 60 000 g/mole.

1.1.2. La paroi artérielle

La paroi artérielle est composée de plusieurs couches concentriques, voir à la figure 1.1, constituées principalement de pores, de fibres de collagène, d'élastine, de protéoglycans et des cellules musculaires lisses (CML) présentes que dans la média. On distingue les artères élastiques des artères musculaires du tronc artériel. Une artère élastique telle que l'aorte, contient peu de cellules musculaires lisses. On note qu'en s'éloignant du cœur les artères contiennent davantage de cellules musculaires lisses et sont donc de plus en plus musculaires (artères, spléniques, rénales et fémorales).

La paroi des artères comporte trois couches poreuses : l'intima, la média et l'adventice. La lumière constitue le canal où circule le sang. Entre la lumière et l'intima existe une mince membrane, l'endothélium ; la première barrière au passage des macromolécules. La limite élastique interne (LEI) située entre l'intima et la média et la limite élastique externe (LEE), séparant la média de l'adventice, jouent également le rôle de barrière au passage de macromolécules.

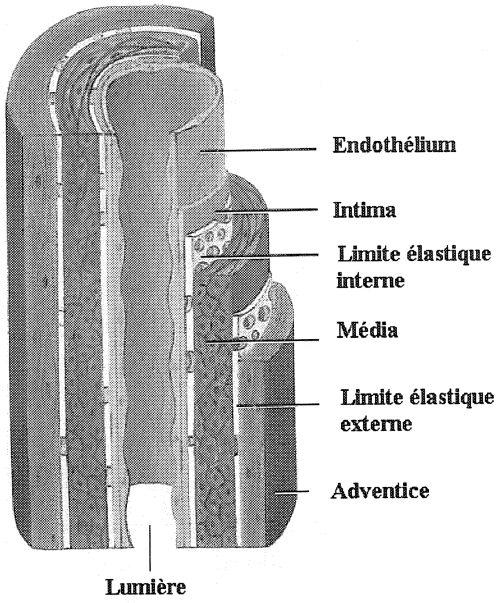


Figure 1.1 - L'artère et sa paroi, © 2000 by Biological Sciences Textbooks, Inc.

1.1.2.1. L'endothélium et la limite élastique interne

La surface intérieure de l'artère est tapissée par une monocouche de cellules plates nommé endothélium. Cette structure est la première et la principale barrière au transport de macromolécules vers la paroi artérielle. L'endothélium se compose de deux types de cellules : les cellules normales et les cellules de fuite (cellules en phase de mitose ou mortes) séparées par des jonctions. Une paroi saine est caractérisée par peu de cellules de fuite distribuées aléatoirement sur la surface de l'endothélium (figures 1.2 et 1.3). On note également que les cellules de fuite sont complètement entourées par des jonctions de fuite tandis que les cellules normales sont entourées de jonctions normales.

Les jonctions normales sont modélisées par un canal séparé en trois régions (figure 1.4). La section centrale, appelée *junction strand,* est composée de pores cylindriques perméables aux petites molécules, tandis que les deux autres régions sont vides. Quant aux jonctions de fuite, elles sont formées d'un canal ouvert offrant un plus grand passage

aux molécules que les jonctions normales (Huang et al. 1992). Yuang et al. (1991) ont été les premiers auteurs à décrire ces structures dans un modèle mathématique de l'endothélium.

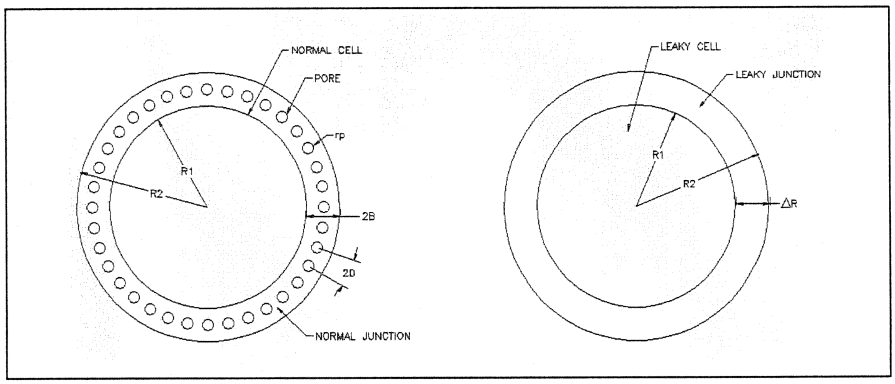


Figure 1.2 - Illustration des types de cellule et leur jonction dans l'endothélium

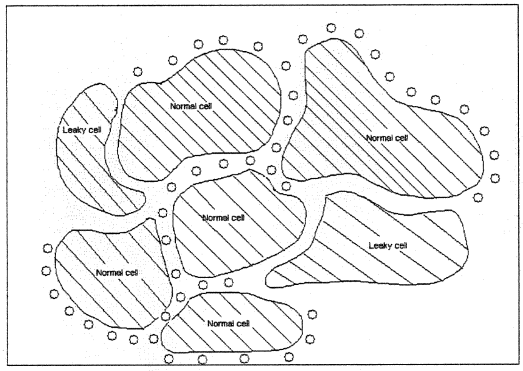


Figure 1.3 - Disposition des jonctions et des cellules normales et de fuite dans l'endothélium

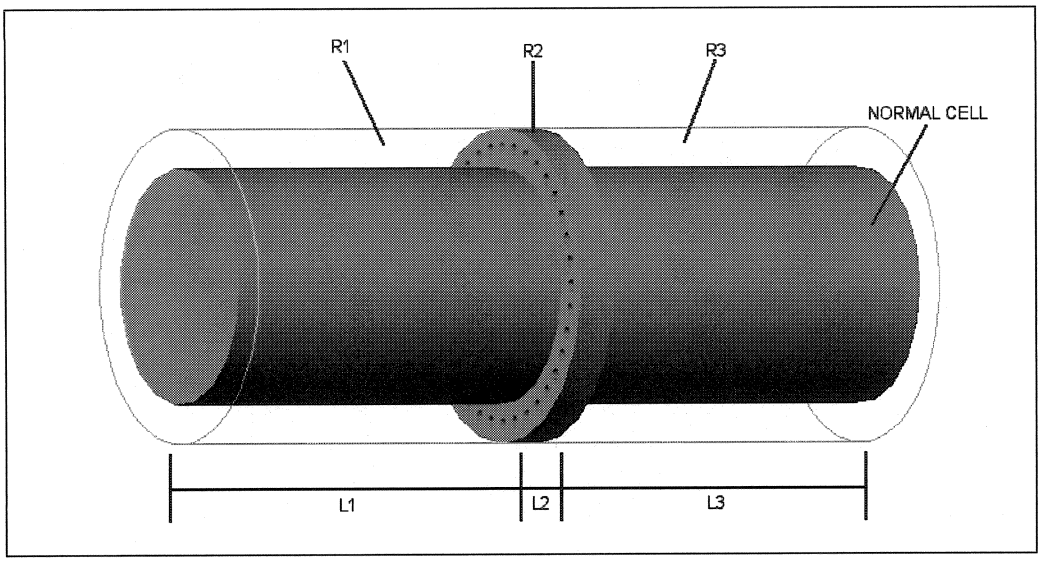


Figure 1.4 - Illustration tridimensionnelle d'une cellule normale et sa jonction séparée en trois régions.

Le transport par vésicules, par canaux, diffusion et convection à travers les jonctions intercellulaires sont des mécanismes proposés pour expliquer le mouvement de l'eau et du soluté à travers l'endothélium (Ongurinade et al. 2002 et Tarbell 2003). Les jonctions intercellulaires, normale et de fuite, sont les principaux passages empruntés par l'eau et les solutés hydrophiles. Les grosses molécules passent principalement par les jonctions de fuite des cellules en mitose (90% des cellules en mitose sont perméables aux macromolécules).

Finalement, la LEI est décrite simplement comme une mince membrane de fibres d'élastine percée de fenestrations dont la géométrie varie d'une artère à l'autre. La LEI sépare l'intima de la média et est une barrière imperméable sauf pour les fenestrations.

1.1.2.2. L'intima et la média

L'intima et la média sont des milieux poreux dont la fraction solide est composée d'une matrice fibreuse contenant des protéoglycans ainsi que des fibres de collagène et d'élastine (Yuang et al. 1991, Huang et al. 1992, 1994 et 1997, Huang et Tarbell. 1997). De plus, les fibres de la média sont entourées de cellules musculaires lisses (CML) (Huang et Tarbell 1997). L'écoulement du fluide (l'eau) et le transport du soluté se font dans le milieu interstitiel à cause de la présence de gradients de concentration et de pression. On note que le milieu fibreux est composé du milieu interstitiel et des CML. Dans le cas de l'intima, le milieu interstitiel et le milieu fibreux ne font qu'un puisqu'il n'y a pas de CML.

1.2. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie vasculaire caractérisée par la formation de plaques à l'intérieur de l'intima et par une perte d'élasticité de l'artère. L'endommagement de la première membrane, l'endothélium, augmente sa perméabilité et conduit à l'accumulation de lipoprotéines riches en cholestérol (LDL). Les CML prolifèrent hors de la média vers l'intima et se transforment en tissus conjonctifs absorbant les lipides. Avec le temps, les dépôts de cholestérol et la formation de tissus conjonctifs mènent à la formation de plaques fibreuses nommées plaques d'athérome qui peu conduire à l'obstruction partielle ou totale de la lumière de la paroi artérielle, la sténose, et provoquer un infarctus. Finalement, lorsque la plaque se calcifie, l'artère perd de son élasticité.

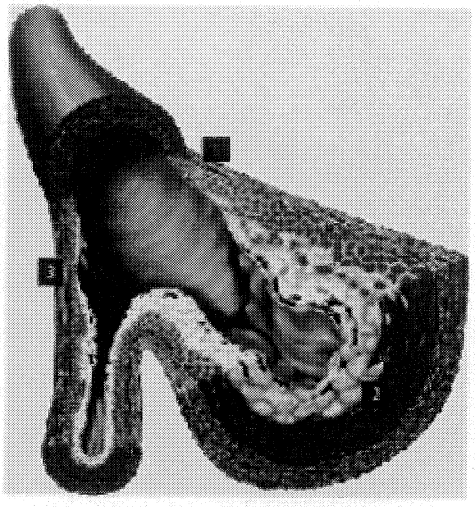


Figure 1.5 - L'artère, l'athérosclérose et la plaque © Copyright Bayer

La figure 1.5 présente l'artère saine (1), la plaque d'athérome (2) et la sténose (3). Comme cette illustration le suggère, les bifurcations de l'arbre artériel sont des endroits propices au développement de l'athérosclérose. Par exemple l'une des bifurcations de l'artère coronaire gauche, l'artère gauche descendante antérieure est très sujette à la maladie.

1.3. Traitements

Le traitement de la sténose coronaire est chirurgical (pontage) ou minimalement invasif (angioplastie) pour les situations les moins problématiques. L'angioplastie consiste à insérer par cathéter un ballonnet au niveau jusqu'à la sténose. En gonflant le ballonnet l'artère est dilatée et retrouve une section normale. Cependant dans 40 à 50% des interventions, cette procédure n'arrive pas à maintenir la dilatation de façon permanente.

Le clinicien répète alors la procédure avec, cette fois, un *stent* qui une fois déployé forme une structure semi-rigide maintenant dilatée la section traitée de l'artère (figure 1.6), et assure un débit sanguin normal.

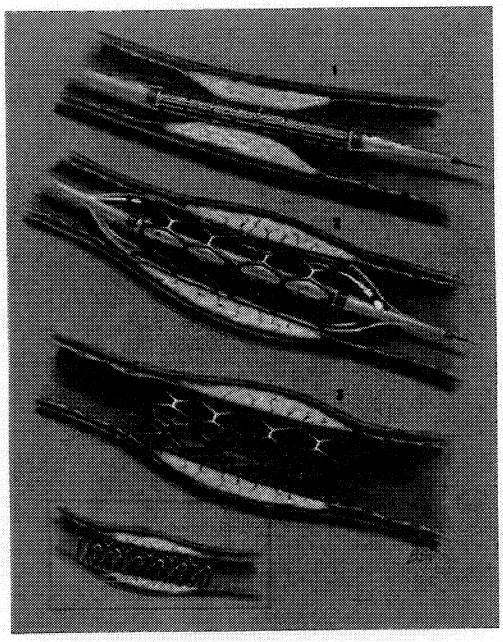


Figure 1.6 – Le direct stenting © American Journal of Nursing

L'angioplastie n'est pas sans effet secondaire car le retrait du ballonnet et les forces utilisées pour la dilatation scarifient l'endothélium au niveau de la sténose. Il est reconnu que l'absence de cette barrière protectrice favorise la prolifération néointimale des cellules musculaires lisses. Pour réduire le risque de resténose post-angioplastie de nouveaux *stents* imprégnés de substances bio actives ont été développés. Certains de ces dispositifs sont conçus pour libérer progressivement ces macromolécules dans le but d'atteindre l'intérieur de la paroi pour contrôler les effets dilatoires de l'angioplastie pendant la période de recolonisation endothéliale.

Une meilleure connaissance de la filtration des macromolécules dans la paroi artérielle peut conduire à une optimisation de la forme du *stent* en fonction de la molécule et de la

dose efficace. En effet Delfour et al. (2004) ont montré comment la dose dépend de la géométrie du *stent* et des caractéristiques de diffusion de la molécule dans la paroi et la lumière de l'artère. Ils ont cependant utilisé une représentation uniforme de la paroi, en ne considérant pas les caractéristiques géométriques et physiologiques des différents milieux. Il est clair qu'une meilleure description de la paroi peut mener à une représentation plus réaliste de la distribution de la dose. Nos travaux s'inscrivent dans cette démarche.

CHAPITRE 2 - MILIEUX POREUX ET MEMBRANES

Ce chapitre présente le modèle du transport de macromolécules au travers des milieux poreux macroscopiquement homogènes (figure 2.1) et des membranes que sont respectivement l'intima et la média, et, l'endothélium et la LEI.

2.1. Les milieux poreux

Selon Nield et Bejan (1992), un milieu poreux est constitué d'une matrice solide (ex. des fibres) entourée de vide (les pores). Ils font l'hypothèse que la variation irrégulière, à l'échelle microscopique, de la vitesse et de pression peut être remplacée par des valeurs moyennes mesurées dans un espace nommé *volume élémentaire représentatif* qui doit être supérieur à la taille des pores tout en étant inférieur au domaine étudié (figure 2.2). En fait, si on traçait un graphe de la valeur moyenne en fonction de la taille du volume élémentaire, on constaterait un plateau sur un certain intervalle. Le volume représentatif pourrait en être la valeur médiane.

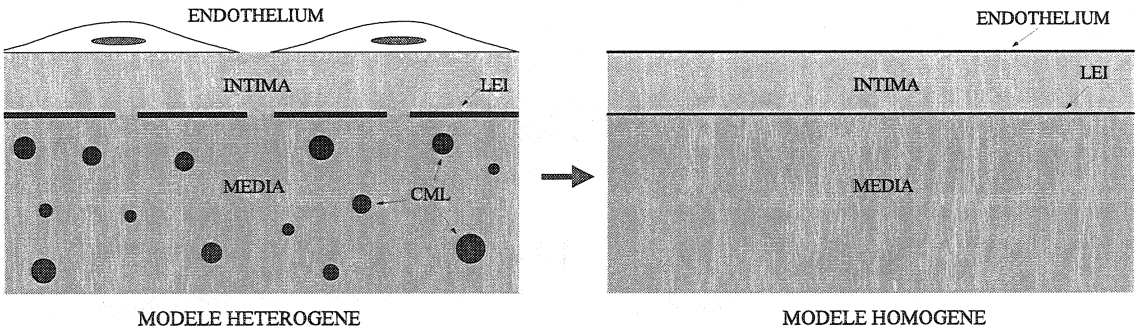


Figure 2.1 – Le modèle homogène de la paroi artérielle

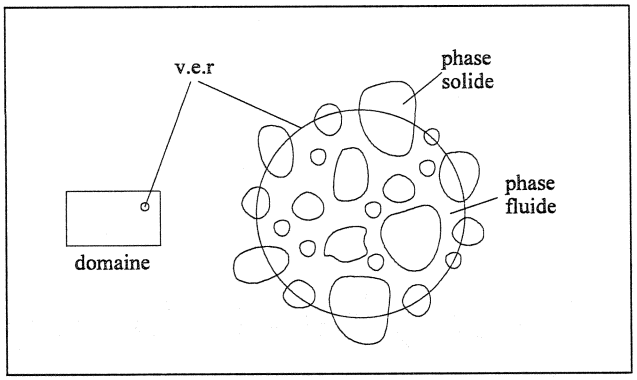


Figure 2.2 – Le volume élémentaire représentatif

Comme le montre la figure 2.2, le *volume élémentaire représentatif* d'un milieu poreux est constitué d'une phase liquide et solide. En faisant un *moyennage* sur un élément de volume du milieu V_m et sur un élément de volume du fluide (phase fluide) V_f on obtient respectivement la vitesse de filtration $\bar{u}_{filt}$ et la vitesse du fluide $\bar{v}_f$.

À partir de ces vitesses, on peut définir la relation de Dupuit-Forchheimer (Eq. 2.1) qui fait intervenir la porosité ε du milieu définie comme la fraction du milieu occupée par l'espace disponible à l'écoulement d'un fluide (l'espace vide). Lorsque le milieu poreux est saturé par le fluide, la porosité s'exprime par le rapport de V_f sur V_m (Eq. 2.2).

$$\bar{u}_{filt} = \varepsilon \bar{v}_f \tag{2.1}$$

$$\varepsilon = \frac{V_f}{V_m} \tag{2.2}$$

De la relation de Dupuit-Forchheimer (Nield et Bejan 1992) on écrit la conservation de la masse ou l'équation de continuité (Eq. 2.3) avec ρ_f la densité du fluide. De plus si la porosité et la masse volumique ne varient pas dans le temps cette équation prend la forme (2.4) qui équivaut à (Eq. 2.5).

$$\frac{\partial(\varepsilon\rho_f)}{\partial t}+\nabla\cdot\left(\rho_f\varepsilon\bar{v}_f\right)=0 \tag{2.3}$$

$$\frac{\varepsilon\partial(\rho_f)}{\partial t}+\nabla\cdot\left(\rho_f\bar{u}_{filt}\right)=0 \tag{2.4}$$

$$\nabla\cdot\left(\bar{u}_{filt}\right)=0 \tag{2.5}$$

Pour compléter la description de l'écoulement on considère la conservation de la quantité de mouvement. Dans un milieux poreux on obtient soit l'équation de Brinkman (Eq. 2.6) ou l'équation de Darcy (Eq. 2.7). Ici, p est la pression, $\bar{u}_{filt}$ est la vitesse de filtration, K_p est la perméabilité de Darcy, μ est la viscosité du fluide et $\tilde{\mu}$ est la viscosité effective. Généralement, la viscosité effective est égale à la viscosité dynamique du fluide μ (Nield et Bejan 1992).

On obtient l'expression de la loi de Darcy en négligeant le terme visqueux (1er terme du membre de droite ou terme de Navier-Stokes) dans l'équation de Brinkman. La loi de Darcy exprime alors la proportionnalité entre la vitesse de filtration est proportionnelle au gradient de pression dans le milieu poreux. C'est en 1856 qu'Henry Darcy a obtenu expérimentalement l'équation (2.7) en étudiant l'écoulement de l'eau dans un cylindre vertical rempli de sable. Il remarqua que la vitesse de l'eau (filtration) est proportionnelle à la perte de charge (gradient de pression) et que la constante (perméabilité de Darcy) dépend du type de sable.

$$\nabla p = \tilde{\mu}\nabla^2 \vec{u}_{filt} - \left(\frac{\mu}{K_p}\right)\vec{u}_{filt} \tag{2.6}$$

$$\vec{u}_{filt} = -\frac{K_p}{\mu}\nabla p \tag{2.7}$$

On note que l'équation de Darcy est valide lorsque la vitesse de filtration est suffisamment petite, c'est-à-dire lorsque le nombre de Reynolds est plus petit que l'unité à l'échelle microscopique (Nield et Bejan 1992). Plusieurs critères sont proposés pour en établir la validité (Nield et Bejan 1992). En effet, en supposant que $\tilde{\mu} = \mu$ et $K_p^{1/2} \square L$, la longueur caractéristique, alors on est en droit de négliger le terme visqueux dans l'équation de Brinkman. Notons aussi que l'équation de Brinkman se réduit à l'équation de Darcy même si ce critère n'est pas vérifié dans le cas des écoulements unidirectionnels ou irrotationnels (voir l'annexe A).

En insérant l'équation de Darcy (Eq. 2.7) dans l'équation de continuité (Eq. 2.5) on obtient l'équation de Laplace pour la pression dans le milieu poreux (Eq. 2.8).

$$\nabla \cdot \left(-\frac{K_p}{\mu}\nabla p\right) = 0 \tag{2.8}$$

Généralement, la perméabilité de Darcy K_p est un tenseur qui se réduit à un scalaire pour un milieu isotrope et homogène. Notons aussi que cette quantité est, par définition, reliée à la conductivité hydraulique L_p et la viscosité du fluide par une relation linéaire (Eq. 2.9) ce qui permet d'écrire l'équation de Darcy en terme de cette nouvelle quantité (Eq. 2.10).

$$K_p = L_p \mu \tag{2.9}$$

$$\vec{u}_{filt} = -L_p \nabla p \tag{2.10}$$

Pour modéliser le transport de masse dans le milieu poreux on établit les équations de conservation à partir des lois de Fick. La première loi (Eq. 2.11) stipule que le phénomène de diffusion est causé par un gradient de concentration, c'est-à-dire que le soluté dissout dans un solvant pur se déplace d'un milieu plus concentré vers un milieu moins concentré.

$$\frac{J_s}{S} = D_L \frac{dc}{dx} \tag{2.11}$$

Dans l'équation (2.11) $\frac{J_s}{S}$ est le flux de soluté par unité surfacique, D_L est le coefficient de diffusion du soluté dans l'eau et $\frac{dc}{dx}$ est le gradient de concentration. On note que lorsque le soluté diffuse dans le solvant en mouvement, la première loi de Fick prend la forme de l'équation (2.12) dans laquelle on reconnaît la vitesse du solvant u. Finalement pour prendre en compte la variation de concentration du soluté en fonction du temps et de l'espace, on utilise la deuxième loi de Fick (Eq. 2.13). En régime permanent, la forme multidimensionnelle de cette loi, prend la forme usuelle d'une équation de convection-diffusion (Eq. 2.14).

$$\frac{J_s}{S} = D_L \frac{dc}{dx} + uc \tag{2.12}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_L \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - u \frac{\partial c}{\partial x} = 0 \tag{2.13}$$

$$\vec{u} \cdot \nabla c - D_L \nabla^2 c = 0 \tag{2.14}$$

Lorsque le milieu poreux est constitué de fibres, le volume disponible pour le soluté est restreint par les collisions générées entre le soluté et les fibres, réduisant ainsi la diffusion du soluté. On définit alors la porosité effective comme le ratio du volume disponible au soluté, $\left(V_f\right)_{eff}$, au volume du milieu, V_m, (Eq. 2.15). Cette quantité est inférieure à la porosité du milieu et est utilisée dans diverses corrélations pour déterminer les coefficients de l'équation (2.16).

$$\varepsilon_{eff} = \frac{\left(V_f\right)_{eff}}{V_m} \tag{2.15}$$

Dans le cas d'une matrice fibreuse, la deuxième loi de Fick en régime permanent s'exprime par l'équation (2.16) avec K est le coefficient de retard, D_w le coefficient de diffusion effectif, $\bar{u}_{filt}$ la vitesse de filtration et c_w la concentration volumique moyenne. Tout comme la vitesse de filtration, la concentration c_w est une quantité macroscopique.

$$K\bar{u}_{filt} \cdot \nabla c_w - D_w \nabla^2 c_w = 0 \tag{2.16}$$

2.2. Les membranes

Expérimentalement, on définit l'osmose comme le mouvement du solvant, généralement de l'eau, au travers d'une membrane sous l'action d'un gradient de concentration. Considérons, deux solutions de concentrations différentes séparées par une membrane (figure 2.3), le phénomène d'osmose se traduit par un flux de solvant (osmotique) de la solution à faible concentration vers la solution à forte concentration. En appliquant une pression sur la solution concentrée, le flux diminue de même que la quantité de solvant transférée par osmose. Pour calculer la pression osmotique d'un soluté on utilise la loi de Van't Hoff (Eq. 2.17) dans laquelle R est la constante des gaz parfaits, T la température de la solution et C la concentration du soluté.

$$\pi = RTC \tag{2.17}$$

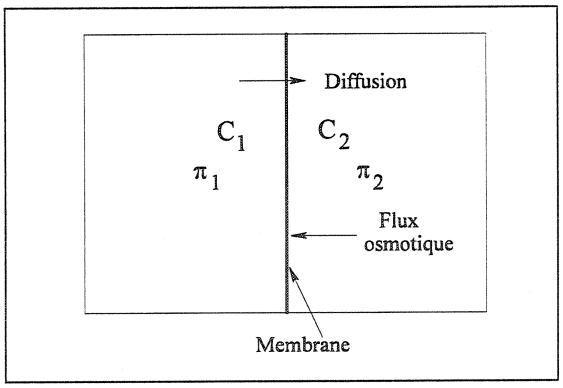


Figure 2.3 – La pression osmotique

Selon Curry (1984), les flux convectif et diffusif à travers une membrane s'expriment par les équations de Kedem-Katchalsky (Eqs 2.18, 2.19 et 2.20) pour la conservation des flux de solvant et de soluté tel qu'illustré à la figure (2.3). Spécifiquement, on identifie dans

ces équations J_v/S le flux de solvant par unité de surface, J_s/S le flux de soluté par unité de surface, L_p la conductivité hydraulique de la membrane, P la perméabilité de la membrane, Δp la différence de pression statique, Δc la différence de concentration de part et d'autre de la membrane, $\Delta\pi$ la différence de pression osmotique, σ_d le coefficient de réflexion osmotique, σ_f le coefficient de réflexion de traînée du solvant et c^* la concentration moyenne de soluté à l'interface des milieux séparés par la membrane.

$$\frac{J_v}{S} = L_p\left(\Delta p - \sigma_d \Delta\pi\right) \tag{2.18}$$

$$\frac{J_s}{S} = P\Delta c + J_v/S\left(1-\sigma_f\right)c^* \tag{2.19}$$

$$c^* = \frac{\Delta c}{\ln\left(\frac{c_2}{c_1}\right)} = \frac{c_2 - c_1}{\ln\left(\frac{c_2}{c_1}\right)} \tag{2.20}$$

Le problème de modélisation de la paroi artérielle consiste maintenant à calculer les coefficients des équations exposés dans ce chapitre en fonction des propriétés des différentes couches de la paroi artérielle. C'est ce qui sera élaboré dans les chapitres subséquents (Chap. 3 à 8).

CHAPITRE 3 – LA LUMIÈRE DE L'ARTÈRE

Ce chapitre présente l'équation du transport de macromolécules dans la lumière et le calcul du coefficient de diffusion libre. Au niveau de la lumière, les macromolécules sont transportées par diffusion et convection (Eq. 3.1). Dans cette équation D_L est le coefficient de diffusion du soluté dans le sang, c est la concentration du soluté dans le sang et $\bar{u}$ est le champ de vitesse dans l'artère. De plus on approxime le coefficient de diffusion par l'équation de Stokes-Einstein (Curry 1984) avec k_B la constante de Boltzman, r_{mol} le rayon de la macromolécule, T la température et μ la viscosité du solvant. L'équation de Stokes-Einstein est une bonne approximation lorsque le rapport entre le rayon moléculaire du soluté et du solvant est supérieur à 5 (Curry 1984). Notons qu'en pratique la diffusion calculée par l'équation (3.2) n'est valable que pour le plasma. La diffusion effective dans le sang devrait être corrigée selon la méthode décrite dans Fournier (1998). Cette étape n'a pas été considérée dans ce travail puisqu'elle n'a pas d'incidence sur la modélisation de l'écoulement dans la paroi artérielle.

$$\bar{u} \cdot \nabla c - D_L \nabla^2 c = 0 \tag{3.1}$$

$$D_L = \frac{k_B T}{6\pi\mu \cdot r_{mol}} \tag{3.2}$$

Généralement on représente la lumière de l'artère par un segment axisymétrique dans lequel l'écoulement est laminaire et le fluide (sang) Newtonien. On suppose que l'écoulement est permanent et complètement développé afin d'utiliser la loi de Poiseuille (White 1999) pour décrire la distribution des vitesses dans l'artère (Eq, 3.5) avec U la vitesse débitante et R le rayon de l'artère. Tout comme Karner et Perktold (2000) et Ma et al. (1994), on suppose que l'influence de la variation périodique de l'écoulement sur le transport de masse dans la paroi est marginale. Il s'ensuit que les équations de Navier-

Stokes et de la continuité (Eq. 3.3 et 3.4) décrivent adéquatement la conservation de la quantité de mouvement et de la masse avec ρ la densité du sang (1100 kg/m^3), μ la viscosité dynamique (3.5 X 10^{-3} Pa.s) et p la pression statique.

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0 \tag{3.3}$$

$$\rho(\vec{u} \cdot \nabla)\vec{u} = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{u} \tag{3.4}$$

$$u(r) = 2U\left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right) \tag{3.5}$$

CHAPITRE 4 – L'ENDOTHÉLIUM

Ce chapitre est consacré au calcul des coefficients de conductivité hydraulique L_p, de perméabilité P et de réflexion σ_d et σ_f apparaissant dans les équations de Kedem-Katchalsky d'une membrane semi-perméable représentant l'endothélium.

4.1. La conductivité hydraulique

Selon Curry (1984), la conductivité hydraulique de l'endothélium est la somme des conductivités hydrauliques des jonctions normales et de fuite. Karner et al. (2001) décrivent ces contributions par $L_{p,e} = L_{p,nj} + L_{p,lj} * \varepsilon_j^*$. Dans cette expression, ε_j^* représente le rapport entre l'aire totale des jonctions de fuite et l'aire de l'endothélium ou simplement :

$$\varepsilon_j^* = \frac{\text{aire des jonctions de fuite}}{\text{aire de la surface endothéliale}}.$$

Pour la suite de l'analyse on écrit cette quantité comme le produit de ε_j (aire d'une jonction de fuite sur l'aire d'une cellule endothéliale) et ε_d (nombre de cellules de fuite sur le nombre total de cellules) (Eq. 4.1).

$$\varepsilon_j^* = \varepsilon_j \ \varepsilon_d \tag{4.1}$$

La substitution de la relation (4.1) dans l'expression de Karner et al. (2001) permet d'écrire l'équation (4.3). On note que la relation (Eq. 4.1) est vraie si les aires et les épaisseurs des jonctions normales et de fuite sont les mêmes (Yuang et al. 1991). La figure (4.1) propose une description simplifiée de la surface endothéliale dans laquelle les cellules sont uniformément distribuées en rangées et colonnes. L'aire d'une cellule

endothéliale peut ainsi être décrite comme celle d'un élément carré contenant la cellule et sa jonction. On en déduit que ε_j s'exprime par l'équation (4.2) dans laquelle L_{jt} est la longueur totale des jonctions par unité de surface et ΔR est la largeur de la jonction.

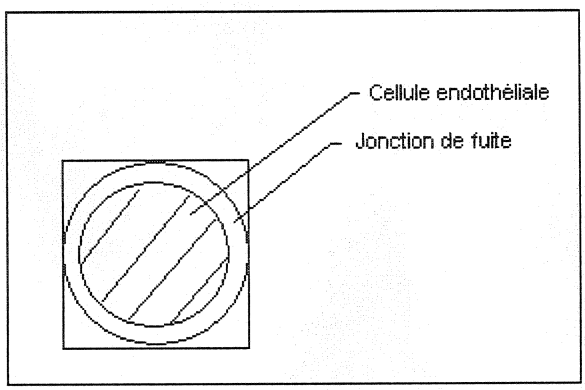


Figure 4.1 – L'aire d'une cellule endothéliale

$$\varepsilon_j = L_{jt}\ \Delta R \tag{4.2}$$

$$L_{p,e} = L_{p,nj} + (L_{p,lj} * \varepsilon_j) * \varepsilon_d \tag{4.3}$$

On observe que dans l'équation (4.3), la conductivité hydraulique des jonctions normales $L_{p,nj}$ n'est pas pondérée par $(1-\varepsilon_d)$, c'est-à-dire par le nombre de cellules normales sur le nombre total de cellules de la surface endothéliale. En effet, lorsque le nombre de cellules endothéliales est égal au nombre de cellules de fuite, $\varepsilon_d = 1$, les cellules normales ne devraient pas contribuer au calcul de la conductivité hydraulique ; ce que contredit l'expression (4.3) de Karner. Pour obtenir un comportement limite correct lorsque ε_d tend vers 0 ou 1 on propose l'équation (4.4) dans laquelle $L_{p,nj}$ est la conductivité hydraulique des jonctions normales, homogénéisée sur la surface endothéliale de l'artère en considérant uniquement les cellules normales, tandis que $L_{p,lj}$ est la conductivité hydraulique d'une jonction de fuite et $(L_{p,lj} * \varepsilon_j)$ la valeur

homogénéisée en considérant que les cellules de fuite de la surface endothéliale du vaisseau sanguin.

$$L_{p.e} = L_{p.nj}\left(1-\varepsilon_d\right)+\left(L_{p.lj}*\varepsilon_j\right)*\varepsilon_d \tag{4.4}$$

Les expressions des conductivités hydrauliques peuvent alors être écrites en fonction des paramètres structuraux de l'endothélium et des propriétés physiques du solvant (l'eau) et du soluté passant par l'endothélium. Curry (1984) et Crone et Lewitt (1984) proposent que la conductivité hydraulique d'une jonction de fuite se calcule avec l'équation (4.5) dans laquelle ΔR et L_j sont la largeur et la profondeur de la jonction de fuite et μ est la viscosité du fluide. Cette expression, également utilisée par Weinbaum et ses collaborateurs, a été déduite de la loi Hagen-Poiseuille et n'est valide que si le rapport entre la largeur de la jonction et le rayon de la cellule est inférieur à 1. On note que cela est équivalent à une analyse bidimensionnelle négligeant la courbure de la jonction.

$$L_{plj} = \frac{(\Delta R)^2}{12\mu L_j} \tag{4.5}$$

Suivant Weinbaum et al. (1992) et Huang et al. (1997), les jonctions normales sont modélisées par trois régions décrites préalablement au chapitre 1. On rappelle que la cellule normale est modélisée par un cylindre et la jonction normale par un canal divisé en trois régions. La première région et la troisième région de la jonction normale sont considérées comme un canal vide tandis que la région centrale est percée de petits pores circulaires, perméables à l'eau. Puisque le solvant et les solutés traversent ces régions séquentiellement (en série), on montre que la conductivité hydraulique des jonctions normales n'est que la somme inverse de leurs résistances calculées (Eq. 4.6) selon la théorie d'écoulement de Hele-Shaw (Tsay et al. 1989). Dans cette expression R_{s1}, R_{s2} et R_{s3} sont respectivement la résistance dans la première, la seconde et la troisième

régions des jonctions normales. Les équations (4.5) et (4.6) sont utilisées par Karner et al. (2001), Yuang et al. (1991), Weinbaum et al. (1992) et Huang et al. (1992, 1994) afin de déterminer les conductivité hydraulique des jonctions. De plus, suivant Karner et al. (2001) et Huang et al. (1992) négligent la présence de fibres dans le calcul de la première et la troisième résistance. Ceci implique que la viscosité efficace, utilisée dans ces relations, est égale à la viscosité du solvant.

$$L_{p.nj} = \frac{1}{(R_{s1} + R_{s2} + R_{s3})} \tag{4.6}$$

Afin de déterminer les résistances de l'équation (4.6), Tsay et al. (1989) ont développé les équations (4.7 – 4.10) à l'aide de la théorie mentionnée précédemment. Dans ces relations, B est la moitié de la largeur d'une jonction, L_{jt} est la longueur totale de la jonction par unité de surface, L_y sont les profondeurs des jonctions pour les régions un (y=1) et trois (y=3), D est la moitié de la distance entre les pores de la seconde région et r_p est le rayon des pores. La viscosité est remplacée par celle du solvant (eau) tel que proposé par Huang et al. (1992) et justifiée au paragraphe précédent.

$$R_{sy} = \frac{3^* \mu_{eff}}{B^3 L_{jt}} \left[\frac{L_y}{2} + \frac{1}{d_{lp}{}^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\tanh(\lambda_n L_y) \sin^2(\lambda_n d_{lp})}{\lambda_n{}^3} \right] \rightarrow y = 1 et 3 \tag{4.7}$$

$$R_{s2} = \frac{16 \mu L_2 D}{\pi r_p{}^4 L_{jt}} \tag{4.8}$$

$$d_{lp} = \frac{\pi r_p^2}{4B} \tag{4.9}$$

$$\lambda_n = \frac{n\pi}{D} \qquad n = 1, 2, 3... \tag{4.10}$$

4.2. La perméabilité

En adaptant la méthodologie de la section précédente, la perméabilité peut également être écrite comme une somme des perméabilités des jonctions normales et des jonctions de fuite. L'équation proposée est une modification consistante de celle de Karner et al. (2001) lorsque la densité de la jonction de fuite tend vers 0 ou 1.

$$P_e = P_{nj}\left(1-\varepsilon_d\right) + P_{lj} * \varepsilon_j * \Phi_{lj} * \varepsilon_d \tag{4.11}$$

Dans cette équation, P_{nj}, P_{lj}, ε_j, ε_d et Φ_{lj} sont, respectivement, la perméabilité des jonctions normales, la perméabilité d'une jonction de fuite, l'aire des jonctions de fuite par unité de surface endothéliale, la densité des jonctions de fuite et le coefficient de partition des jonctions de fuite.

Pour l'étude de la conductivité hydraulique d'une jonction de fuite on a utilisé une analyse bidimensionnelle le long de la largeur d'une fente tridimensionnelle (Annexe B). Le principe de base de cette analyse s'applique à l'étude du transport de masse et, par conséquent pour une configuration simple, la perméabilité d'une jonction de fuite (Crone et Lewitt 1984 et Curry 1984) est donnée par l'équation (4.12). Dans cette expression, D_{lj} est le coefficient de diffusivité restrictif à travers une fente (Crone et Lewitt 1984 et Curry 1984) en fonction de la diffusivité de la molécule dans le solvant (ou de diffusion libre) et du rapport entre le rayon de molécule et la demi largeur de la fente (équations 4.13 et 4.14). Curry (1984) et Crone et Lewitt (1984) ont montré que cette approximation polynomiale n'est valide que pour des valeurs de $\alpha_{lj} \in [0, 0.6]$.

$$P_{lj} = \frac{D_{lj}}{L_j} \tag{4.12}$$

$$D_{lj} = D_L\left(1 - 1.004\alpha_{lj} + 0.418\alpha_{lj}^{3} + 0.210\alpha_{lj}^{4} - 0.169\alpha_{lj}^{5}\right) \tag{4.13}$$

$$\alpha_{lj} = \frac{r_{mol}}{\left(\frac{\Delta R}{2}\right)} \tag{4.14}$$

À l'entrée de la jonction de fuite, les molécules n'ont pas un libre accès. En fait, si les molécules sont trop grosses, elles ne passent tout simplement pas par la fente représentant l'entrée. Cette restriction géométrique s'exprime selon l'expression (4.15) par un coefficient de partition (valide uniquement pour une fente).

$$\Phi_{lj} = \left(1 - \alpha_{lj}\right) \tag{4.15}$$

Les molécules transportées par le solvant à travers les jonctions normales passent séquentiellement dans les trois régions. Puisque le flux de molécules doit être conservé, la perméabilité des jonctions normales se définie comme l'inverse de la somme des résistances (Eq. 4.16) de perméabilité (l'inverse de la perméabilité) dans chacune de ces régions (Tsay et al. 1992).

$$P_{nj} = \frac{1}{R_{p1} + R_{p2} + R_{p3}} \tag{4.16}$$

Pour la première et la troisième région, on calcule les résistances de perméabilité par les équations (4.17) et (4.18). Dans ces expressions, D_{iw} est le coefficient de diffusion restrictif calculé selon l'équation (4.13) et α_{nj} est défini comme le rapport entre la molécule et la demi largeur de la jonction.

Contrairement à la première et la troisième région, la seconde est représentée par un arrangement de pores cylindriques. La contribution totale de ces pores à la résistance de perméabilité s'exprime selon l'équation (4.19). Dans cette expression, D_2 est une diffusivité restrictive définie par l'équation (4.20) et est calculée, pour un pore cylindrique (Curry 1984), par les équations (4.21) et (4.22) dans lesquelles α_p est le rapport entre le rayon de la molécule et le rayon du pore. On note que l'équation (4.22) n'est valide que pour des valeurs de α_p situées entre [0, 0.6].

$$R_{py} = \frac{1}{B * L_{jt} * D_{iw}} \left[\frac{L_y}{2} + \frac{1}{d_p{}^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\tanh(\lambda_n L_y) \sin^2(\lambda_n d_p)}{\lambda_n^3} \right] \quad \text{y = 1-3} \tag{4.17}$$

$$d_p = \frac{\pi (r_p - r_{mol})^2}{4(B - r_{mol})} \tag{4.18}$$

$$R_{p2} = \left[\frac{2L_2}{\pi r_p^2} \right] \left[\frac{D}{L_{jt}} \right] \frac{1}{D_2} \tag{4.19}$$

$$D_2 = D_L \cdot F(\alpha_p) \tag{4.20}$$

$$\alpha_p = \frac{r_{mol}}{r_p} \tag{4.21}$$

$$F(\alpha_p) = 1 - 2.10444\alpha_p + 2.08877\alpha_p^3 - 0.094813\alpha_p^5 - 1.372\alpha_p^6 + 0.387\alpha_p^8 - 4.19\alpha_p^{10} \quad (4.22)$$

4.3. Les coefficients de réflexion

Les coefficients de réflexion sont calculés comme une moyenne de leurs valeurs dans les jonctions normale et de fuite pondérées par la conductivité hydraulique (équation 4.23). Ceci est cohérent avec l'hypothèse utilisée dans l'homogénéisation des conductivités hydrauliques de la surface endothéliale (Curry 1984). Dans cette équation, σ_e représente soit le coefficient de réflexion osmotique (σ_d) ou le coefficient de réflexion de traînée du solvant (σ_f) tandis que σ_{nj} et σ_{lj} correspondent aux valeurs des jonctions normale et de fuite des coefficients de réflexion. La relation suivante améliore l'équation utilisée par Karner et al. (2001) puisque ceux-ci n'incluent pas la densité des jonctions de fuite.

$$\sigma_e = \frac{\sigma_{nj}\left(L_{p,nj}(1-\varepsilon_d)\right) + \left(L_{p,lj}\cdot\varepsilon_j\cdot\varepsilon_d\right)\sigma_{lj}}{L_{p,e}} \quad (4.23)$$

On représente les jonctions de fuite par une fente (*slit*) afin d'utiliser les équations de Curry (1984), Michel et Curry (1999) et Crone et Lewitt (1984), qui permettent de déterminer les coefficients de réflexion pour les jonctions de fuite (Eqs. 4.24 à 4.26). Dans ces équations, Φ_{lj} est le coefficient de partition d'une fente (jonction de fuite), α_{lj} est le rapport entre le rayon de la molécule et la demi largeur de la jonction de fuite.

$$\sigma_{d\,lj} = \left(1 - \Phi_{lj}\right)^2 \quad (4.24)$$

$$\sigma_{f\,lj} = 1 - \left(1 - \frac{3}{2}\alpha_{lj}{}^2 + \frac{1}{2}\alpha_{lj}{}^3\right)\left(1 - \frac{1}{3}\alpha_{lj}{}^2\right) \quad (4.25)$$

$$\Phi_{lj} = \left(1 - \alpha_{lj}\right) \tag{4.26}$$

Si on suppose des pores cylindriques pour les jonctions normales on obtient selon Curry (1984) et Crone et Lewitt (1984) les équations suivantes pour les coefficients de réflexion des jonctions normales (4.27 à 4.30). Dans ces expressions, Φ_{nj} est le coefficient de partition d'un pore de la jonction normale, α_p est le rapport entre le rayon de la molécule et le rayon du pore. On note que l'équation (4.28) est valide si α_p est inférieur à 0.7.

$$\sigma_{dnj} = \left(1 - \Phi_{nj}\right)^2 \tag{4.27}$$

$$\sigma_{fnj} = \frac{16}{3}\alpha_p{}^2 - \frac{20}{3}\alpha_p{}^3 + \frac{7}{3}\alpha_p{}^4 - \frac{16}{9}\alpha_p{}^2\left(1 - \alpha_p\right)^2 F(\alpha_p) \tag{4.28}$$

$$\Phi_{nj} = \left(1 - \alpha_p\right)^2 \tag{4.29}$$

$$\alpha_p = \frac{r_{mol}}{r_p} \tag{4.30}$$

CHAPITRE 5 - L'INTIMA

Dans ce chapitre, on décrit les expressions des coefficients des équations de transport du solvant et du soluté dans l'intima : la perméabilité de Darcy, le coefficient de diffusion et le coefficient de retard. Ceux-ci dépendent de la forme, de l'orientation, et de la taille des fibres ainsi que de la fraction volumique qu'occupent les différents types de fibres.

Le milieu interstitiel de l'intima est principalement composé de fibres de collagène et de protéoglycans. Notons que les protéoglycans sont distribués aléatoirement tandis que les fibres de collagène sont perpendiculaires à la direction radiale (Frank et Fogelman 1989, Nievelstein et al. 1991). En toute généralité on définit le milieu interstitiel par l'espace inoccupé par les CML dans le milieu poreux. Puisqu'on fait l'hypothèse que l'intima est physiologiquement normale, celle-ci est absente de CML et l'espace interstitiel est équivalent à la totalité du milieu poreux.

On note par r_{PG} et r_{CG} le rayon des protéoglycans et des fibres de collagène, même si cela est une approximation de la complexité géométrique de ces fibres, et par V_{PG} et V_{CG} leurs fractions de volume dans le milieu interstitiel. Précisons que V'_{CML} est nul puisque l'intima est pour cette étude physiologiquement normale et donc absente de CML.

$$V_{CG} = \frac{V'_{CG}}{1 - V'_{CML}} \tag{5.1}$$

$$V_{PG} = \frac{V'_{PG}}{\left(1 - V'_{CML} - V'_{CG}\right)} \tag{5.2}$$

5.1. La perméabilité de Darcy

Tous les types de fibres contribuent à la résistance hydraulique de l'écoulement et aucune de ces contributions ne peut être négligée (Huang et al. 1994), contrairement à l'étude antérieure (Huang et al. 1992) qui omettait l'influence des fibres de collagène. Nonobstant le fait que les familles de fibres forment un mélange uniforme, on suppose que pour le calcul de la résistance, celles-ci sont séparées et disposées en série. Dans un premier modèle chaque famille de fibres occupe un volume équivalent au volume total du milieu interstitiel. En conséquence, la perméabilité de Darcy de l'intima se calcule par la somme des résistances en série des protéoglycans et des fibres de collagène (Eq. 5.3).

$$\frac{1}{K_p} = \frac{1}{K_{p(PG)}} + \frac{1}{K_{p(CG)}} \tag{5.3}$$

Dans l'équation (5.3) $K_{p(PG)}$ est la perméabilité de Darcy d'une matrice fibreuse de protéoglycans et $K_{p(CG)}$ est la perméabilité de Darcy d'une matrice fibreuse de collagène avec la même fraction volumique de protéoglycans et de fibres de collagène que dans le milieu poreux considéré respectivement. Ces perméabilités sont calculées à l'aide de la fraction volumique et du rayon des fibres avec l'équation de Carmen-Kozeny (Curry 1984) (Eq. 5.4).

$$K_p = \frac{r^2 \varepsilon^3}{4G(1-\varepsilon)^2} \tag{5.4}$$

Dans cette dernière équation ε est la porosité de la matrice fibreuse et r est le rayon des fibres. Si un milieu poreux est composé d'un seul type de fibre de fraction volumique V_f alors la porosité du milieu est $\varepsilon = 1 - V_f$.

La constante de Kozeny est égale à 5 lorsque la porosité est entre 0.5 et 0.9. Pour de plus grandes valeurs, elle dépend de la porosité du milieu et de l'orientation des fibres (Curry 1984). De plus si les fibres sont distribuées aléatoirement, la constante de Kozeny est évaluée avec la formule de Happel et Brenner 1965 (Eqs. 5.5-5.7) où G_p et G_r sont les contributions respectives des fibres parallèle et perpendiculaire à l'écoulement.

$$G = \frac{2}{3} G_r(\varepsilon) + \frac{1}{3} G_p(\varepsilon) \tag{5.5}$$

$$G_p(\varepsilon) = \frac{2\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)\left(2\ln\left(\frac{1}{1-\varepsilon}\right) - 3 + 4(1-\varepsilon) - (1-\varepsilon)^2\right)} \tag{5.6}$$

$$G_r(\varepsilon) = \frac{2\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)\left(\ln\left(\frac{1}{1-\varepsilon}\right) - \frac{1-(1-\varepsilon)^2}{1+(1-\varepsilon)^2}\right)} \tag{5.7}$$

Puisque les fibres de collagène sont orientées perpendiculairement à l'écoulement dans le milieu poreux, on a simplement $G = G_r(\varepsilon)$. Par contre, les protéoglycans n'ont pas une orientation privilégiée et sont donc distribués aléatoirement dans le milieu interstitiel et la relation (5.5) doit être utilisée.

Les protéoglycans sont considérés comme des agrégats constitués d'un corps protéinique de protéoglycans (CP) auquel est lié des fibres de sulfate de chondroitine (CSPG) riches en glycosaminoglycans (G) selon Buckwalter et Rosenberg (1982) (figure 5.1). Des études de Frank et Fogelman (1989) et Nievelstein et al. (1991) suivant la technique utilisée par Levick (1987) et Huang et al. (1994), on définit la porosité de protéoglycans ε_{PG}, le rayon effectif des protéoglycans r_{PG}, le rayon effectif d'un monomère de

protéoglycans r_M, le rayon des glycosaminoglycans r_G, le rayon des corps protéinique des protéoglycans r_{CP}, le rayon du filament central r_{CF}, le rapport entre des longueurs totales des corps protéiniques de glycominoglycan et le nombre total de corps protéinique de protéoglycans β, le rapport entre les longueurs totales de corps protéinique et la longueur du filament central α et l'espace moyen des fibres de protéoglycans δ. Ces différents coefficients interviennent dans les relations suivantes (Huang et al. 1994) (Eq. 5.8 à 5.10):

$$r_M = \left[\beta\, r_G^2 + r_{CP}^2\right]^{0.5} \tag{5.8}$$

$$r_{PG} = \left[\frac{\alpha\, r_M^2 + r_{CF}^2}{\alpha+1}\right]^{0.5} \tag{5.9}$$

$$\varepsilon_{PG} = 1 - 3\left(\frac{r_{PG}}{\delta}\right)^2\left(\frac{\alpha+1}{\alpha}\right) \tag{5.10}$$

Il s'ensuit que les perméabilités de Darcy $K_{p(PG)}$ et $K_{p(CG)}$ sont calculées en appliquant l'équation de Kozeny (Eq. 5.4) pour les protéoglycans ($\varepsilon = \varepsilon_{PG}$ et $r = r_{PG}$) et le collagène ($\varepsilon = \varepsilon_{CG}$ et $r = r_{CG}$).

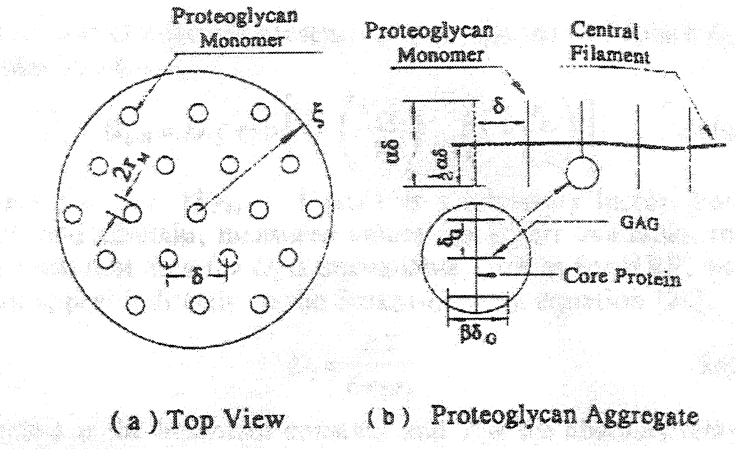


Figure 5.1 - Représentation des protéoglycans © 1994 by Transaction of the ASME

5.2. Le coefficient de diffusion

Pour ne pas négliger l'effet des fibres de collagènes sur le calcul du coefficient de diffusion dans l'intima, on utilise l'équation (5.11) (Michel et Curry 1999) car ces fibres sont ordonnées. Cette équation tient également compte de la contribution des protéoglycans par le coefficient de diffusion de la matrice fibreuse D_{PG} calculé en utilisant l'équation (5.12) pour des fibres aléatoires (Michel et Curry 1999). Dans l'expression (5.12), r_{mol} est le rayon moléculaire du soluté et D_L est le coefficient de diffusion du soluté dans l'eau, calculé à l'aide de l'équation de Stokes-Einstein (Eq. 3.2) définie au chapitre 3.

$$D_w = D_{PG}\left(1-(V_{CG})^{0.5}\left(1+2\frac{r_{mol}}{\pi^{0.5}r_{CG}}\right)\right) \tag{5.11}$$

$$D_{PG} = D_L \exp\left(-\left(\left(V_{PG}\right)^{0.5}\left(1+\frac{r_{mol}}{r_{PG}}\right)\right)\right) \tag{5.12}$$

5.3. Le coefficient de retard

Le coefficient de retard du milieu poreux est calculé par l'équation (5.13) où le paramètre Φ_{eq} est le coefficient de partition défini comme la fraction de volume disponible au soluté de rayon r_{mol}, par rapport au volume disponible au solvant (eau). On calcule le coefficient de partition à l'aide de l'équation (5.14) pour un rayon équivalent r_{eq} de fibres de protéoglycans et de collagènes (Curry 1984) .

$$K = 2 - \Phi_{eq} \tag{5.13}$$

$$\Phi_{eq} = \exp\left[-\left(1-\varepsilon_{tot}\right)\left(\frac{2r_{mol}}{r_{eq}}+\frac{r_{mol}^2}{r_{eq}^2}\right)\right] \tag{5.14}$$

On définit un rayon équivalent de fibres r_{eq} à partir de la perméabilité de Darcy du milieu poreux (Eq. 5.3). De l'équation de Kozeny et en sachant que $\varepsilon_{tot} = 1 - V_{PG} - V_{CG}$ on peut alors isoler r_{eq} et obtenir l'équation (5.15).

$$r_{eq} = \sqrt{\frac{4G_{tot}\left(1-\varepsilon_{tot}\right)^2 K_p}{\varepsilon_{tot}^3}} \tag{5.15}$$

Au chapitre 8, les équations précédentes sont utilisées pour déterminer les coefficients de l'intima en utilisant les mesures expérimentales de la concentration du transport de l'albumine dans les couches de la paroi artérielle d'une aorte de lapin.

5.4. Méthodes alternatives

Dans les sections précédentes on a présenté la méthodologie de calcul que l'on estime être la plus fréquemment utilisée selon notre revue de la littérature. L'ensemble de ces relations pour déterminer les coefficients sera désigné comme la « méthode standard ». Cependant, pour être complet on présente maintenant des variantes qu'on estime être valables pour les calculs de la perméabilité de Darcy et le coefficient de diffusion dans l'intima.

5.4.1 Méthodes alternatives pour le calcul de K_p

Selon Tsay et Weinbaum (1991), la perméabilité de Darcy d'une matrice de fibres de collagène peut être approximée par une formule empirique :

$$K_{p,CG} = 0.0527 r_{CG}^2 \left(\frac{\Delta_{CG}}{r_{CG}} \right)^{2.377} \tag{5.16}$$

où Δ_{CG} correspond à la distance moyenne entre les fibres de collagène. Au chapitre 8 on montre que les calculs à l'aide de cette alternative et l'équation (5.4) de la méthode standard sont équivalents.

Pour un mélange de fibres, Ethier (1983) et Levick (1987) proposent une approche alternative au calcul de la perméabilité de Darcy K_p présentée à la section (5.1) en pondérant les perméabilités des familles de fibres selon le volume qu'elles occupent à

l'intérieur du milieu poreux. En effet, si on note par $K_{p,i}$ la perméabilité de Darcy d'un milieu avec la même porosité mais seulement pour le type i de fibre, alors :

$$K_p = \left(\sum_{i=1}^{n} \frac{n_i}{K_{p,i}(\varepsilon_{tot,r_i})} \right)^{-1} , \qquad (5.17)$$

i = indice indiquant le type de fibre

où n_i (Eq. 5.18) est la fraction du volume occupé par les fibres de type i.

$$n_i = \frac{\frac{V_i}{r_i^2}}{\sum \frac{V_i}{r_i^2}} \qquad (5.18)$$

5.4.2 Méthodes alternatives pour le calcul de D_w

Tout comme le coefficient de perméabilité, on postule que le calcul du coefficient de diffusion dans le milieu interstitiel d'un mélange de fibres de protéoglycans et de fibres de collagène est déterminé selon l'équation (5.19). Dans celle-ci, D_{PG} et D_{CG} sont les coefficients de diffusion d'une matrice de protéoglycans et d'une matrice de fibres de collagène, en conservant les porosités respectives de ces fibres dans les milieux d'origine. On détermine les coefficients D_{PG} et D_{CG} selon l'équation (5.12).

$$\frac{1}{D_w} = \frac{1}{D_{PG}} + \frac{1}{D_{CG}} \qquad (5.19)$$

Une alternative à cette approche s'inspire de la méthode d'Ethier-Levick et est décrite par l'équation (5.20) avec D_{PG} et D_{CG} sont respectivement les coefficients de diffusion de protéoglycans et de fibres de collagène avec la porosité du milieu fibreux.

$$\frac{1}{D_w} = \frac{n_{PG}}{D_{PG}} + \frac{n_{CG}}{D_{CG}} \tag{5.20}$$

Une autre méthode est utilisée par Huang et al. (1994) qui calcule les coefficients de diffusion par l'équation suivante :

$$D_w = D_{CG}\zeta \exp\left[-(V_{PG})^{0.5}\left(1+\frac{r_{mol}}{r_{PG}}\right)\right] \tag{5.21}$$

où $D_{CG} = D(r_{mol}, r_{CG}, \varepsilon_{CG})$ est le coefficient de diffusion, calculé avec l'équation (5.12), dans le milieu contenant la matrice de fibres de collagène avec une porosité ε_{CG}, et ζ (Eq. 5.22).

$$\zeta = 1 - V_{PG} - V_{CG} \tag{5.22}$$

Finalement une dernière méthode est utilisée par Karner et Perktold (2001) qui suggèrent un rayon équivalent de fibres r_{eq} et une porosité équivalente de fibres ε_{tot} pour déterminer le coefficient de diffusion de l'intima D selon Ogston et al. (1973) et Curry (1984) :

$$D_w = D(r_{mol}, r_{eq}, \varepsilon_{tot}) = D_L \cdot \exp\left[-\left(1-\varepsilon_{tot}\right)^{0.5}\left(1+\frac{r_{mol}}{r_{eq}}\right)\right] \tag{5.23}$$

CHAPITRE 6 – LA LIMITE ÉLASTIQUE INTERNE (LEI)

La LEI est une mince membrane percée de fenestration permettant le passage des solutés et du solvant. À la surface de la LEI, on impose la continuité des flux diffusif et convectif. Ces flux sont modélisés par les équations de Kedem-Katchalsky décrites au chapitre 2. Tout comme l'endothélium les différents coefficients à déterminer sont la conductivité hydraulique, la perméabilité et les coefficients de réflexion. En particulier on fait usage de la théorie des pores de Curry (1984) pour le calcul des coefficients.

6.1. La conductivité hydraulique

Pour déterminer les coefficients de la LEI, Karner et al. (2001) utilisent la théorie des pores de Curry (1984). En effet, la LEI contient des pores (fenestrations) permettant des échanges de solvant et de soluté entre l'intima et la média. Si on suppose que les fenestrations ont une forme cylindrique de rayon r_{fen} et que l'écoulement du solvant est donné par la loi de Poiseuille dans les pores, on obtient une relation simple pour le calcul de la conductivité hydraulique avec H_I l'épaisseur de la LEI, ρ_{fen} la densité moyenne des fenestrations dans la LEI et ε_{fen} la fraction moyenne de la superficie de la LEI occupée par les fenestrations (Eq. 6.2).

$$L_{p,I} = \varepsilon_{fen} \frac{r_{fen}^2}{8\mu H_I} \tag{6.1}$$

$$\varepsilon_{fen} = \pi \, r_{fen}^2 \rho_{fen} \tag{6.2}$$

6.2. La perméabilité

Selon Curry (1984), la perméabilité se calcule selon l'équation (6.3). Dans cette équation D_{fen} est le coefficient de diffusion restrictif calculé avec l'équation (6.4) et Φ_I est le coefficient de partition déterminé par les équations (6.5) et (6.6). On définit α_{fen} (Eq. 6.6) par le rapport entre le rayon de la molécule et le rayon de la fenestration ainsi que ε_{fen} par l'équation (6.2). On note également que la fonction (Eq.6.7) est valide que si α_{fen} est inférieur à 0.6. Finalement, on note que le coefficient de partition est absent du calcul de la perméabilité de Karner et al. (2000) probablement à cause d'une erreur de transcription.

$$P_I = \varepsilon_{fen} \frac{D_{fen}}{H_I} \Phi_I \tag{6.3}$$

$$D_{fen} = D_L \cdot F(\alpha_{fen}) \tag{6.4}$$

$$\Phi_I = (1-\alpha_{fen})^2 \tag{6.5}$$

$$\alpha_{fen} = \frac{r_{mol}}{r_{fen}} \tag{6.6}$$

$$F(\alpha_{fen}) = \left[2(1-\alpha_{fen})^2 - (1-\alpha_{fen})^4\right] \cdot \left[1 - 2.1\alpha_{fen} + 2.09\alpha_{fen}^3 - 0.95\alpha_{fen}^5\right] \tag{6.7}$$

6.3. Les coefficients de réflexion

Les coefficients de réflexion des fenestrations (Eqs. 6.8 et 6.9) sont calculés selon le modèle de Curry (1984) et Anderson et Malone (1974) avec $F(\alpha_{fen})$, α_{fen} et Φ_I obtenus des équations (6.5, 6.6 et 6.7).

$$\sigma_{d,I} = (1-\Phi_I)^2 \tag{6.8}$$

$$\sigma_{f,I} = \frac{16}{3}\alpha_{fen}^2 - \frac{20}{3}\alpha_{fen}^3 + \frac{7}{3}\alpha_{fen}^4 - \frac{16}{9}\alpha_{fen}^2(1-\alpha_{fen})^2 F(\alpha_{fen}) \tag{6.9}$$

CHAPITRE 7 – LA MÉDIA

La média est composée de protéoglycans, de fibres de collagène et de CML. On utilise les expressions développées au chapitre 5 pour le calcul des coefficients du milieu poreux de l'intima. Cependant ces relations ne s'appliquent que pour le milieu interstitiel uniquement. En supposant que la géométrie des CML est cylindrique et que celles-ci sont disposées de façon périodique et perpendiculaire au rayon de l'artère, les coefficients effectifs se calculent selon la théorie développée par Wang et Tarbell (1995).

7.1. La perméabilité de Darcy effective

L'équation (7.1) permet de calculer la perméabilité de Darcy effective de la média. Dans cette équation, $K_{p,\text{int}}$ est la perméabilité de Darcy du milieu interstitiel. Plutôt que de calculer les perméabilités des protéoglycans et des fibres de collagènes dans le milieu interstitiel pour déterminer $K_{p,\text{int}}$ avec l'équation (5.3), Huang et Tarbell (1997) utilise l'équation de Carmen-Kozeny avec un rayon de fibres équivalent r_{eq} ainsi qu'une porosité équivalente de fibres ε_{tot}. On note que la perméabilité de Darcy effective K_p tient compte de la fraction volumique des cellules musculaires lisses ε_{SMC}.

$$K_p = K_{p,\text{int}}\left(\frac{1-\varepsilon_{SMC}-0.305828\varepsilon_{SMC}^4}{1+\varepsilon_{SMC}-0.305828\varepsilon_{SMC}^4}\right) \tag{7.1}$$

7.2. Le coefficient de diffusion effectif

Le calcul du coefficient de diffusion effectif s'appuie sur les travaux de Huang et Tarbell (1997) et de Barrer (1968) pour développer l'expression (7.2) avec D_{int} le coefficient de diffusion dans le milieu interstitiel calculé également avec un rayon de fibres et une porosité équivalentes pour tout l'ensemble des fibres de protéoglycans et de fibres de collagène. Selon Curry (1984), on détermine D_{int} par l'équation (7.3) et l'équation (7.4) pour prendre en compte la présence des CML (Curry 1984).

$$D_w = \frac{1}{1-\varepsilon_{SMC}} \frac{1}{f(\varepsilon_{SMC})} D_{\text{int}} \tag{7.2}$$

$$D_{\text{int}} = D(r_{mol}, r_{eq}, \varepsilon_{tot}) = D_L \cdot \exp\left[-(1-\varepsilon_{tot})^{0.5} \left(1 + \frac{r_{mol}}{r_{eq}} \right) \right] \tag{7.3}$$

$$f(\varepsilon_{SMC}) = \frac{2}{\sqrt{1-\frac{4}{\pi}\varepsilon_{SMC}}} \left(\arctan\left(\frac{1-\sqrt{\frac{4}{\pi}\varepsilon_{SMC}}}{\sqrt{1-\frac{4}{\pi}\varepsilon_{SMC}}} \right) + \arctan\left(\frac{\sqrt{\frac{4}{\pi}\varepsilon_{SMC}}}{\sqrt{1-\frac{4}{\pi}\varepsilon_{SMC}}} \right) \right) - \frac{\pi}{2} + 1 - \sqrt{\frac{4}{\pi}\varepsilon_{SMC}} \tag{7.4}$$

7.3. Le coefficient de retard effectif

Tout comme le coefficient de diffusion effectif, Huang et Tarbell (1997) se basent sur les travaux de Barrer (1968) pour développer l'expression du coefficient de retard effectif dans la média (Eq. 7.5). Le coefficient de retard dans le milieu interstitiel K_{int} est calculé avec l'équation (5.13).

$$K = \frac{K_{\text{int}}}{(1-\varepsilon_{SMC})} \tag{7.5}$$

CHAPITRE 8 - Calculs des coefficients, comparaisons et discussions

Ce chapitre regroupe par tableaux les résultats des calculs des différents coefficients de la paroi artérielle. Chaque tableau inclut des valeurs expérimentales ou numériques relevées de la littérature ainsi que la description de l'animal et de la macromolécule étudiés par les différents auteurs. Ces données sont utilisées pour valider les prédictions du modèle pour le transport de l'albumine dans une aorte de lapin en bonne santé selon la méthodologie décrite aux chapitres précédents.

Le coefficient de diffusion du soluté dans l'eau D_L est utilisé dans la plupart des équations des coefficients dans chacune des couches de la paroi artérielle. On détermine ce coefficient à l'aide de l'équation de Stokes-Einstein (Eq. 3.2) en considérant l'eau comme solvant et l'albumine comme soluté. Comme le rayon de l'albumine est largement supérieur à celui de la molécule d'eau, l'équation (3.2) est valide. On obtient donc une valeur de $D_L = 9.01 \text{ X } 10^{-11}$ m^2/s avec $k_B = 1.38066 \text{ X } 10^{-23}$ J/K, $T = 310$ K et $\mu = 7.2 \text{ X} 10^{-4}$ Pa.s.

Dans ce qui suit, on présente les résultats des calculs des coefficients de Grant (2004) et on les compare à la littérature et aux méthodes alternatives présentées au chapitre 5.

8.1. L'endothélium

Les coefficients de l'endothélium sont déterminés à partir de différents paramètres physiologiques répertoriés dans la littérature et notés au tableau 8-1. Selon Wen et al. (1988) et Truskey et al. (1992), le rayon des cellules endothéliales R_1 est de 15 µm. Suivant Bundgaard (1984) le rayon des pores r_p = 5.5 nm et la largeur des jonctions

normales est $2B = 20$ nm. D'ailleurs, les jonctions de fuite ont une largeur $\Delta R = 20\,\text{nm}$ (Renkin et al. 1977) et la profondeur (Wen et al. 1988). La distance entre les centres de deux pores adjacents est $2D = 2.5\,\mu\text{m}$ (Huang et al. 1992) et la longueur totale de jonction par unité surfacique est $L_{jt} = 2000\ \text{cm}^{-1}$. Finalement Lin et al. (1988), la fraction de cellules de fuite est $\varepsilon_d = 0.05\%$.

Tableau 8-1 - Paramètres Physiologiques entrant dans le calcul des coefficients

Paramètres	Symboles	Valeurs	Molécules/ Animaux	Références
Largeur des jonctions de fuite	ΔR	20 (nm)	Non mentionné	Renkin et al. (1977)
Longueur des jonctions de fuite	L_j	2 (µm)	Aorte de lapin (HRP, LDL et albumine)	Wen et al. (1988)
Rayon des cellules endothéliales	r_{cell}	15 (µm)	Aorte de lapin (HRP, LDL et albumine) Lapins blancs de New Zealand Aorte ascendante (LDL)	Wen et al. (1988) Truskey et al. (1992)
Rayon moléculaire	r_{mol}	3.5 (nm)	Albumine	
Rayon des pores	r_p	5.5 (nm)	Capillaires de coeur de rat (HRP)	Bundgaard (1984)
Fréquence des cellules de fuite	ε_d	0.05%	Aorte thoracique de rat (HRP)	Lin et al. (1988)
Longueur totale de jonction par unité capillaire surfacique	L_{jt}	200000 (m^{-1})	Capillaire de grenouille	Bundgaard (1982) Crone et al. (1978)
Distance entre les centres de deux pores adjacents	$2D$	2.5 (µm)	Aorte de lapin Capillaire de grenouille (HRP)	Huang et al. (1992)
Largeur des jonctions normales	$2B$	20 (nm)	Capillaires de coeur de rat (HRP)	Bundgaard (1984)

Le tableau 8-2 comprend les valeurs de différents termes intervenant dans les équations des coefficients. Ces paramètres intermédiaires ont été déterminés en utilisant les équations du chapitre 4 avec les paramètres physiologiques du tableau 8-1. Le tableau 8-2 permet d'être rigoureux en indiquant tout calcul intermédiaire au calcul des coefficients. On peut ainsi vérifier rapidement les calculs et voir si une erreur c'est produite.

Tableau 8-2 – Paramètres intermédiaires servant au calcul des coefficients de l'endothélium

Paramètres intermédiaires	Symboles	Valeurs
Rapport entre l'aire des jonctions de fuite et l'aire endothéliale	ε_j	0.004
Coefficient de diffusion des jonctions de fuite	D_{lj}	$3.8983\text{x}10^{-11}$ (m^2/s)
Coefficient de diffusion libre	D_L	$9.01\text{x}10^{-11}$ (m^2/s)
Coefficient de diffusion d'un pore	D_2	$8.1360\text{x}10^{-13}$ (m^2/s)
Rapport entre le rayon moléculaire et la demi largeur d'une jonction de fuite	α_{lj}	0.35
Rapport entre le rayon moléculaire et le rayon d'une jonction de normale	α_{nj}	0.35
Rapport des rayons moléculaire et de pore	α_p	0.636
Coefficient de partition d'une fente pour une jonction de fuite	Φ_{lj}	0.65
Coefficient de partition d'un pore pour une jonction normale	Φ_{nj}	0.4225
Fonction jonction normale	$F(\alpha_{nj})$	0.6686
Fonction jonction de fuite	$F(\alpha_p)$	0.0090
Résistance hydraulique région 1 ($1/L_p$)	R_{s1}	$3.0816\text{x}10^{10}$ (m/Pa*s)
Résistance hydraulique région 2 ($1/L_p$)	R_{s2}	$3.0753\text{x}10^{10}$ (m/Pa*s)
Résistance hydraulique région 3 ($1/L_p$)	R_{s3}	$2.7550\text{x}10^{11}$ (m/Pa*s)
Profondeur de la région 1 de la jonction normale	L_1	1 (µm)
Profondeur de la région 2 de la jonction normale	L_2	$1.10\text{x}10^{-8}$ (m)
Profondeur de la région 3 de la jonction normale	L_3	$9.89\text{x}10^{-7}$ (m)
Demi longueur équivalente (gap) pour la conductivité hydraulique	d_{Lp}	2.3758 (nm)

Tableau 8-2 – Paramètres intermédiaires servant au calcul des coefficients de l'endothélium (suite)

Demie longueur équivalente (gap) pour la perméabilité	d_P	4.8332 X 10^{-10} (m)
Résistance de la perméabilité pour la région 1	R_{p1}	2.894 X 10^{7} (m/s)
Résistance de la perméabilité pour la région 2	R_{p2}	1.7784 X 10^{9} (m/s)
Résistance de la perméabilité pour la région 3	R_{p3}	2.8892 X 10^{7} (m/s)
Coefficient de diffusion restrictif pour une sphère dans un canal	D_{iw}	6.0245 X 10^{-11} (m^2/s)
Perméabilité des jonctions normales	P_{nj}	5.4459 X 10^{-10} (m/s)
Perméabilité d'une jonction de fuite	P_{lj}	1.9491 X 10^{-5} (m/s)
Conductivité hydraulique des jonctions normales	$L_{p,nj}$	2.9668 X 10^{-12} (m/Pa*s)
Conductivité hydraulique d'une jonction de fuite	$L_{p,lj}$	2.3148 X 10^{-8} (m/Pa*s)
Coefficient de réflexion osmotique des jonctions normales	$\sigma_{d,nj}$	0.7530
Coefficient de réflexion osmotique d'une jonction de fuite	$\sigma_{d,lj}$	0.1225
Coefficient de réflexion de traînée du solvant des jonctions normales	$\sigma_{f,nj}$	0.8220
Coefficient de réflexion de traînée du solvant d'une jonction de fuite	$\sigma_{f,lj}$	0.1965

8.1.1. La conductivité hydraulique

Au tableau 8-2, on trouve les valeurs des conductivités hydrauliques des jonctions normales et de fuites et on a que $L_{p,nj} = 2.9668$ X 10^{-12} m/Pa.s et $L_{p,lj} = 2.3148$ X 10^{-8} m/Pa.s. On remarque que la conductivité hydraulique des jonctions normales se compare bien à la valeur de Huang et al. (1992), (1994) et Yuang et al. (1991). On utilise la même équation que ces auteurs pour déterminer notre valeur de conductivité hydraulique des jonctions normales. On calcule la conductivité hydraulique de l'endothélium avec l'équation (4.4) et on obtient $L_p = 3.0115$ X 10^{-12} m/Pa.s. Le calcul suggère que l'influence des jonctions normales sur la conductivité hydraulique de l'endothélium est

plus grande que celle des jonctions de fuite. Cependant, on note au tableau 8-3 que les valeurs de Vargas et al. (1979) et Tedgui et Lever (1984) pour des aortes de lapins diffèrent substantiellement de la méthode standard. Ils ont respectivement $L_p = 8.77 \text{ X } 10^{-12}$ m/Pa.s et $L_p = 11.8 \text{ X } 10^{-12}$ m/Pa.s. Ils ont déterminé la conductivité hydraulique de l'endothélium en mesurant tout d'abord expérimentalement les résistances d'une paroi artérielle avec et sans endothélium. Par la suite, ils ont trouvé la résistance de l'endothélium en faisant la différence des deux précédentes. Finalement, l'inverse de la résistance donne la conductivité hydraulique.

De la même manière, Baldwin et Wilson (1992) trouvent une valeur de conductivité hydraulique transmurale $L_p = 3.15 \text{ X } 10^{-12}$ m/Pa.s qui correspond à la valeur de Grant (2004). On remarque que pour une technique expérimentale similaire on obtient des résultats différents. Les risques d'erreur sont grands car la manipulation d'aorte de lapins n'est pas évidente en raison de leur taille.

Tableau 8-3 - Conductivité hydraulique L_p de l'endothélium selon différents auteurs

Références	Valeurs (m/Pa.s)	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Vargas et al. (1979)	$L_p = 8.77 \text{ X } 10^{-12}$	Lapins blancs mâles 2.5-3.5 kg	Valeurs expérimentales des conductivités avec et sans endothélium
Tedgui et Lever (1984)	$L_p = 11.8 \text{ X } 10^{-12}$	Lapins blancs mâles De la New Zealand (2-2.5 kg)	Valeurs expérimentales des conductivités avec et sans endothélium
Tsay et al. (1989)	$L_p = \sim 10^{-12}$	Capillaires de coeur de rat Muscle de grenouille	Calculée
Yuang et al. (1991)	$L_p = \sim 10^{-12}$	Aorte de lapin et de rat	Jonctions normales Calculée
Baldwin and Wilson (1992)	$L_p = 3.15 \text{ X } 10^{-12}$	24 lapins blancs mâles de la New Zealand (2-2.5 kg)	Valeurs Expérimentales des conductivités avec et sans endothélium L_p (transmurale)
Huang et al. (1992)	$L_p = 3.36 \text{ X } 10^{-12}$	Lapin	Jonctions normales Calculée
Tsay et al. (1992)	$L_p = \sim 10^{-12}$	Capillaires de coeur de rat Muscle de grenouille	Calculée

Tableau 8-3- Conductivité hydraulique L_p de l'endothélium selon différents auteurs (suite)

Huang et al. (1994)	L_p = ~3 X 10^{-12}	Lapin	Jonctions normales Calculée
Huang et al. (1997)	Tedgui et Lever (1984) Baldwin and Wilson (1993)	Non mentionné	Ils donnent les références suivantes.
Karner et Perktold (2000)	3.00 x 10^{-12}	Non mentionné	Calculée
Ogunrinade et al. (2002)	Baldwin and Wilson (1993)	Non mentionné	Ils donnent les références suivantes.
Grant (2004)	3.0115 x 10^{-12}	Aorte thoracique de lapin	Calculée

8.1.2. La perméabilité

Afin de déterminer les perméabilités des tableaux 8-2 et 8-4, on utilise les équations (4.11), (4.12) et (4.16). On a que P_{lj} = 1.9491 X 10^{-5} m/s, P_{nj} = 5.4459 X 10^{-10} m/s et une perméabilité de l'endothélium P = 5.5455 X 10^{-10} m/s. Ces résultats montrent qu'on pourrait également négliger la présence des jonctions de fuite car la valeur de la perméabilité de l'endothélium est comparable à celle des jonctions normales. Cette valeur correspond bien aux valeurs expérimentales de Bratzler et al. (1977) et Penn et Al. (1994) où P = 6 X 10^{-10} m/s et P = 5.67 X 10^{-10} m/s respectivement (Tableau 8-4). L'expérience de Bratzler et al. (1977) a été réalisée sur des lapins et pour le LDL tandis que celle de Penn et Al. (1994) a été réalisée sur des rats et pour le HRP. On remarque dans le tableau 8-4 que Fry et Vaishnav (1984) utilisent des lapins et de l'albumine et obtiennent une valeur de la perméabilité P = 4 X 10^{-10} m/s. Cette valeur est différente de Grant (2004) mais est du même ordre de grandeur. La valeur calculée de Karner et Perktold (2001) est de P = 1.32 X 10^{-9} m/s et ne correspond pas aux valeurs expérimentales des autres auteurs données au tableau 8-4 et n'est pas du même ordre de grandeur. On note que Grant (2004) a utilisé une équation similaire à Karner et Perktold

(2001) mais avec une légère modification. De plus, en utilisant l'équation de Karner et Perktold (2001) avec ses paramètres, on a pas réussi à obtenir leur valeur.

Tableau 8-4 - Perméabilité P de l'endothélium selon différents auteurs

Références	Valeurs (m/s)	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Bratzler et al. (1977)	6×10^{-10}	Aorte thoracique de lapin (LDL)	Expérimentale
Fry et Vaishnav (1984)	4×10^{-10}	Aorte thoracique de lapin (albumine)	Valeurs estimées
Penn et Al. (1994)	5.67×10^{-10}	Aorte abdominale de rat (HRP)	Expérimentale
Forster et al. (1996)	2.5×10^{-10}	Aorte thoracique de lapin	
Karner et Perktold (2000)	1.32×10^{-9}	(albumine)	Calculée
Grant (2004)	5.5455×10^{-10}	Aorte lapin	Calculée

8.1.3. Les coefficients de réflexion

Dans le tableau 8-2, on obtient les coefficients de réflexion pour les jonctions normale et de fuite. Les tableaux 8-5 et 8-6 donnent les valeurs des coefficients de réflexion de l'endothélium. On obtient les valeurs de coefficient de réflexion osmotique suivantes $\sigma_{d,lj} = 0.1225$, $\sigma_{d,nj} = 0.7530$ et $\sigma_d = 0.7433$. On calcule également le coefficient de réflexion de traînée du solvant des jonctions normales et de fuite et on trouve les valeurs suivantes $\sigma_{f,lj} = 0.1965$, $\sigma_{f,nj} = 0.8220$ et $\sigma_f = 0.8084$.

Ce calcul suggère que l'influence des jonctions normales sur le coefficient de réflexion de l'endothélium est plus grande que celle des jonctions de fuite. Tout comme la conductivité hydraulique et la perméabilité, on pourrait négliger l'influence des jonctions de fuite.

Il est difficile de trouver dans la littérature des valeurs expérimentales et numériques pour les coefficients de réflexion. Par contre Karner et Perktold (2001) calculent des valeurs de coefficients de réflexion et obtiennent $\sigma_{f_e} = 0.82$ et $\sigma_{d_e} = 0.75$. En regardant dans les tableaux 8-5 et 8-6 on constate que ces valeurs se comparent bien aux valeurs de cette étude. D'ailleurs, Grant (2004) est similaire à la méthode utilisée par Karner et Perktold (2001) pour ces coefficients.

Tableau 8-5 - Valeurs du coefficient de réflexion osmotique σ_d de l'endothélium

Références	Valeurs	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Karner et Perktold (2000)	0.75		Calculée
Grant (2004)	0.7433	Aorte thoracique de lapin	Calculée

Tableau 8-6 - Valeurs du coefficient de réflexion de traînée du solvant σ_f de l'endothélium

Références	Valeurs	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Karner et Perktold (2000)	0.82		Calculée
Grant (2004)	0.8084	Aorte thoracique de lapin	Calculée

8.2. L'intima

On fait l'hypothèse que l'épaisseur de l'intima est de 10μm (Fry 1983, Fry 1985 et Fry 1987). On utilise les paramètres géométriques qui entrent dans la composition de la matrice fibreuse de l'intima en suivant Huang et al. (1994) dont les données sont basées sur les études de Buckwalter et Rosenberg (1982) sur du cartilage nasal de bovin, de Lark et al. (1988) sur des aortes thoraciques de bovins, et de Frank et Fogelman (1989) sur des aortes thoraciques de lapins (Tableau 8-7). On suppose toujours au tableau 8-7 que l'agrégat de protéoglycans a un rayon de filament central $r_{CF} = 2.0$ nm, un rayon de glycominoglycan $r_G = 0.6$ nm et un corps protéinique de protéoglycans $r_{CP} = 2.0$ nm. Le rapport entre la longueur totale du corps protéinique de glycosaminoglycan et la longueur totale du corps protéinique de protéoglycans est $\beta = 5$ et le rapport entre la longueur

totale du corps protéinique et la longueur du filament central est $\alpha = 10$. Finalement, l'agrégat de protéoglycans a un espace moyen entre les fibres $\delta = 35$ nm.

Tableau 8-7 – Paramètres physiologiques entrant dans le calcul des coefficients de l'intima

Paramètres	Symboles	Valeurs	Molécules/ Animaux	Références
Rayon des fibres de collagènes	r_{CG}	20 (nm)	Albumine Aorte thoracique de lapin Lapin blanc de New-Zealand 4-8 mois Watanabe (WHHL) 2-8 mois	Frank et Fogelman (1989)
Rayon du corps protéinique de protéoglycans	r_{CP}	2.0 (nm)	Albumine/ cartilage nasal de bovin	Huang et al. (1994), Buckwalter et Rosenberg (1982)
Rayon de glycosaminoglycans	r_G	0.6 (nm)	Albumine/ cartilage nasal de bovin	Huang et al. (1994), Buckwalter et Rosenberg (1982)
Rayon du filament central	r_{CF}	2.0 (nm)	Albumine/ cartilage nasal de bovin	Huang et al. (1940), Buckwalter et Rosenberg (1982)
Rapport entre les longueurs de GAG et de corps protéinique	β	5	Albumine/ cartilage nasal de bovin	Huang et al. (1994), Lark et al. (1988)
Rapport entre les longueurs des monomères de PG et des monomères de filament central	α	10	Albumine/ cartilage nasal de bovin	Huang et al. (1994), Lark et al. (1988)
Espace moyen de corps protéinique arrangé de façon	δ	35 (nm)	Albumine/ cartilage nasal de bovin	Huang et al. (1994), Lark et al. (1988)
Rapport de volume de fibres de collagène avec le volume total ou interstitiel	V_{CG}	0.05	Albumine Aorte thoracique de lapin Lapin blanc de New-Zealand 4-8 mois Watanabe (WHHL) 2-8 mois	Huang et al. (1994), Frank et Fogelman (1989)

8.2.1. La perméabilité de Darcy

Comme mentionné précédemment, le modèle de Darcy peut être utilisé que si $K_p^{1/2} \square L$. Cela est vérifié puisque l'épaisseur de l'intima (10 μm) est beaucoup plus grande que $K_p^{1/2} = 12.63nm$.

À partir des données géométriques du tableau 8-7, et en utilisant les équations du chapitre 5, on obtient la porosité des protéoglycans ε_{PG} = 0.9848 (avec V_{PG}= 0.0152) et un rayon effectif des protéoglycans r_{PG} = 2.3741 nm. On suppose un rayon de fibres de collagènes r_{CG}=20 nm et une fraction de volume des fibres de collagène dans l'intima V_{CG} = 0.05 (alors ε_{CG}= 0.95) (Frank et Fogelman 1989). Ces valeurs se retrouvent au tableau 8-8.

Les valeurs des perméabilités de Darcy de la matrice fibreuse de protéoglycans et des fibres de collagène obtenues en appliquant l'équation de Carman-Kozeny (5.4) et en utilisant les paramètres intermédiaires du tableau 8-8 sont respectivement $K_{p,PG}$ = 1.7158 X 10^{-16} m^2 et $K_{p,CG}$ = 2.007 X 10^{-15} m^2.

Tableau 8-8 - Paramètres intermédiaires servant au calcul de la perméabilité de Darcy de l'intima

Paramètres intermédiaires	Symboles	Valeurs
Rayon effectif d'un monomère de PG	r_m	2.4083 (nm)
Rayon effectif de PG	r_{PG}	2.3741 (nm)
Porosité des PG	ε_{PG}	0.9848
Constante de Kozeny pour un écoulement parallèle aux fibres cylindriques qui sont alignées (PG)	G_p	23.1459
Constante de Kozeny pour un écoulement perpendiculaire aux fibres cylindriques qui sont alignées (PG)	G_r	39.4640
Constante de Kozeny pour des fibres aléatoires (PG)	G	34.0246
Constante de Kozeny pour un écoulement perpendiculaire aux fibres cylindriques qui sont alignées (CG)	G_r	17.1413
Constante de Kozeny pour les fibres de CG	G	15.0123
Perméabilité de Darcy pour PG	$K_{p,PG}$	$1.7158*10^{-16}$ (m^2)
Perméabilité de Darcy pour CG	$K_{p,CG}$	$2.007*10^{-15}$ (m^2)

En utilisant l'équation (5.3) on obtient une valeur de la perméabilité de Darcy de l'intima K_p=1.5802 X 10^{-16} m^2(Tableau 8-9). Tout comme Huang et al. (1994), on remarque que la contribution des fibres de collagène à la résistance hydraulique de la matrice fibreuse de l'intima peut être négligée. On note également au tableau 8-9 que Huang et al. (1994) emploient les mêmes données géométriques que la présente étude mais n'utilisent pas la même équation pour déterminer la perméabilité de Darcy des fibres de collagènes. Pourtant, ils obtiennent une valeur de $K_{p,CG}$ très similaire à celle que l'on propose.

On peut maintenant comparer nos résultats standard aux résultats des méthodes alternatives décrites au chapitre 5 ou relevés dans la littérature (Tableau 8-9). En utilisant le présent modèle, on peut calculer un autre rayon effectif de protéoglycans avec l'équation (5.9) en prenant une valeur d'espace de fibres de protéoglycans δ = 40 nm plutôt que 35 nm comme le font Huang et al. (1997) et en laissant les autres données inchangées. En appliquant l'équation de Carman-Kozeny (5.4) et l'équation de la perméabilité de Darcy (5.3) on obtient une autre valeur de la perméabilité de Darcy

K_p = 2.1705 X 10^{-16} m^2 qui concorde très bien avec la valeur de Huang et al. (1997). Si on utilise l'équation (5.16), de Tsay et Weinbaum (1991) pour déterminer la perméabilité de Darcy d'une matrice fibreuse de collagène avec les paramètres de notre étude et Δ_{CG} = 120 nm, on obtient $K_{p,CG}$ = 1.4912 X 10^{-15} m^2 et K_p = 1.53864 X 10^{-16} m^2 ce qui est presque égal à notre prédiction.

Karner et Perktold (2001) utilisent l'équation de Carman-Kozeny avec un rayon de fibres r = 3.22 nm et une porosité totale ε_{tot} = 0.96 de Tedgui et Lever (1987) et détermine ainsi une valeur de perméabilité de Darcy K_p = 8.51 X 10^{-17} m^2. Il est à noter que les paramètres donnés par Tedgui et Lever (1987) sont pour la média et non pour l'intima.

On peut également calculer la perméabilité de Darcy des matrices fibreuses de protéoglycans et de collagènes en utilisant l'équation (5.17) du modèle de Levick (1987) et Ethier (1983). On trouve $K_{p,PG}$ = 2.1360 X 10^{-17} m^2 et $K_{p,CG}$ = 1.3339 X 10^{-15} m^2 en posant ε_{tot} = 0.9348 = 1- V_{CG} - V_{PG} et en utilisant les rayons de notre étude. On obtient alors une valeur de la perméabilité de Darcy de l'intima calculée avec l'équation (5.3) K_p = 2.1674 X 10^{-17} m^2. L'influence des protéoglycans sur la perméabilité de Darcy de l'intima est plus grande que la contribution des fibres de collagènes qui peut alors être négligée.

Toutes ces valeurs de la perméabilité de Darcy sont énumérées dans le Tableau 8-9. Malheureusement, en raison de l'épaisseur de l'intima, aucune donnée expérimentale n'est disponible pour valider les résultats de la présente étude (Grant 2004).

Tableau 8-9 - Perméabilité de Darcy K_p de l'intima selon différents auteurs

Modèles	Valeurs (m^2)	Références
Ethier (1983), Levick (1987)	2.1674×10^{-17}	Calculée avec éq (5.3) et (5.17)
---	order 10^{-16}	Huang et al. (1992)
Tsay et Weinbaum (1991)	1.53864×10^{-16}	Calculée avec éq (5.3) et (5.16)
Weinbaum	2.20×10^{-16}	Huang et al. (1997)
Karner et Perktold (2001)	8.51×10^{-17}	Karner et Perktold (2001)
Grant (2004)	1.5802×10^{-16}	Calculée éq (5.3)
Grant (2004) avec $\delta = 40$ nm	2.1705×10^{-16}	Calculée avec éq (5.3)

8.2.2. Le coefficient de diffusion

On détermine le coefficient de diffusion de l'intima avec l'équation (5.11) en calculant le coefficient de diffusion des protéoglycans et le coefficient de diffusion libre avec les équations (5.12) et (3.2) respectivement. On trouve une valeur du coefficient de diffusion de $D_w = 4.8256 \times 10^{-11}$ m^2/s donnée au tableau 8-11 et des valeurs de $D_{PG} = 6.5902 \times 10^{-11}$ m^2/s et $D_L = 9.01 \times 10^{-11}$ m^2/s (Tableau 8-10).

Tableau 8-10 - Paramètres intermédiaires servant au calcul du coefficient de diffusion de l'intima

Paramètres intermédiaires	Symboles	Valeurs
Rayon moléculaire (albumine)	r_{mol}	3.5 (nm)
Rayon effectif d'un monomère de PG	r_m	2.4083 (nm)
Rayon effectif de PG	r_{PG}	2.3741 (nm)
Porosité des PG	ε_{PG}	0.9848
Rayon équivalent de fibres	r_{eq}	6.4574 (nm)
Coefficient de diffusion des PG dans le milieu interstitiel	D_{PG}	6.5902×10^{-11} (m^2/s)
Coefficient de diffusion libre de l'albumine	D_L	$9.01 * 10^{-11}$ (m^2/s)

On calcule aussi les valeurs des coefficients de diffusion des différents modèles (Tableau 8-11). Karner et Perktold (2001) utilisent l'équation (5.23) avec $r_{eq} = 3.22$ nm, $\varepsilon_{tot} = 0.96$ et $r_{mol} = 3.5$ nm et obtiennent une valeur de D_w = 5.99 X 10^{-11} m^2/s. Cette valeur se compare bien à la valeur de Huang et al. (1992) en utilisant de l'albumine et un espace moyen de protéoglycans de $\delta = 35$ nm.

Pour calculer le coefficient de diffusion D_w avec l'équation (5.23), on peut aussi déterminer un rayon équivalent de fibres $r_{eq} = 6.4574$ nm avec l'équation (5.15). Alors on obtient une valeur de D_w = 6.0781 X 10^{-11} m^2/s avec $r_{mol} = 3.5$ nm (albumine) et ε_{tot} = 0.9348. Cette valeur se rapproche de celle de Karner et Perktold (2001) mais ne correspond pas à la valeur de la méthode standard (Grant 2004).

En utilisant l'équation (5.21) avec les paramètres de la présente étude, $\varepsilon_{tot} = \zeta = 0.9348$ et de l'albumine, la valeur du coefficient de diffusion est 4.7745 X 10^{-11} m^2/s. Cette valeur correspond bien à la valeur de la méthode standard. Huang et al. (1994) ont des paramètres différents de la présente étude mais si on utilise $\delta = 35$ nm, $\beta = 15$, $\alpha = 5$ et $r_{mol} = 3.0$ nm (HRP), la valeur du coefficient de diffusion calculée avec l'équation (5.21) est 4.726 X 10^{-11} m^2/s ce qui correspond à la valeur du coefficient de diffusion que l'on peut relevé du graphique de Huang et al. (1994).

En considérant $r_{mol} = 3.5$ nm (albumine) et les paramètres de la présente étude, les valeurs des coefficients de diffusion pour les protéoglycans et les fibres de collagènes, calculées avec les équations (5.12), sont D_{PG} = 6.6426 X 10^{-11} m^2/s et D_{CG} = 6.9285 X 10^{-11} m^2/s. Alors le coefficient de diffusion de l'intima est $D_w = 3.3913$ X 10^{-11} m^2/s calculé avec l'équation (5.19). De la même manière en utilisant l'équation (5.12) pour déterminer les coefficient de diffusion des fibres de collagènes et

de protéoglycans mais avec une porosité totale ε_{tot} , on obtient D_w = 4.8107 X 10^{-11} m^2/s en insérant ces valeurs dans l'équation (5.20) ce qui correspond à la valeur de la méthode standard.

Tableau 8-11 - Coefficient de diffusion D_w de l'intima selon différents auteurs

Modèles	Valeurs (m^2/s)	Molécules	Références
Ethier (1983)	4.8107 X 10^{-11}	Albumine	Calculée avec éq (5.20)
1/D	3.3913 X 10^{-11}	Albumine	Calculée avec éq (5.19)
Weinbaum (1994)	4.7745 X 10^{-11}	Albumine	Calculée avec éq (5.21)
Weinbaum (1994)	4.726 X 10^{-11}	HRP	Calculée avec éq (5.21)
Karner et Perktold (2001)	5.99 X 10^{-11}	Albumine	Karner et Perktold (2001) (5.23)
Grant (2004)	4.8256 X 10^{-11}	Albumine	Calculée avec éq (5.11)

8.2.3. Le coefficient de retard

En utilisant l'équation (5.13) et les paramètres du tableau 8-12, le coefficient de retard peut être calculée avec r_{eq} = 6.4574 nm et on a K = 1.0859. Malheureusement, on n'a pas trouvé de valeur de coefficient de retard dans la littérature. Il n'est donc pas possible de comparer la valeur de la présente étude.

Tableau 8-12 - Paramètres intermédiaires servant au calcul du coefficient de retard de l'intima

Paramètres intermédiaires	Symboles	Valeurs
Rayon moléculaire (albumine)	r_{mol}	3.5 (nm)
Equivalent fibers radius	r_{eq}	6.4574 (nm)
Coefficient de partition	Φ_{eq}	0.9146
Porosité totale	ε_{tot}	0.9348

8.3. La Limite Élastique Interne (LEI)

Pour la présente application, l'épaisseur de la LEI est de 2 µm pour de gros mammifères (Fry 1987) et de larges vaisseaux sanguins (Lever 1995). Afin de décrire la physiologie de la LEI avec les paramètres des tableaux 8-13 et 8-14 , on se base sur Karner et al. (2001) qui utilisent une densité de fenestration ρ_{IEL} = 2.210 x 10^{-9} m^{-2} (Potter et Roach 1982 et Song et Roach 1983) et un rayon de fenestrations r_{IEL} = 0.15 µm (Potter et Roach 1982 et Song et Roach 1983). L'équation (6.2) détermine la valeur de la fraction moyenne de fenestrations occupant la surface de la LEI soit ε_{fen} =1.5622 x 10^{-4}(tableau 8-14). Les tableaux 8-13 et 8-14 présentent les valeurs de certains termes entrant dans le calcul des coefficients.

Tableau 8-13 - Paramètres physiologiques servant au calcul des coefficients de la LEI

Paramètres	Symboles	Valeurs	Molécules/ Animaux	Références
Densité des fenestrations	ρ_{fen}	2.210 x10^{9} (m^{-2})	Aorte thoracique de lapin blanc de la New Zealand	Potter et Roach (1982) Song et Roach (1983)
Rayon moléculaire	r_{mol}	3.5 (nm)	Albumine	
Rayon des fenestrations	r_{fen}	0.15 (µm)	Aorte thoracique de lapin blanc de la New Zealand (proximale et distale)	Potter et Roach (1982) 1.33 µm diamètre (proximale) 2.30 µm diamètre (distale) Song et Roach (1983)
Épaisseur de la LEI	H_1	2 (µm)	Gros vaisseaux de mammifères	Fry (1987) Lever (1995)
Viscosité de l'eau	μ	7.2 X 10^{-4} (Pa*s)		

Tableau 8-14 - Paramètres intermédiaires servant au calcul des coefficients de la LEI

Paramètres intermédiaires	Symboles	Valeurs
Coefficient de diffusion des pores	D_{fen}	8.5505 x 10^{-11} (m^2/s)
Coefficient de diffusion libre	D_L	9.01 x 10^{-11} (m^2/s)
Fraction moyenne de fenestration occupant la surface de la LEI	ε_{fen}	1.5622 x 10^{-4}
Rapport entre le rayon de soluté et le rayon des fenestrations	α_{fen}	0.0233
Coefficient de partition de la LEI	Φ_I	0.9539
Fonction	$F(\alpha_{fen})$	0.9490

8.3.1. La conductivité Hydraulique

Avec ces paramètres physiologiques (tableaux 8-13 et 8-14) et l'équation (6.1), on obtient une valeur de conductivité hydraulique pour la LEI $L_p = 3.05$ X 10^{-10} m/Pa.s. Par contre, on a que la valeur de Karner et Perktold (2001) pour comparer. Le tableau suivant présente donc cette valeur.

Tableau 8-15 - Valeurs de conductivité hydraulique L_p de la LEI

Références	Valeurs (m/Pa.s)	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Karner et Perktold (2000)	$3.05x10^{-10}$	Albumine	Calculée
Grant (2004)	$3.0511x10^{-10}$	Albumine	Calculée

8.3.2. La perméabilité

En utilisant les équations (6.4) à (6.7) on peut déterminer les paramètres intermédiaires nécessaires au calcul de la perméabilité. Les valeurs des différents auteurs et notre valeur se trouvent au tableau 8-16 et nous permet de faire des comparaisons. On calcule donc la perméabilité avec l'équation (6.3) et on a $P = 6.3709$ X 10^{-9} m/s. La valeur de la perméabilité de Penn et al. (1994) est différente de la valeur de la présente étude mais est

du même ordre de grandeur. Il est à noter que la valeur de la perméabilité de Penn et al. (1994) est expérimentale et qu'ils utilisent des aortes abdominales de rat et des molécules de HRP.

Tableau 8-16 - Valeurs de la perméabilité P de la LEI

Références	Valeurs (m/ s)	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Penn and al. (1994)	$1.83\text{-}2.43\text{x}10^{-9}$	HRP/ Aorte abdominale de rat	Expérimentale
Karner et Perktold (2000)	$6.37\text{x}10^{-9}$	Albumine	Calculée
Grant (2004)	$6.3709\text{x}10^{-9}$	Albumine/Lapin	Calculée

8.3.3. Les coefficients de réflexion

Finalement, on calcule les coefficients de réflexions avec les équations (6.8) et (6.9) et on obtient σ_f = 0.0019 et σ_d =0.0021 qui sont présentées dans les tableaux 8-17 et 8-18.

On utilise les mêmes équations et paramètres que Karner et Perktold (2001) afin de déterminer ces coefficients. Alors il est normal d'obtenir des valeurs de coefficients identiques à ceux de Karner et Perktold (2001) (Tableaux 8-17 et 8-18). On n'a pas réussi à trouver des valeurs expérimentales dans de la littérature afin de comparer les résultats.

Tableau 8-17 - Valeurs du coefficient de réflexion osmotique σ_d de la LEI

Références	Valeurs	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Karner et Perktold (2000)	0.00213	Albumine	Calculée
Grant (2004)	0.0021	Albumine	Calculée

Tableau 8-18 - Valeurs du coefficient de réflexion de traînée de solvant σ_f de la LEI

Références	Valeurs	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Karner et Perktold (2000)	0.00194	Albumine	Calculée
Grant (2004)	0.0019	Albumine	Calculée

8.4. La média

On considère une épaisseur de la média de 300µm (Fry 1987 et Lever 1995). On a noté que l'épaisseur de la média dans Tedgui et Lever (1987), pour une aorte thoracique de lapin, est de 200µm.

En se basant sur Huang et Tarbell. (1997), on utilise un rayon de fibres r = 3.22 nm et une porosité du milieu interstitiel contenant la matrice fibreuse ε = 0.43 (Tedgui et Lever 1987, aorte thoracique de lapin) et une fraction de volume de CML V_{SMC} = 0.40 (Kim et Tarbell). Ces valeurs servent au calcul des coefficients de la média et sont résumés au tableau 8-19.

Tableau 8-19 – Paramètres servant au calcul des coefficients de la média

Paramètres	Symboles	Valeurs	Molécules/ Animaux	Références
Rayon moléculaire du soluté	r_{mol}	3.5 (nm)		
Rayon des fibres	r	3.22 (nm)	Aorte thoracique de lapin Blanc de New Zealand 2-2.5 kg	Huang et Tarbell. (1997), Tedgui et Lever (1987)
Porosité du milieu interstitiel contenant la matrice fibreuse	ε	0.43	Aorte thoracique de lapin Blanc de New Zealand 2-2.5 kg	Huang et Tarbell. (1997), Tedgui et Lever (1987)
Fraction volumique des CML	ε_{SMC}	0.40	Aorte thoracique de lapin Blanc de New Zealand 2-2.5 kg	Huang et Tarbell. (1997), Tedgui et Lever (1987)

8.4.1. La Perméabilité de Darcy effective

Puisque l'épaisseur de la média (300 µm) est supérieure à $K_p^{1/2} = 0.233nm$, le modèle présenté pour calculer la perméabilité peut être utilisé ($K_p^{1/2} \square\ L$).

On obtient une perméabilité de Darcy du milieu interstitiel $K_{p,\text{int}}$ = 1.2686 X 10^{-19} m^2 en utilisant l'équation de Carmen-Kozeny (5.3) avec $r = 3.22$ nm et $\varepsilon = 0.43$ (Tableau 8-19). On calcule la perméabilité de Darcy effective avec l'équation (7.1) et on a K_p = 5.4370 X 10^{-20} m^2(Tableau 8-20). On constate que la valeur de la perméabilité de Darcy du milieu interstitiel, obtenue par Huang et Tarbell (1997) avec celle obtenue des paramètres que la présente étude, ne correspondent pas. Ils obtiennent K_p = 1.48 X 10^{-18}

m^2. On peut par le tableau 8.20 comparer notre valeur aux quelques valeurs trouvées dans la littérature et constater que notre valeur est inférieure aux autres.

Tableau 8-20 – Perméabilité de Darcy de la média K_p selon différents auteurs

Modèles	Valeurs (m^2)	Molécules/ Animaux	Expérimentale ou calculée
Tedgui et Lever (1985)	7.22×10^{-19}	Aorte thoracique de lapin blanc mâle de la New Zealand 2-2.5 kg	Expérimentale
Huang et al. (1992)	7.9776×10^{-19}	Aorte thoracique de lapin	Calculée
Huang et Tarbell (1997)	6.09×10^{-19}	Aorte thoracique de lapin	Calculée
Karner et Perktold (2000)	7.56×10^{-20}	Aorte thoracique de lapin	Calculée
Grant (2004)	5.4370×10^{-20}	Aorte thoracique de lapin	Calculée

8.4.2. Le coefficient de diffusion effectif

En utilisant l'équation (7.3), on obtient une valeur du coefficient de diffusion du milieu interstitiel entourant les CML de $D_{\text{int}} = 1.8641 \times 10^{-11}$ m^2/s. Alors, pour $r_{mol} = 3.5\,nm$ (albumine), la valeur du coefficient de diffusion effectif calculée avec l'équation (7.2) est $D_w = 1.4848 \times 10^{-11} m^2/s$. Cette valeur peut être validée en la comparant aux valeurs de la littérature répertoriées au Tableau 8-21.

Huang et Tarbell (1997) utilisent $r_{mol} = 1.0\,nm$ (ATP) est $r_{mol} = 11$ nm (LDL). Si on calcule le coefficient en suivant Huang et Tarbell (1997), on obtient un coefficient de diffusion du milieu interstitiel D_{int} avec $r_{mol} = 3.0\,nm$ (ATP) et $D_L = 5.0 \times 10^{-10}$ m^2/s de 1.8589×10^{-10} m^2/s ce qui n'est pas la valeur donnée dans Huang et Tarbell (1997). La valeur de Huang et Tarbell (1997) pour D_{int} est 2.355×10^{-10} m^2/s.

Tableau 8-21 – Coefficient de diffusion effectif D_w de la média selon différents auteurs

Modèles	Valeurs	Molécules / Animaux	Expérimentale ou calculée
Tedgui et Lever (1987)	7.20×10^{-13}	Albumine (3.5nm) Lapins blancs New Zealand 2-2.5 kg	Expérimentale
Truskey (1992)	5.4×10^{-14}	LDL (11nm) Lapins blancs New Zealand 2-2.5 kg	Expérimentale
Huang et Tarbell (1997)	1.8798×10^{-10}	ATP (1 nm)	Calculée
Huang et Tarbell (1997)	3.9827×10^{-14}	LDL (11 nm)	Calculée
Karner et Perktold (2000)	1.48×10^{-11}	Albumine (3.5 nm)	Calculée
Grant (2004)	1.4847×10^{-11}	Albumine (3.5 nm)	Calculée

8.4.3. Le coefficient de retard effectif

En utilisant l'équation (5.13) et (7.5) on obtient $K_{\text{int}} = 1.8523$ une valeur du coefficient de retard effectif $K = 3.0872$.

Karner et Perktold (2001) ne donnent pas leur résultat du coefficient de retard effectif dans la média. Ils utilisent $r = 3.22$ nm, $\varepsilon = 0.43$ et $\varepsilon_{SMC} = 0.40$ et obtiennent le coefficient de retard du milieu interstitiel avec l'équation (5.3). Puisqu'on utilise la même équation et les mêmes paramètres pour déterminer le coefficient on peut supposer que la valeur du coefficient de diffusion effectif est la même.

Huang et Tarbell (1997) obtiennent une valeur du coefficient de retard du milieu interstitiel entourant les CML $K_{\text{int}} = 1.211$ pour une molécule d'ATP ($r_{mol} = 1\,\text{nm}$).

Si on utilise les mêmes équations que Huang et Tarbell (1997), on obtient une valeur du coefficient de retard du milieu interstitiel $K_{\text{int}} = 1.3357$ qui diffère de la valeur qu'on a calculée auparavant. On ne comprend toujours pas cette différence.

CHAPITRE 9 – SOLUTION ANALYTIQUE 1-D

Ce chapitre présente la solution analytique en une dimension et compare les gradients de concentration à l'étude de Karner et Perktold (2000). Afin de résoudre la solution analytique unidimensionnelle du problème, on impose une concentration constante du côté de la lumière le long de la surface endothéliale. Dans les équations, r désigne la position radial et les indices « E », « I », « i » et « m » représentent respectivement l'endothélium, l'intima, la LEI et la média. Pour évaluer les conditions limites, r_E est la position radiale de l'endothélium, r_{LEI} est la position radiale de l'interface entre l'intima et la média (LEI) tandis que et r_{EEL} est la position radiale de l'interface entre la média et l'adventice (LEE). Finalement, la pression et la concentration endothéliales sont notées respectivement p_L et c_L.

9.1. Solution analytique de la pression dans l'intima et dans la média

L'expression suivante est l'équation unidimensionnelle de la filtration dans l'intima et la média, en coordonnées cylindriques, à résoudre afin d'obtenir une solution analytique de la pression dans l'intima et la média.

$$\frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r\left\{K_p\frac{dp}{dr}\right\}\right)=0 \tag{9.1}$$

On considère que K_p est une constante et on multiplie par r de chaque côté de l'équation (9.1) et on obtient :

$$\frac{d}{dr}\left(r\frac{dp}{dr}\right)=0 \tag{9.2}$$

En intégrant de chaque côté, on obtient l'expression suivante :

$$\frac{dp}{dr} = \frac{a}{r} \tag{9.3}$$

où « a » est une constante. On intègre une seconde fois de chaque côté de l'expression et on obtient l'expression générale de la solution analytique de la pression dans l'intima et la média.

$$p_i(r) = a_1\left(\log(r)\right) + b_1 \tag{9.4}$$

$$p_m(r) = a_2\left(\log(r)\right) + b_2 \tag{9.5}$$

où a_1, b_1, a_2, b_2 sont des constantes à déterminer. Les dérivées des équations des pressions sont :

$$\frac{dp_i(r)}{dr} = \frac{a_1}{r} \tag{9.6}$$

$$\frac{dp_m(r)}{dr} = \frac{a_2}{r} \tag{9.7}$$

9.2. Solution analytique de la concentration dans l'intima

Pour obtenir la solution analytique de la concentration dans l'intima, on doit résoudre l'équation unidimensionnelle du transport de masse en coordonnées cylindriques :

$$K_i u_{filt} \frac{dc_i}{dr} - \frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r \frac{1}{Pe_i} \frac{dc_i}{dr} \right) = 0 \tag{9.8}$$

où la vitesse de filtration est :

$$u_{filt} = -K_{pi} \frac{dp_i}{dr} = -K_{pi} \frac{a_1}{r} \tag{9.9}$$

En remplaçant l'expression de la vitesse de filtration dans l'équation (9.8), on obtient :

$$-\left(K_i K_{pi} a_1\right)\frac{1}{r}\frac{dc_i}{dr} - \frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r \frac{1}{Pe_i} \frac{dc_i}{dr} \right) = 0 \tag{9.10}$$

On multiplie par r de chaque côté et l'équation (9.10) se réduit à :

$$-\left(K_i K_{pi} a_1\right)\frac{dc_i}{dr} - \frac{d}{dr}\left(r \frac{1}{Pe_i} \frac{dc_i}{dr} \right) = 0 \tag{9.11}$$

et cette équation peut être réécrite de la façon suivante :

$$\frac{d}{dr}\left(-\left(K_i K_{pi} a_1\right) c_i - r \frac{1}{Pe_i} \frac{dc_i}{dr} \right) = 0 \tag{9.12}$$

En intégrant l'équation (9.12) de chaque côté, on obtient l'équation différentielle suivante:

$$-\left(K_i K_{pi} a_1\right) c - r \frac{1}{Pe_i} \frac{dc_i}{dr} = \beta \tag{9.13}$$

où β est une constante. La forme de l'équation (9.13) requière la résolution de la solution homogène et d'une solution particulière. Pour la solution homogène, l'équation différentielle à résoudre est la suivante :

$$-\left(K_i K_{pi} a_1\right) c_i - r\frac{1}{Pe_i}\frac{dc_i}{dr} = 0 \tag{9.14}$$

et cette équation peut être réarrangée de la façon suivante :

$$-\frac{\left(K_i K_{pi} Pe_i a_1\right)}{r} = \frac{1}{c_i}\frac{\left(dc_i\right)}{dr} \tag{9.15}$$

On réécrit l'équation (9.15) et on obtient :

$$\varepsilon\frac{d}{dr}\left(\log(r)\right) = \frac{d}{dr}\left(\log(c_i)\right) \tag{9.16}$$

où $\varepsilon = -\left(a_1 K_i K_{pi} Pe_i\right)$. On intègre de chaque côté de l'équation (9.16) et on obtient :

$$\varepsilon\frac{d}{dr}\left(\log(r)\right) = \frac{d}{dr}\left(\log(c_i)\right) \tag{9.17}$$

$$\varepsilon\log(r) + \beta = \log(c_i) \tag{9.18}$$

où β est une constante et on peut réécrire l'équation (9.18) de la manière suivante :

$$e^{\varepsilon\log(r)+\beta} = e^{\log(c_i)}$$

et sous la forme suivante :

$$\left(e^{\log(r)}\right)^{\varepsilon} \cdot e^{\beta} = e^{\log(c_i)} \tag{9.19}$$

On remplace e^{β} par la constante β_1 dans l'équation (9.19), et on obtient la solution homogène de l'équation différentielle (9.13):

$$c_i(r) = \beta_1 r^{\varepsilon} \tag{9.20}$$

La forme de l'équation (9.13) permet de choisir une constante à la solution particulière. Finalement, la solution analytique de la concentration dans l'intima est :

$$c_i(r) = \beta_1 r^{\varepsilon} + \beta_2 \tag{9.21}$$

dans laquelle β_1 et β_2 sont des constantes à déterminer. La dérivée de l'équation de la concentration dans l'intima est :

$$\frac{dc_i(r)}{dr} = \varepsilon\beta_1 (r)^{\varepsilon-1} \tag{9.22}$$

9.3. Solution analytique de la concentration dans la média

Afin d'obtenir la solution analytique de la concentration dans la média, on résout l'équation unidimensionnelle du transport de masse dans la média. Il est à noter que contrairement à l'intima, l'équation du transport de masse de la média contient le terme de dégradation chimique des CML.

$$K_m u_{filt} \frac{dc_m}{dr} - \frac{1}{r}\frac{d}{dr}\left(r\frac{1}{Pe_m}\frac{dc_m}{dr}\right) + kc_m = 0 \qquad (9.23)$$

où la vitesse de filtration est égale à :

$$u_{filt} = -K_{pm}\frac{dp_m}{dr} = -K_{pm}\frac{a_2}{r} \qquad (9.24)$$

L'expression (9.24) est remplacée dans l'équation (9.23) et on multiplie celle-ci par (-1) ; l'équation devient :

$$\left(\frac{K_m K_{pm} a_2}{r}\right)\frac{dc_m}{dr} + \frac{1}{r}\left\{r\left(\frac{1}{Pe_m}\right)\frac{d^2c_m}{dr^2} + \left(\frac{1}{Pe_m}\right)\frac{dc_m}{dr}\right\} - kc_m = 0 \qquad (9.25)$$

En multipliant l'équation (9.25) par le nombre de Peclet (Pe_m), l'équation prend la forme simplifiée suivante :

$$\frac{d^2c_m}{dr^2} + \left\{\frac{\left(K_m K_{pm} Pe_m a_2\right)+1}{r}\right\}\frac{dc_m}{dr} - \left(kPe_m\right)c_m = 0 \qquad (9.26)$$

que l'on peut réécrire sous la forme suivante :

$$\frac{d^2c_m}{dr^2} + \left(\frac{a^* + 1}{r}\right)\frac{dc_m}{dr} - \left(k^*\right)c_m = 0 \qquad (9.27)$$

dans laquelle $a^* = Pe_m K_{pm} K_m a_2$ et $k^* = kPe_m$. L'équation (9.27) est la forme de l'équation de Bessel modifiée non canonique (Ayant 1971) :

$$\frac{d^2 c_m}{dr^2} + \left\{\frac{2\alpha+1}{r}\right\}\frac{dc_m}{dr} - \left\{\frac{1}{K^2} + \frac{\nu^2 - \alpha^2}{r^2}\right\} c_m = 0 \qquad (9.28)$$

La solution de l'équation (9.28) est :

$$c_m(r) = \left(\frac{K}{r}\right)^{\alpha} \left\{\gamma_1 I_\nu\left(\frac{r}{K}\right) + \gamma_2 K_\nu\left(\frac{r}{K}\right)\right\} \qquad (9.29)$$

où I_ν et K_ν sont des fonctions de Bessel et, γ_1 et γ_2 sont des constantes à déterminer. L'équation (9.29) est la solution analytique de la concentration dans la média pour laquelle :

$$\alpha = \frac{a^*}{2}, \quad K = \pm\sqrt{\frac{1}{k^*}} \qquad \nu = \pm\alpha \qquad (9.30)$$

La dérivée de cette équation est :

$$\frac{dc_m(r)}{dr} = \alpha\left(\frac{K}{r}\right)^{\alpha-1}\left(-\frac{K}{r^2}\right)\left\{\gamma_3 I_\nu\left(\frac{r}{K}\right) + \gamma_4 K_\nu\left(\frac{r}{K}\right)\right\} + \left(\frac{K}{r}\right)^{\alpha}\left\{\gamma_3 I'_\nu\left(\frac{r}{K}\right) + \gamma_4 K'_\nu\left(\frac{r}{K}\right)\right\} \qquad (9.31)$$

et les dérivées des fonctions de Bessel sont (Ayant 1971) :

$$I'_\nu\left(\frac{r}{K}\right) = \frac{1}{2}\left\{I_{\nu+1} + I_{\nu-1}\right\}\left(\frac{1}{K}\right) \qquad (9.32)$$

$$K_{\nu}^{'}\left(\frac{r}{K}\right)=-\frac{1}{2}\left\{K_{\nu+1}+K_{\nu-1}\right\}\left(\frac{1}{K}\right) \tag{9.33}$$

9.4. Détermination des coefficients de la solution analytique

Les constantes a_1, a_2, b_1, b_2, β_1, β_2, γ_1 et γ_2 sont déterminées en résolvant un système d'équations non linéaires formé à partir des différentes conditions limites du problème, soit 8 équations non linéaires Afin de simplifier les équations, on note que pour l'endothélium $\sigma_{1E}=RT\sigma_{dE}$ et $\sigma_{2E}=1-\sigma_{fE}$, et que pour la LEI $\sigma_{1I}=RT\sigma_{dI}$ et $\sigma_{2I}=1-\sigma_{fI}$.

9.4.1. Imposition du flux de solvant à l'endothélium

Selon les équations de Kedem-Katachalsky, on a l'expression suivante :

$$L_{pE}\left\{(\Delta p)_E-\sigma_{1E}(\Delta c)_E\right\}-\left(J_v/S\right)_E=0 \tag{9.34}$$

avec laquelle on peut obtenir la première équation du système :

$$L_{pE}\left\{\left(p_i(r_E)-p_L\right)-\sigma_{1E}\left(c_i(r_E)-c_L\right)\right\}-\left\{K_{pi}\frac{dp_i(r_E)}{dr}\right\}=0 \tag{9.35}$$

9.4.2. Imposition de la pression à la LEE

En imposant une pression statique nulle à la LEE, on obtient la seconde équation du système :

$$a_2 \log(r_{LEE}) + b_2 = 0 \tag{9.36}$$

9.4.3. Continuité du flux de solvant à la LEI

À l'interface entre l'intima et la média on pose que :

$$K_{pi} \frac{dp_i(r_{LEI})}{dr} = K_{pm} \frac{dp_m(r_{LEI})}{dr} \tag{9.37}$$

et on obtient la troisième équation du système :

$$K_{pi} \frac{dp_i(r_{LEI})}{dr} - K_{pm} \frac{dp_m(r_{LEI})}{dr} = 0 \tag{9.38}$$

9.4.4. Imposition du flux de solvant à la LEI

Selon les équations de Kedem-Katchalsky, on a l'expression suivante :

$$L_{pI}\left\{(\Delta p)_I - \sigma_{1I}(\Delta c)_I\right\} - \left(J_v / S\right)_I = 0 \tag{9.39}$$

avec laquelle on a la quatrième équation du système :

$$L_{pl}\left\{p_m(r_{LEI}) - p_i(r_{LEI}) - \sigma_{1l}\left(c_m(r_{LEI}) - c_i(r_{LEI})\right)\right\} - \left\{K_{pi}\frac{dp(r_{LEI})}{dr}\right\} = 0 \tag{9.40}$$

9.4.5. Imposition des flux diffusif et convectif à l'endothélium

D'après les équations de Kedem-Katachalsky, on a l'expression suivante :

$$P_E(\Delta c)_E + \left(J_v/S\right)_E \sigma_{2E}\left(c^*\right)_E - \left(J_s/S\right)_E = 0 \tag{9.41}$$

avec laquelle on obtient la cinquième équation du système :

$$P_E\left\{c_i(r_E) - c_L\right\} + \left(K_{pi}\frac{dp_i(r_E)}{dr}\sigma_{2E}\right)\cdot\left(\frac{c_i(r_E) - c_L}{\ln\left\{c_i(r_E)/c_L\right\}}\right) - \left\{\frac{1}{Pe_i}\frac{dc_i(r_E)}{dr}\right\} + K_i\left\{K_{pi}\frac{dp_i(r_E)}{dr}\right\}c_i(r_E) = 0 \tag{9.42}$$

9.4.6. Imposition du flux diffusif nul à la LEE

On pose que :

$$\frac{1}{Pe_m}\left(\frac{dc_m(r_{LEE})}{dr}\right) = 0 \tag{9.43}$$

et on obtient la sixième équation du système.

9.4.7. Conservation des flux diffusif et convectif à la LEI

On impose la continuité des flux convectif et diffusif à la LEI du côté de la média et de l'intima.

$$\left(\frac{1}{Pe}\left(\frac{dc}{dr}\right)-K\left(u_{filt}\right)c\right)_i=\left(\frac{1}{Pe}\left(\frac{dc}{dr}\right)-K\left(u_{filt}\right)c\right)_m \tag{9.44}$$

et la septième équation du système est obtenue :

$$\begin{aligned}&\frac{1}{Pe_m}\left(\frac{dc_m\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)-K_m\left(K_{pm}\frac{dp_m\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)c_m\left(r_{LEI}\right)\\&-\frac{1}{Pe_i}\left(\frac{dc_i\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)+K_i\left(K_{pi}\frac{dp_i\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)c_i\left(r_{LEI}\right)=0\end{aligned} \tag{9.45}$$

9.4.8. Imposition des flux diffusif et convectif à la LEI

Suivant les équations de Kedem-Katachalsky, on a l'expression suivante:

$$P_I\left(\Delta c\right)_I+\left(J_v/S\right)_I\sigma_{2I}\left(c^*\right)_I-\left(J_s/S\right)_I=0 \tag{9.46}$$

avec cette dernière expression, on obtient la dernière équation du système :

(9.47)

$$P_l\left\{c_m\left(r_{LEI}\right)-c_i\left(r_{LEI}\right)\right\}+\left(K_{pi}\frac{dp_i\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)\sigma_{21}\left\{\frac{c_m\left(r_{LEI}\right)-c_i\left(r_{LEI}\right)}{\ln\left\{c_m\left(r_{LEI}\right)/c_i\left(r_{LEI}\right)\right\}}\right\}$$

$$-\frac{1}{Pe_i}\left(\frac{dc_i\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)+K_i\left(K_{pi}\frac{dp_i\left(r_{LEI}\right)}{dr}\right)c_i\left(r_{LEI}\right)=0$$

La solution analytique unidimensionnelle est obtenue en résolvant un système d'équations non linéaires comportant les équations (9.34) à (9.47) à l'aide de MATLAB et de la méthode de Newton.

9.5. Comparaison et analyse

La section qui suit compare et analyse les solutions des modèles de Manseau (2002) et de Karner et Perktold (2001) par rapport à Grant (2004). Tout d'abord, on présente les conditions limites de concentration et de pression imposées par Grant (2004). Ensuite, on vérifie la validité du programme pour déterminer la solution analytique unidimensionnelle est valable. Finalement, on compare les résultats des coefficients ainsi que les résultats des concentrations et de pressions aux modèles de Karner et Perktold (2000) et Manseau (2002) pour des pressions transmurales dans la paroi artérielle de 50 mmHg, 0 mmHg et 150 mmHg.

La solution analytique unidimensionnelle du modèle de Grant (2004) impose une concentration constante du côté de la lumière le long de l'endothélium égale à 1. On impose également un gradient de concentration de 50 mmHg en considérant une pression le long de l'endothélium de 50 mmHg et une pression nulle à la LEE. Finalement, on impose également un flux diffusif nul à la LEE. Le tableau 9-1 résume ces conditions et les compare à Manseau (2002) et Karner et Perktold (2000). On remarque qu'on utilise les mêmes conditions limites.

Tableau 9-1 - Conditions limites

Conditions limites	**Grant (2004)**	**Karner et Perktold (2000)**	**Manseau (2002)**
Pression à l'endothélium	50 mmHg	50 mmHg	50 mmHg
Pression à la LEE	0 mmHg	0 mmHg	0 mmHg
Concentration à l'endothélium	1	1	1
Flux diffusif	0	0	0

Le tableau 9-2 présente les différentes valeurs obtenues pour les coefficients de la solution analytique pour le modèle de Grant (2004) et Manseau (2002). On constate que certains coefficients diffèrent dans l'intima et la média. Les coefficients de la solution analytique du tableau 9-2 dépendent des coefficients déterminés dans les chapitres précédents. On veut donc comparer ces coefficients afin de déterminer les différences et l'influence des différents coefficients au modèle. Le tableau 9-3 présente les valeurs des coefficients de la paroi artérielle pour les modèles de Grant (2004), Karner et Perktold (2001) et Manseau (2002).

Tableau 9-2 - Coefficients de la solution analytique avec c_L – 1.0

Zone	Solution analytique 1-D	Grant (2004)	Manseau (2002)
Intima	$p_i(r) = a_1(\log(r)) + b_1$	a_1 = -0.624615258322 b_1 = 165.603562427	a_1 = -1.5849 b_1 = 1.6184 x 10^{-2}
	$c_i(r) = \beta_1 r^{\varepsilon} + \beta_2$	β_1 = -0.323027965405 β_2 = 0.400109266825 ε = 0.0969	β_1 = -0.4030 β_2 = 0.5663 ε = 0.1130
Media	$p_m(r) = a_2(\log(r)) + b_2$	a_2 = -1815.14090151 b_2 = -1086.47897525	a_2 = -17806 b_2 = -10658
	$c_m(r) = \left(\frac{K}{r}\right)^{\alpha} \left\{\gamma_1 I_\nu\left(\frac{r}{K}\right) + \gamma_2 K_\nu\left(\frac{r}{K}\right)\right\}$	γ_1 = 4.0167790 X 10^{-8} γ_2 = 927.702671311 K = 0.0439 $\alpha = \nu$ = -0.4477	γ_1 = 4.8680 x 10^{-8} γ_2 = 1.2133 x 10^{3} K = 0.043837 $\alpha = \nu$ = -0.6321

Tableau 9-3 - Coefficients de la paroi artérielle

Zone	Coefficients	Grant (2004)	Karner et Perktold (2001)	Manseau (2002)
Endothélium	L_p	3.0115 X 10^{-12} m/Pa.s	3.00 X 10^{-12} m/Pa.s	3.63 X 10^{-12} m/Pa.s
	P	5.5455 X 10^{-10} m/s	1.32 X 10^{-9} m/s	5.49 X 10^{-10} m/s
	σ_d	0.7433	0.75	0.75
	σ_f	0.8084	0.82	0.82
Intima	K_p	1.5802 X 10^{-16} m^2	8.51 X 10^{-17} m^2	8.86 X 10^{-17} m^2
	D_w	4.8256 X 10^{-11} m^2/s	5.99 X 10^{-11} m^2/s	6.00 X 10^{-11} m^2/s
	K	1.0859	---	1.1200
LEI	L_p	3.0511 X 10^{-10} m/Pa.s	3.05 X 10^{-10} m/Pa.s	3.05 X 10^{-10} m/Pa.s
	P	6.3709 X 10^{-9} m/s	6.37 X 10^{-9} m/s	6.38 X 10^{-9} m/s
	σ_d	0.0021	0.00213	0.00213
	σ_f	0.0019	0.00194	0.00194
Média	K_p	5.4370 X 10^{-20} m^2	7.56 X 10^{-20} m^2	5.40 X 10^{-20} m^2
	D_w	1.4847 X 10^{-11} m^2/s	1.48 X 10^{-11} m^2/s	1.95 X 10^{-12} m^2/s
	K	3.0872	---	3.0872
	k	---	2 X 10^{-4}	---

Avant de comparer ces coefficients, il est important de valider le programme qui calcule la solution analytique. Pour ce faire, on se met dans les mêmes conditions que l'étude de Manseau (2002), soit en utilisant les valeurs des coefficients de Karner et Perktold (2000). On vérifie ensuite que l'on obtient les mêmes coefficients de solution analytique (Tableau 9-2) et les mêmes graphiques de concentration et de pression que l'étude de Manseau (2002). Le programme a été vérifié et on obtient bien les mêmes résultats que Manseau (2002). On a exactement les mêmes graphes et les mêmes coefficients de solution analytique. On peut considérer que le programme est valable pour déterminer une solution analytique unidimensionnelle avec des coefficients de paroi artérielle différents mais en ayant les mêmes conditions limites. Ainsi, on peut comparer les différents modèles précédents pour un gradient de pression de 50 mmHg.

Comme le tableau 9-3 l'indique, les valeurs des coefficients de l'endothélium et de la LEI des modèles de Manseau (2002) et Grant (2004) sont similaires. Pourtant au niveau de l'endothélium, un nouveau modèle a été proposé pour calculer ces coefficients. Contrairement à Manseau (2002) qui a fait l'hypothèse que la totalité de l'eau passe par les pores des jonctions normales, Grant (2004) a développé un modèle plus complet et plus complexe qui considère l'effet des jonctions normales et de fuites. Puisque les valeurs des coefficients sont similaires et que la faible différence qui existe ne modifie pas la solution analytique, on peut déduire que l'effet des jonctions de fuite est négligeable. De plus, la valeur de la perméabilité donnée par Karner et Perktold (2001) est incompréhensible puisque ceux-ci utilisent les mêmes équations que Grant (2004). Manseau (2002) obtient malgré des équations différentes une valeur semblable à Grant (2004). Le développement d'un modèle plus complet a permis de voir que l'hypothèse émise par Manseau (2002) était valable. De plus, ce modèle a permis de comprendre davantage la structure physiologique de l'endothélium. D'ailleurs, des articles plus récents mentionnent la présence d'une couche de glycocalyx qui serait non négligeable. Le modèle actuel pourrait donc être encore modifié afin d'être plus complet.

Tout comme l'endothélium, les valeurs des coefficients de la LEI sont identiques. Il est normal de trouver des valeurs similaires puisque pour ces calculs, les mêmes équations et paramètres physiologiques ont été utilisées et ce pour Karner et Perktold (2001) et Manseau (2002). Il existe également des différences entre les coefficients de l'intima et de la média de Manseau (2002) et Grant (2004). Au niveau de l'intima, Manseau (2002) a utilisé les équations données dans Karner et Perktold (2001) c'est pourquoi ils ont sensiblement les mêmes valeurs. Ces équations considèrent un seul type de fibres équivalentes à l'ensemble des fibres de l'intima. Grant (2004) propose plutôt un modèle en série qui tient compte séparément des différents types de fibres (protéoglycans et fibres de collagènes) pour la perméabilité de Darcy. De plus, contrairement à Manseau (2002), les équations utilisées pour le calcul de la perméabilité de Darcy et du coefficient de diffusion tiennent compte de l'orientation des fibres par la constante de Kozeny et par le choix de l'équation pour le coefficient de diffusion. Le coefficient de retard est calculé avec les mêmes équations mais Manseau (2002) utilise la valeur de rayon de fibres de Karner et Perktold (2001) tandis que Grant (2004) l'a déterminé à partir de la perméabilité de Darcy (Chapitre 5). Au niveau de la média, Manseau (2002) a fait une erreur dans le calcul de la valeur du coefficient de diffusion. En effet, cette couche est modélisée avec les mêmes équations alors on devrait trouver les mêmes valeurs de coefficient. De la même manière, la valeur de la perméabilité de Darcy de Karner et Perktold (2001) devrait être la même que Grant (2004) puisqu'ils utilisent les mêmes paramètres et équations. D'ailleurs Manseau (2002) trouve la même valeur que Grant (2004) alors notre valeur serait bonne.

On peut maintenant analyser l'influence des différences des coefficients sur les concentrations et les pressions de la solution en considérant un gradient de pression de 50 mmHg. Les figures suivantes présentent les variations de pression et de concentration aux interfaces de l'endothélium, IEL et de la LEE pour le modèle de Grant (2004). L'échelle des graphes est ici représentée de façon adimensionnelle c'est-à-dire pour une concentration de 1 dans la lumière et pour un gradient de pression adimensionnelle de 212.2.

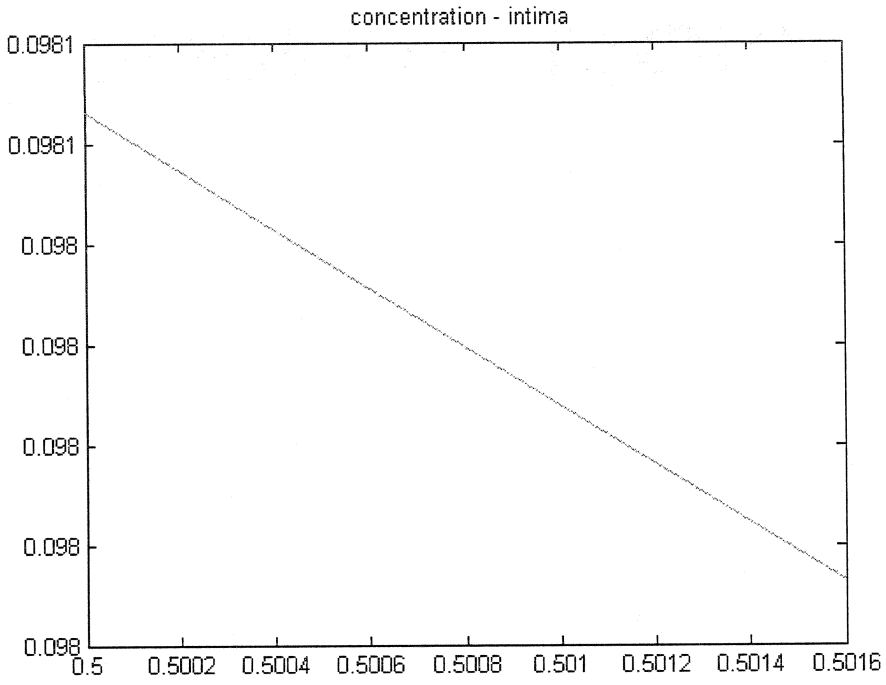


Figure 9.1 - Concentration dans l'intima

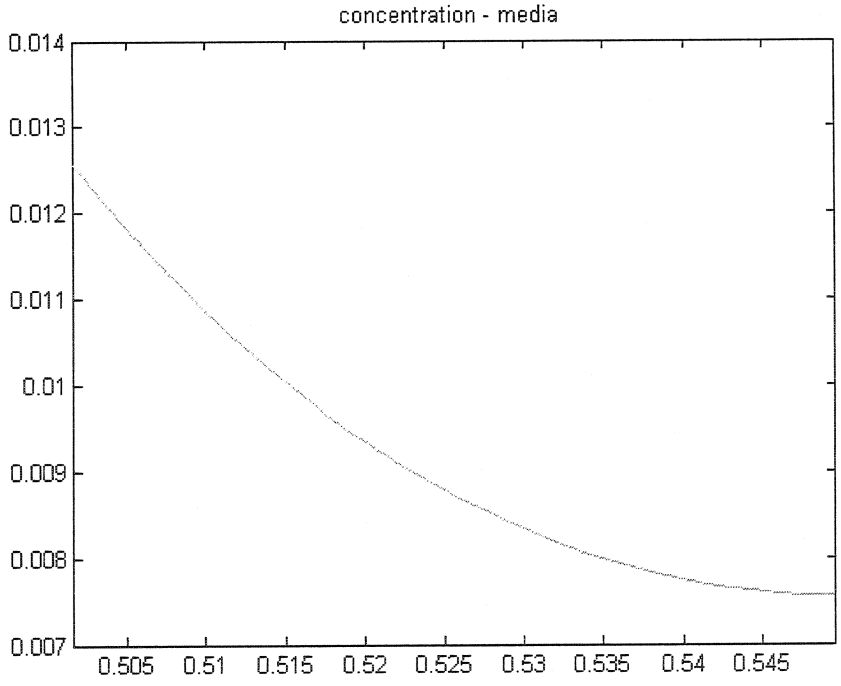


Figure 9.2 - Concentration dans la média

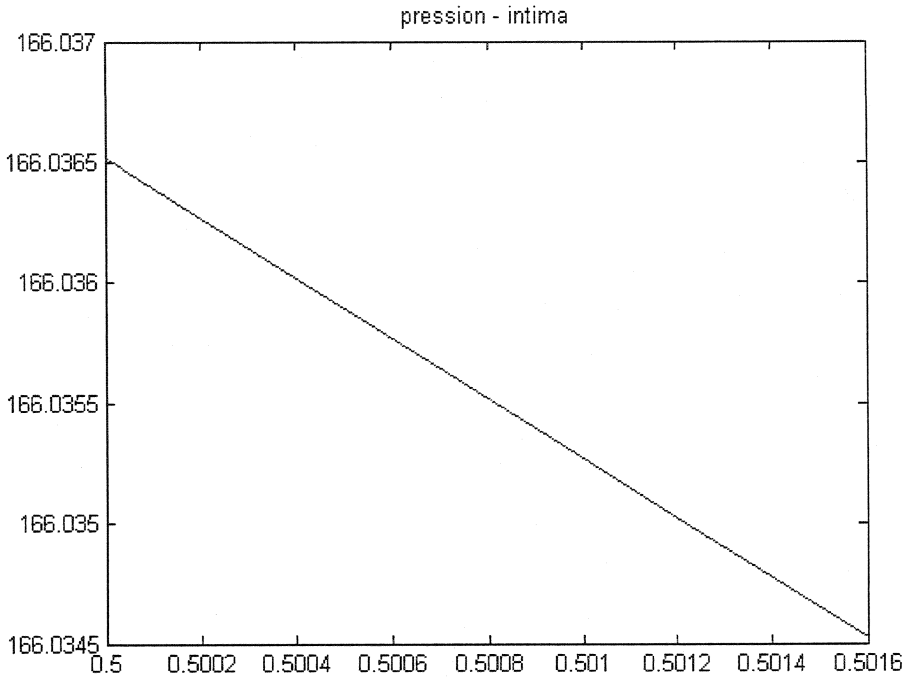


Figure 9.3 - Pression dans l'intima

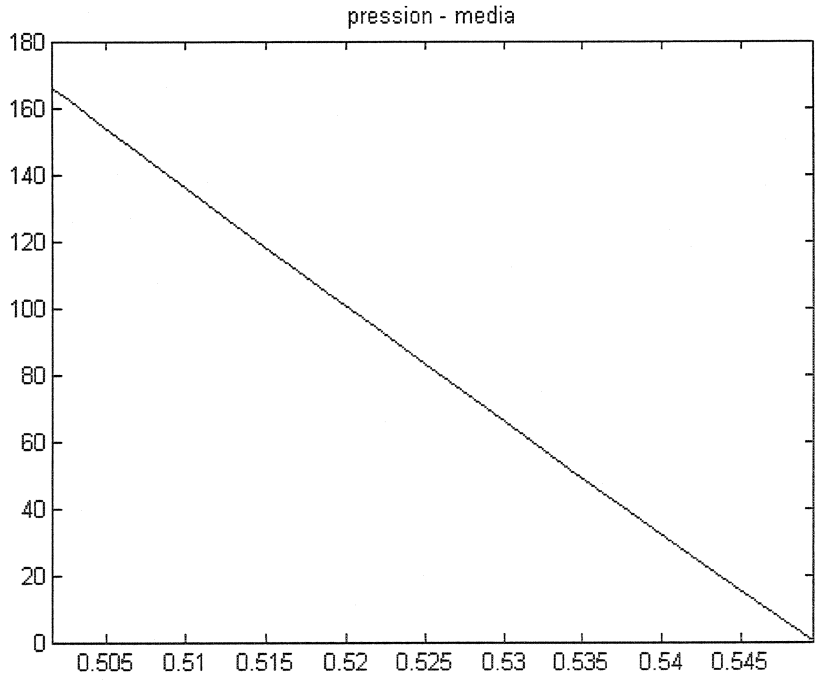


Figure 9.4 - Pression dans la média

Le tableau 9-4 présente les valeurs des concentrations de Karner et Perktold (2000) de Manseau (2002) et Grant (2004) pour un gradient de pression de 50 mmHg. On note que Manseau (2002) a déterminé une solution analytique en utilisant les valeurs des coefficients de Karner et Perktold (2000) afin de pouvoir se comparer aux résultats de la solution de Karner et Perktold (2000). Grant (2004) a déterminé les concentrations et pressions de la solution de Manseau (2002) en utilisant les valeurs des coefficients de celle-ci et en corrigeant son erreur de calcul au niveau la valeur du coefficient de diffusion de la média. Les valeurs de la lumière et de l'intima sont des valeurs moyennes tandis que la valeur de la média représente les valeurs à la LEI et la LEE.

Tableau 9-4 - Comparaisons des valeurs de concentration

Couches	**Karner et Perktold (2000)**	**Manseau (2002) Étude avec valeurs les coefficients de Karner et Perktold (2000)**	**Grant (2004) Étude avec les valeurs des coefficients de Manseau (2002)**	**Grant (2004) Étude avec ses propres valeurs**
Lumière	1.0	1.0	1.0	1.0
Intima	0.325	0.1934	0.0962	0.09805
Média	0.02-0.01	0.02512-0.01517	0.0125-0075	0.01252-0.00752

Le transport dans la lumière est dominé par la convection et le profil de concentration est plat le long de l'axe radial avec une valeur légèrement inférieure à 1. Le profil de concentration au niveau de l'intima est également plat. L'intima n'est donc pas une couche qui offre une barrière significative au passage de l'albumine. On retrouve au niveau de la littérature que Penn et al. (1994) obtiennent également un profil de concentration plat dans l'intima. Dans les études de Grant (2004), la chute de concentration dans la média est deux fois plus petite que la valeur de la valeur de Karner

et Perktold (2000). De plus, les valeurs des concentrations à la LEI et la LEE ne sont pas comparables à celles de Karner et Perktold (2000). Finalement, la valeur de la concentration dans l'intima diffère de celle de Karner et Perktold (2002). En comparant les études de Grant (2004), on obtient des concentrations similaires. On remarque que les différences dans les valeurs des coefficients ne changent pas vraiment les résultats des concentrations. Manseau (2002) obtient une valeur de concentration dans la média similaire à Karner et Perktold (2000) tandis que sa valeur de concentration de l'intima diverge de celle de Karner et Perktold (2000).

Puisque les études de Grant (2004) se comparent bien, on peut s'attarder à comprendre davantage les différences avec Karner et Perktold (2000). Par exemple, les différences sont au niveau de la perméabilité de l'endothélium, le coefficient de l'intima et des perméabilités de Darcy de l'intima et de la média. En fixant nos valeurs de coefficients et en changeant une valeur à la fois pour leur valeur, on peut voir la sensibilité de chacun des coefficients sur la solution.

En remplaçant la valeur de la perméabilité de l'endothélium dans nos valeurs, on trouve que les concentrations de l'intima et la média augmentent et on obtient les valeurs de Manseau (2002) pour les coefficients de Karner et Perktold (2000). On n'obtient par contre pas la valeur de Karner et Perktold (2000) (figures 9.5 et 9.6) .

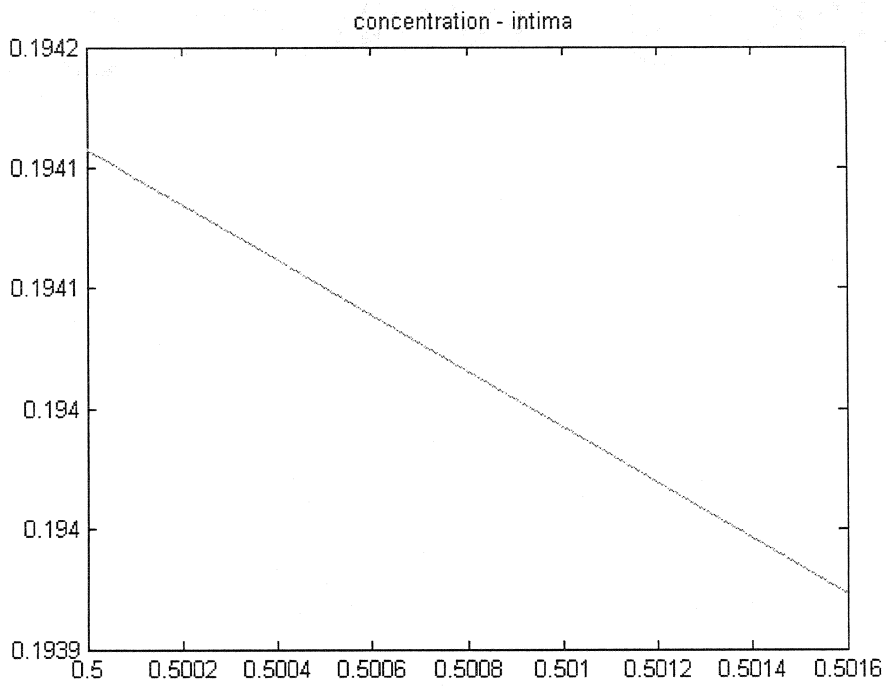


Figure 9.5 : Concentration de l'intima pour $P = 1.32 \text{ X } 10^{-9}$ m/s dans l'endothélium

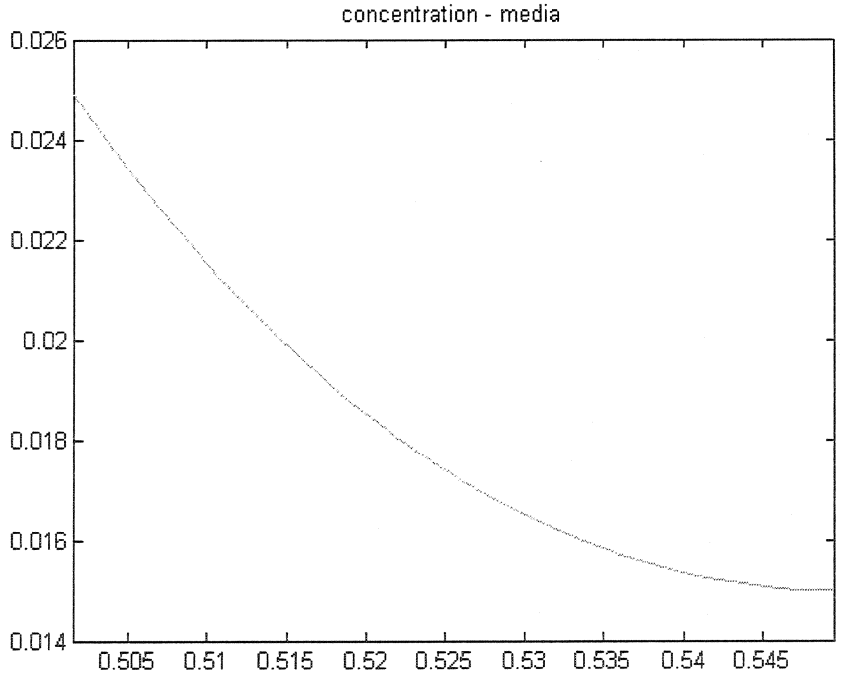


Figure 9.6 : Concentration de la média pour $P = 1.32 \text{ X } 10^{-9}$ m/s dans l'endothélium

Le changement des perméabilités de Darcy de l'intima et de la média et du coefficient de diffusion de l'intima ne modifie sensiblement pas les concentrations des couches (figure 9.7 à 9.12). On note par contre que dans l'étude de Manseau (2002) celle-ci avait un coefficient dans la média très faible par rapport à Karner et Perktold (2000). Celle-ci avait démontré l'influence qu'avait ce coefficient sur la solution et elle était arrivée à la conclusion qu'il avait une grande importance. Dans notre étude la différence entre les coefficients de diffusion dans l'intima de Karner et Perktold (2000) et Grant (2004) n'est pas assez grande pour arriver à la même conclusion.

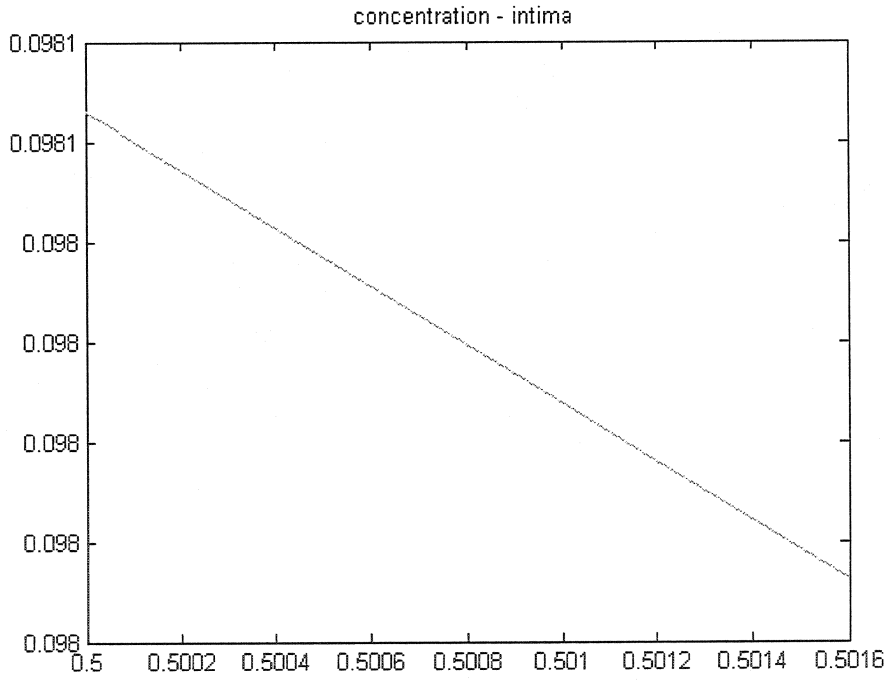


Figure 9.7 : Concentration de l'intima pour $K_p = 8.51 \text{ X } 10^{-17}$ m^2 dans l'intima

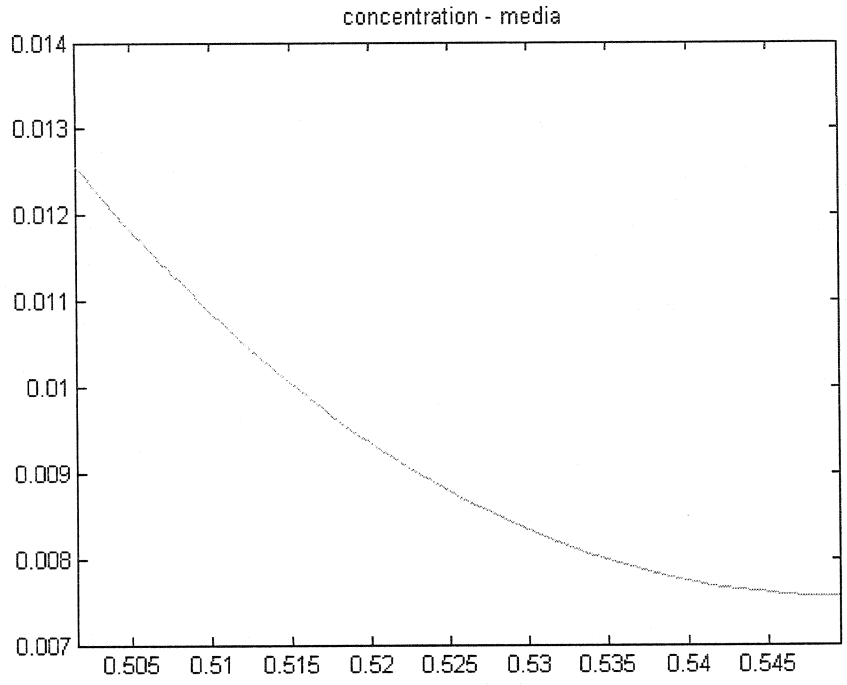


Figure 9.8 : Concentration de la média pour $K_p = 8.51 \text{ X } 10^{-17}$ m^2 dans l'intima

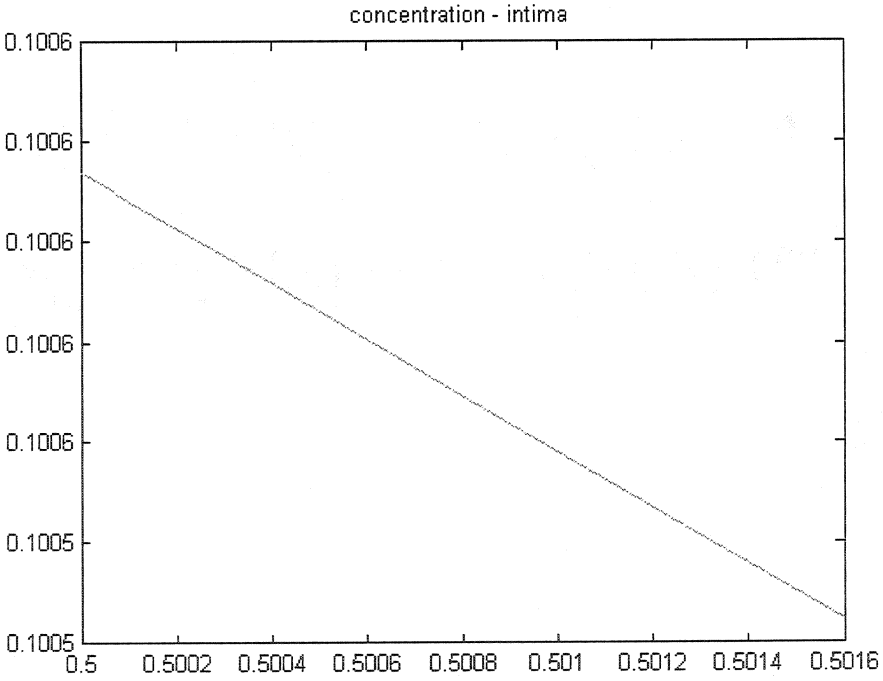


Figure 9.9 : Concentration de l'intima pour $K_p = 7.56 \text{ X } 10^{-20}$ m^2 dans la média

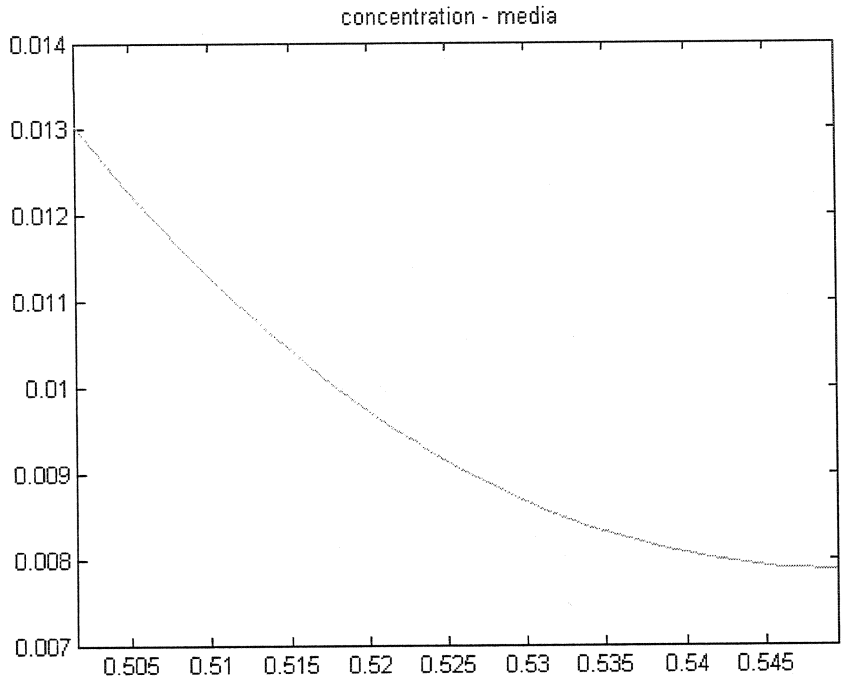


Figure 9.10 : Concentration de l'intima pour $K_p = 7.56 \text{ X } 10^{-20}$ m^2 dans la média

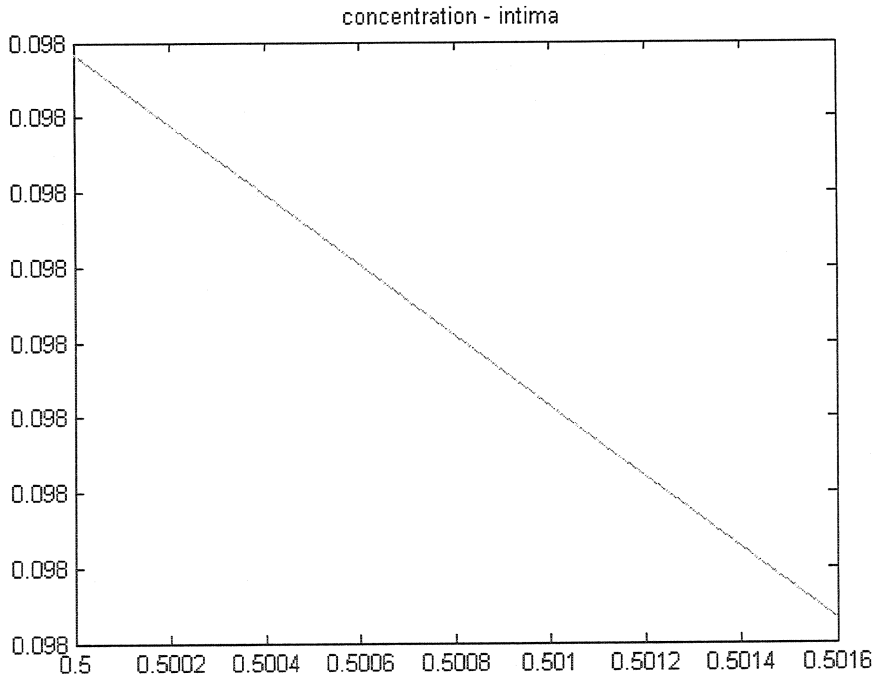


Figure 9.11 : Concentration de l'intima pour $D_w = 5.99 \text{ X } 10^{-11}$ m^2/s dans l'intima

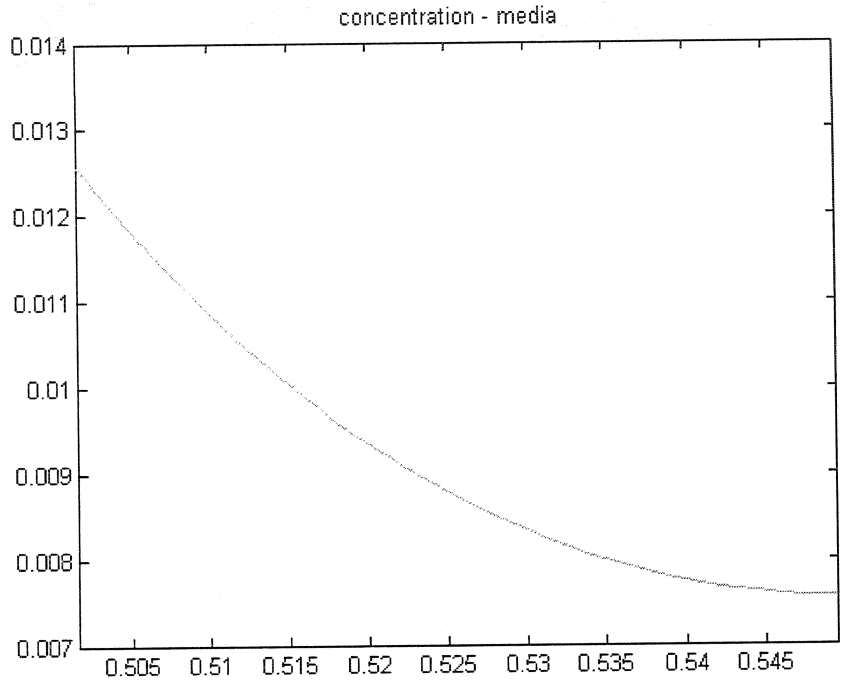


Figure 9.12 : Concentration de la média pour $D_w = 5.99 \text{ X } 10^{-11}$ m^2/s dans l'intima

La pression artérielle moyenne est de 90 mmHg et la pression statique est estimée à 40 mmHg à l'interface de l'adventice et de la média. On a donc une chute de pression de 50 mmHg. La chute de pression est petite à travers l'intima mais dans la média la variation de la pression est considérable. Karner et Perktold (2000) mentionnent une chute de pression de 44 mmHg à travers la média. Cette valeur représente 88% de la chute de pression totale. Dans la présente étude, la variation de la pression dans la média est de 38 mmHg ce qui correspond à 76% de la chute de pression totale. Dans l'endothélium, la chute de pression est de 10.8 mmHg (21.7%). La chute de pression dans l'intima et la LEI est négligeable. On note qu'on n'a pas les mêmes valeurs de pression que Manseau (2002) mais qu'on obtient sensiblement les mêmes gradients de pression dans chaque couche de la paroi artérielle.

Selon Karner et Perktold (2000), la vitesse de filtration atteint un maximum dans l'intima et sa valeur est de 6.7 x 10^{-9} m/s. Au niveau de la présente étude, on trouve des valeurs approximatives des vitesses de filtration dans l'intima et de la média de 1.377 X 10^{-9} m/s et 1.31 X 10^{-9} m/s respectivement. Le tableau 9-4 suivant présente les valeurs des vitesses de filtration dans l'intima et la variation de pression dans la média selon Karner et Perktold (200) et la présente étude. Les différences de vitesse de filtration entre Manseau (2002) et Grant (2004) sont dues à l'utilisation d'une valeur de perméabilité de Darcy différente. En effet, Manseau (2002) a utilisé les valeurs de perméabilité de Darcy de Karner et Perktold (2000) afin de comparer ses résultats à ceux-ci. Pourtant les résultats de Manseau (2002) se comparent davantage à ceux de Grant (2004).

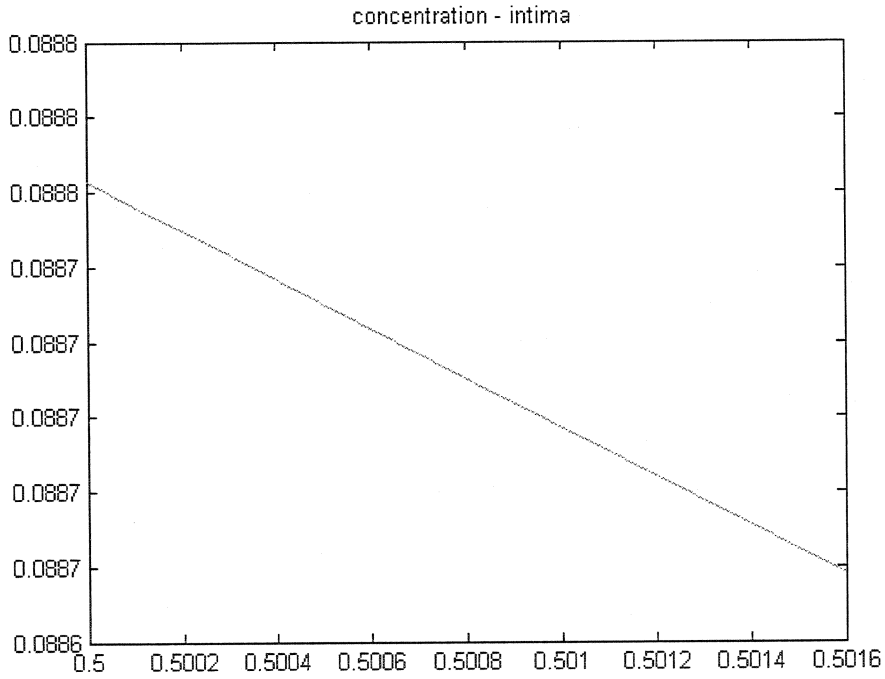
Tableau 9-5- Comparaisons des valeurs de pression et de filtration avec celles de Karner et Perktold (2000)

Layers	**Karner et Perktold study (2000)**	**Manseau (2002)**	**Grant (2004)**
Vitesse de filtration dans l'intima	6.7 x 10^{-9} m/s	1.95 X 10^{-9} m/s	1.377 X 10^{-9} m/s
Media	44 mmHg (88%)	38 mmHg	38 mmHg (76%)

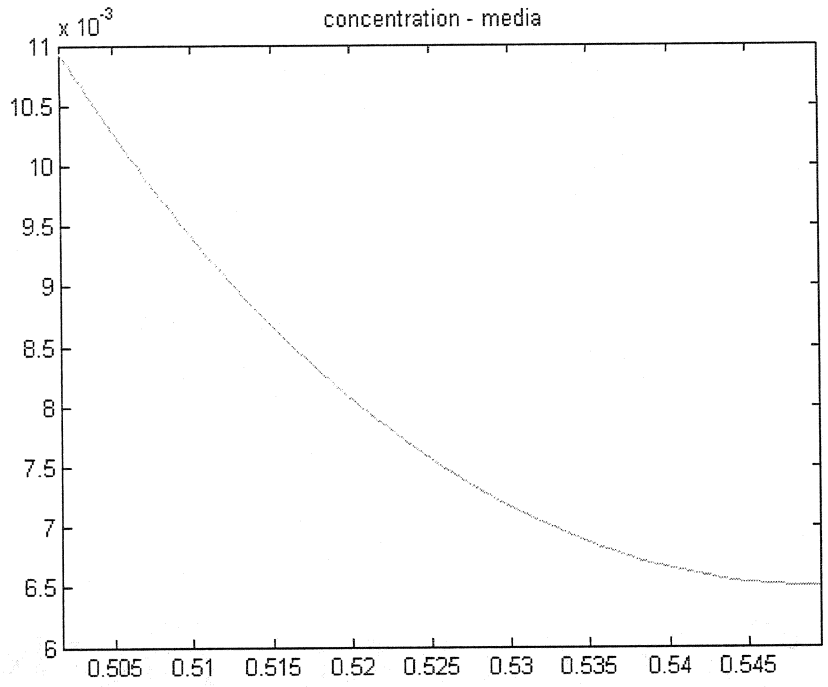
On peut maintenant comparer l'influence d'un changement de gradient de pression transmurale sur la solution. Karner et Perktold (2000) propose un modèle qui tient compte de l'effet du gradient de pression transmurale maintenu à travers la paroi artérielle. Selon Huang et Tarbell (1997), le transport de masse dans la paroi artérielle est dominé par la convection contrairement à Penn et al. (1994) qui négligent la convection dans leur modèle numérique du transport du HRP dans la paroi d'une aorte thoracique de rat abdominale. Dans l'étude de Manseau (2002) et Grant (2004), on calcule des nombre de Peclet locaux moyens dans l'intima et la média. On trouve des valeurs très faibles

soit : 7.13 X 10^{-5} pour l'intima et 6.63 X 10^{-3} pour la média. Puisque ces valeurs sont inférieures à 1, on conclut que le flux est dominé par un flux diffusif.

De façon similaire à Manseau (2002), on peut négliger le gradient de pression transmurale (0 mmHg). On obtient que la filtration induite par la différence de pression osmotique se produit en sens contraire de la diffusion. Tout comme Manseau (2002), on remarque que la présence du flux osmotique s'opposant à la diffusion réduit les concentrations dans l'intima et la média (figure 9.13).



(a) Concentration dans l'intima

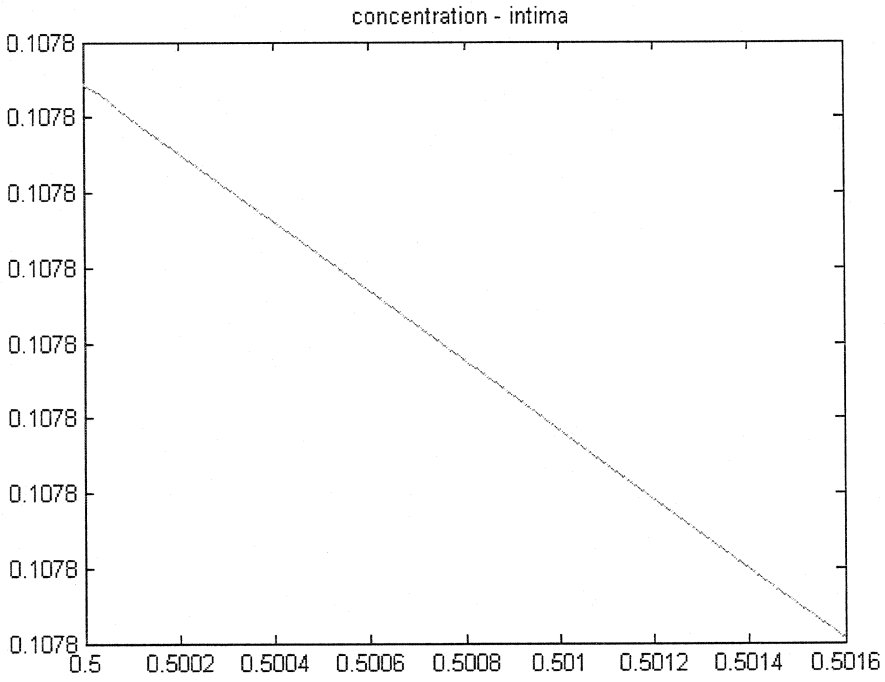


(b) Concentration dans la média

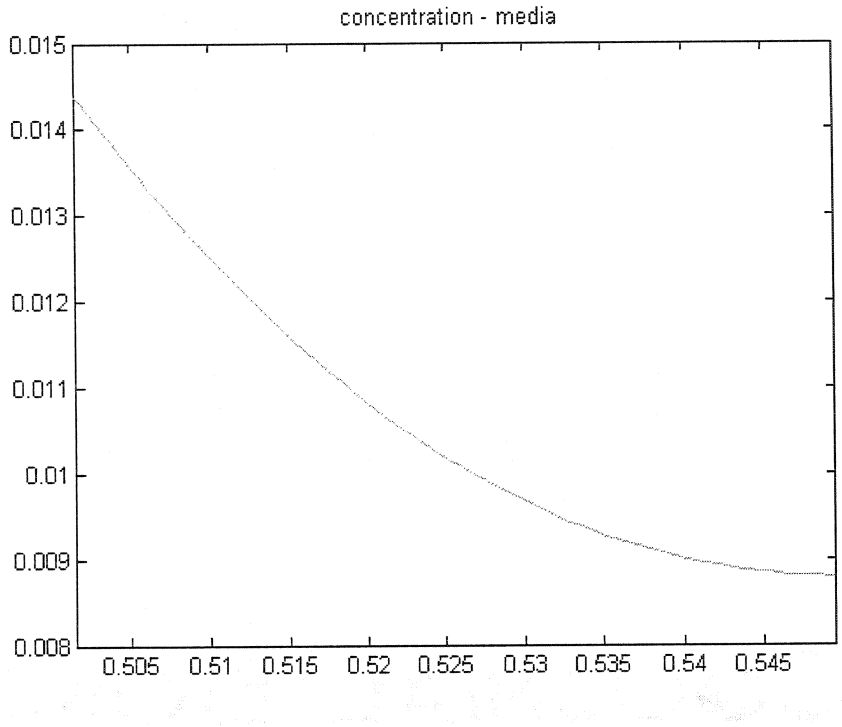
Figure 9.13 : Influence du gradient de pression transmurale sur la concentration de l'albumine

Karner et Perktold (2000) ont également fait une étude en changeant la valeur de la pression artérielle dans la lumière pour une valeur de 150 mmHg. Ceux-ci obtiennent que la concentration dans l'intima diminue de 6% et que la concentration dans la média augmente de 25%. Ils expliquent la diminution de concentration dans l'intima par le fait que le flux de convection dans la LEI domine le flux de convection dans l'endothélium. Dans l'étude de Grant (2004), on obtient plutôt que la concentration dans l'intima augmente (figure 9.14). Si on calcule des flux convectifs locaux et diffusifs locaux moyens (Tableau 9-6) , on remarque dans l'intima et la média pour une pression artérielle de 90 mmHg et 150 mmHg une augmentation du flux convectif à 150 mmHg. On trouve un flux convectif plus élevé car on a un gradient de pression plus élevé et donc une vitesse de filtration plus grande ce qui se traduit par une augmentation du flux convectif.

Par contre, on a une diminution du flux diffusif qui s'explique par l'augmentation de la vitesse de filtration qui augmente le nombre de Peclet.



(a) Concentration dans l'intima



(b) Concentration dans la média

Figure 9.14 : Influence du gradient de pression transmurale sur la concentration de l'albumine (150 mmHg)

Tableau 9-6 – Flux convectif et diffusif

	90 mmHg		150 mmHg	
	Intima	Média	Intima	Média
Flux diffusif moyen	7.4997×10^{4}	1.506×10^{3}	2.456×10^{4}	6.98×10^{2}
Flux convectif moyen	8.39×10^{-11}	2.16×10^{-11}	2.22×10^{-10}	5.42×10^{-11}

CONCLUSION

En considérant la paroi comme un milieu poreux décrit par la loi de Darcy, un modèle a été développé pour les 4 premières couches de l'artère (l'endothélium, la LEI, l'intima et la média) qui couple les processus de transport de masse dans l'ensemble de ces couches. Ce travail présente également une méthode pour le calcul des différents coefficients apparaissant dans les équations du modèle et que l'on applique au calcul de la distribution de l'albumine dans la paroi saine d'une aorte de lapin. Spécifiquement, les coefficients de l'intima et de la média ont été calculés selon les travaux de Weinbaum et Tarbell tandis que les coefficients de l'endothélium et de la LEI ont été obtenus à partir des travaux de Weinbaum et Curry sur les membranes.

Le travail comporte aussi un chapitre présentant la solution analytique de la variation de l'albumine dans la paroi pour comparer nos prédictions à celles de l'étude de Karner et Perktold (2000) et Manseau (2002). On a remarqué les différences entre les équations des modèles et on est venu fixer ces coefficients afin de voir lesquelles influençaient la solution. Comme le flux est davantage diffusif que convectif on a conclut qu'il est normal que la perméabilité de l'endothélium agisse grandement sur la solution. On note également selon Manseau (2002) que les coefficients de diffusion et les coefficients de réflexion ont une grande importance à la solution. On a également étudié l'influence d'une augmentation de la pression sur la concentration. On a vu que puisque la vitesse de filtration augmente lorsqu'on a une augmentation de la pression qu'on a un plus grand flux convectif et une plus grande concentration dans l'intima et la média.

Pendant la réalisation du travail on a noté le peu de données physiologiques et l'absence de théories cohérentes pour définir les milieux poreux de l'artère. Notre revue de la littérature a montré qu'en remontant à la source des données physiologiques que certaines

d'entre elles ne correspondaient pas au lapin mais plutôt au rat ou à la grenouille. De plus certaines données ne permettaient pas d'identifier l'âge et le type de lapin utilisé.

Une lecture attentive de la littérature a montré que lorsque la filiation des références était remontée à la source, celles-ci n'appuyaient pas les conclusions des auteurs. De plus plusieurs erreurs ont été relevées dans les calculs des coefficients cités dans les articles fondamentaux. À titre d'exemple, aucune référence n'a été relevée pour expliquer l'origine du coefficient de retard de l'équation de transport dans le milieu poreux. Également, aucune justification n'a été trouvée pour justifier physiologiquement le terme de dégradation de l'albumine au niveau des cellules musculaires lisses. Ainsi, l'ensemble de ces facteurs a rendu laborieuse la comparaison entre nos développements et les résultats publiés.

Certaines améliorations à notre démarche sont possibles. À la lumière de résultats récents obtenus par le Dr Paul Farand du CHUS la présence du glycocalyx à la surface des cellules endothéliales devrait être modélisée pour prédire les coefficients de filtration des équations du modèle. Il s'avère que la principale lacune provient des différentes sources dans le temps provenant de différentes équipes pour établir les valeurs physiologiques à la base des calculs des coefficients. Un manque de cohérence dans l'objectif est notable et il serait opportun qu'un protocole expérimental dédié à la caractérisation de la paroi de l'aorte de lapin dans des conditions strictes de similitudes soit élaboré. De plus, notons qu'il serait important de compléter le modèle en y ajoutant les dernières couches de la paroi artérielle : La Limite élastique externe et l'adventice.

Rappelons que le but ultime est d'appliquer le modèle à la prédiction du transport de macromolécules pour en inférer les effets thérapeutiques de la dose reçue. Une application concerne évidemment l'optimisation des *stents* médicamentés utilisés pour la prévention de la resténose post-angioplastie.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON, J.L. (1981). «Configuration effect on the reflection coefficient for rigid solutes in capillary pore». *J. Theor. Biol.* 90. 405-426.

ANDERSON, J.L. (1982). «Solute concentration effects on membrane transport coefficients». *Proc. NY. Acad. Sci.* 404. 52-53.

ANDERSON, J.L., QUINN, J.A. (1974). «Restricted transport in small pores». *Biophysical Journal.* 14. 130-150.

ANDERSON, J.L., MALONE, D.M. (1974). «Mechanism of osmotic flow in porous membranes». *Biophysical Journal.* 14. 957-982.

BALWIN, A. L., WILSON, L. M., SIMON, B. R. (1992). «Effect of Pressure on Aortic Hydraulic Conductance». *Arteriosclerosis and Thrombosis.* 12:2. 163-171.

BALWIN, A. L., WILSON, L. M. (1993). «Endothelium increases medial hydraulic conductance of aorta, possibly by release of EDRF». *Am. J. Physiol.* 264:(Heart Circ. Physiol. 33). H26-H32.

BATCHELOR, G.K. (1974). «Transport properties of two-phase materials with random structure». *Annual Review of fluid mechanics.* 6. 227-255.

BECK, R.E., SCHULTZ, J.S. (1972). «Hindrance of solute diffusion within membranes as mesured with microporous membranes of known pore geometry». *Biochimica et Biophysica acta.* 255. 273-303.

BERRY, J.L., MOORE JR, J.E., NEWMAN, V.S., ROUTH, W.D. (1997). «In vitro flow visualization in stented arterial segments». *Journal of Vascular Investigation.* 3:2. 63-68.

BOHLIN, T. (1960) «On the drag on a rigid sphere moving in a viscous liquid inside a cylindrical tube». Stockholm, Sweden : *Transactions of the royal institute of technology.* 69p. report no. 155.

BRATZLER, R. L., CHILSOM, C. K., COLTON, K. A., SMITH, D. B. (1977). «The distribution of labeled albumin across the rabbit thoracic aorta in vivo». *Circulation research.* 40:2. 182-190.

BRATZLER, R. L., COLTON, K. A., SMITH, D. B. (1977). «Endothelium and permeability». New-York : Plenum. P.943-951. Chap. 16.

BUCKWALTER, Joseph A., ROSENBERG, Lawrence C. (1982) «Electron microscopic studies of cartilage proteoglycans». *The Journal of Biological Chemistery.* 257: 16. 9830-9839.

BUNDGAARD, M. (1984). «The Three-Dimensional Organization of Tight Junctions in a Capillary Endothelium Revealed by Serail-Section Electron Microscopy». *Journal of Ultrastructure Research.* 88. 1-17.

BUNDGAARD, M., FROKJAER-JENSEN, J., CRONE, C. (1979). «Determination of the interendothelial cleft length (abstract)». *Acta Physiol. Scand.* 105. 3A-4A.

BUNDGAARD, M., FROKJAER-JENSEN, J. (1982). «Functional Aspects of the Ultrastructure of Terminal Blood Vessels: A Quantitative Study on Consecutive Segments of the Frog Mesenteric Microvasculature». *Microvascular Research.* 23. 1-30.

CARO, C.G., NEREM, R.M. (1973). « Transport of C-4-Cholesterol between Serum and Wall in the Perfused Dog Common Carotid Artery». *Circulation Research.* XXXII. 187-205.

CHEN, Y.-L., JAN, K.-M., LIN, H.-S., CHIEN, S. (1995). «Ultrastructural studies on macromolecular permeability in relation to endothelial cell turnover». *Atherosclerosis.* 118. 89-104.

CHEN, Y.-L., JAN, K.-M., LIN, H.-S., CHIEN, S. (1997). «Relationship between cell turnover and permeability to horseradish peroxidase». *Atherosclerosis.* 133. 7-14.

CHIEN, S. (2003). «Molecular and mechanical bases of focal lipid accumulation in arterial wall». *Progress in Biophysics & Molecular Biology.* 83. 131-151.

CLARK, J.M., GLAGOV, S. (1985). «Transmural Organization of the Arterial Media». *Arterosclerosis.* 5:1. 19-33.

CLOUGH, G., MICHEL, C.C. (1988). «Quantitative comparaisons of hydraulic permeability and endothelial cleft dimensions in single frog capillaries». *Journal of Physiology.* 405. 563-576.

CRONE, C., FROKJAER-JENSEN, J., FRIEDMAN, J.J., CHRISTENSEN, O. (1978). «The Permeability of Single Capillaries to Potassium Ions». *The Journal of General Physiolog* . 71. 195-220.

CRONE, C., LEWITT, D.G. (1984). «Capillary permeability to small solute». *Handbook of Physiology, Microcirculation. The Cardiovascular System, Section 2.* American Physiology Society, Bethesda, MD. 4. Pt.1, P. 411-466. Chap. 10.

CURRY, F.E. (1974). «A Hydrodynamic Description of the Osmotic Reflection Coefficient with Application to the Pore Theory of Transcapillary Exchange». *Microvascular Research.* 8. 236-252.

CURRY, F.E. (1980). «A Fiber Matrix Model of Capillary Permeability». *Microvascular Research.* 20, 96-99.

CURRY, F.E., (1984). «Mechanism and thermodynamics of transcapillary exchange». *Handbook of Physiology, Microcirculation , The Cardiovascular System, Section 2*, Vol. 4, Pt.1, American Physiology Society, Bethesda, MD, P.309-374, Chap. 8.

CURRY, F. E. (1986). «Determinants of capillary permeability: A review of mechanisms based on single capillary studies in the frog». *Circulation Research.* 59. 367-380.

DELFOUR, M. C., GARON, A., LONGO, V. (2004). «Modeling and design of coated stents to optimize the effect of the dose». *SIAM Journal on Applied Mathematics (SIAP).* Accepted to publish.

DEMAIO, M. M., CHANG, Y. S., GARDNER, T. W., TARBELL, J. M., ANTONETTI, D, A. (2001). «Shear stress regulates occludin content and phosphorylation». *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 281. H105-H113.

DRAKE, R.E., DHOTHER, S., TEAGUE, R.A., GABEL, J.C. (1997). «Protein osmotic pressure gradients and microvascular reflection coefficients». *Am. J. Physiol.* 273:(Heart Circ. Physiol. 42). H997-H1002.

ETHIER, C. R., (1983). *Hydrodynamics of flow through gels with applications to the eye.* 179p. Master of Science in mechanical engineering, Massachusetts Institute of technologiy.

ETHIER, C. R. (1991). «Flow Through Mixed Fibrous Porous Materials». *AIChE Journal.* 37:8. 1227-1236

ETHIER, C. R. (2002). «Computational Modeling of Mass Transfer and Links to atherosclerosis». *Annals of Biomedical Engineering.* 30. 461-471

FABER, L.L., PORRET, C.-A., MEISTER, J.-J., STERGIOPULOS, N. (2001). «In vitro diameter response of rat femoral artery to flow in the presence and absence of endothelium». *Journal of Biomechanics.* 34. 1023-1030.

FAXEN, H. (1922). «Der Widerstand gegen Bewegung einer starren Kugel in einer zahen Flussigkeit, die zwischen zwei paralellen ebenen Wanden eingeschlossen ist». *Ann. Phys. Leipzig* 68. 89-119.

FAXEN, H. (1959). «About T. Bohlin's Paper: On the Drag on Rigid Spheres, Moving in a Viscous Liquid Inside Cylindrical Tubes». *Kolloid Z.* 167. 146.

FORSTER, B.A., WEINBERG, P.D. (1997). «Changes With Age in the Influence of Endogenous Nitric Oxide on Transport Properties of the Rabbit Aortic Wall Near Branches». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 17:7 1361-1368.

FOURNIER, Ronald L. (1998). *Basic transport phenomena in biomedical engineering.* USA : Taylor & Francis. 312p.

FRANK, Joy S., FOGELMAN, Alan M. (1989). «Ultrastructure of the intima in WHHL and cholesterol-fed rabbit aortas prepared by ultra-rapid freezing and freeze-etching». *Journal of Lipid Research.* 30. 967-978.

FRIEDMAN, M.H., FRY, D.L. (1993). «Arterial permeability dynamics and vascular disease». *Atherosclerosis.* 104. 189-194.

FRY, D.L. (1983). «Effect of pressure and stirring on in vitro aortic transmural 125I-albumin transport». *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.).* 14. H977-H991.

FRY, D.L. (1985). «Mathematical models of arterial transmural transport». *Am. J. Physiol.* 248:(Heart Circ. Physiol. 17). H240-H263.

FRY, D.L. (1987). «Mass Transport, Atherogenesis, and Risk». *Arteriosclerosis.* 7:1. 88-100.

FRY, D.L., VAISHNAV, R.N. (1980). «Mass Transport in the arterial wall». *Basic hemodynamics and its role in disease process.* PATEL, D. J., VAISHNAV, R. N. (Eds). University Park Press. P. 425-485. Chap. 10.

FU, B., CURRY, F.-R.E., ADAMSON, R.H., WEINBAUM, S. (1997). «A Model for Interpreting the Tracer Labeling of Interendothelial Clefts». *Annals of Biomedical Engineering.* 25. 375-397.

FU, B.M., CHEN, W., XUE, Q. (2001). «A model for the charge effect of surface glycocalyx on microvessel solute permeability». *Bioengineering Conference ASME.* 50. 179-180.

GANATOS, P., PFEFFER, R., WEINBAUM, S. (1980). «A strong interaction theory for the creeping motion of a sphere between plane parallel boundaries Part 2. Parallel motion». *J. Fluid Mech.* 99, part 4. 755-783.

GANATOS, P., WEINBAUM, S., FISCHBARG, J., LIEBOVITCH, L. (1981). «A hydrodynamic theory for determining the membrane coefficients for the passge of spherical molecules through an intercellular cleft». *Adv. Bioeng.* 3. 193-196.

GANATOS, P., WEINBAUM, S., PFEFFER, R. (1980). «A strong interaction theory for the creeping motion of a sphere between plane parallel boundaries Part 1. Perpendicular motion». *J. Fluid Mech.* 99, part 4. 739-753.

HABERMAN, W.L., SAYRE, R.M. (1958). «Motion of rigid and fluid spheres in stationary and moving liquids inside cylindrical tubes». Washigton, DC: US Navy Dept. 65p. David Taylor Model Bassin report no. 1143.

HALDENBY, K.A., CHAPPELL, D.C., WINLOVE, P.C., PARKER, K.H., FIRTH, J.A. (1994). «Focal and Regional Variations in the Composition of the Glycocalyx of Large Vessel Endothelium». *J. Vasc. Res.* 31. 2-9.

HAPPEL, J., BRENNER, H. (1973). *Low Reynolds Number Hydrodynamics.* Leyden, Netherlands: Noordhoff.

HAZEL, A.L., PEDLEY, T.J. (2000). «Vascular Endothelial Cells Minimize the Total Force on Their Nuclei». *Biophysical Journal.* 78. 47-54.

HILLSLEY, M. V., TARBELL, J. M. (2002) «Oscillatory shear alters endothelial hydraulic conductivity and nitric oxide levels». *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 293. 1466-1471.

HODGSON, L., TARBELL, J. M. (2002). «Solute Transport to the Endothelial Intercellular Cleft: The Effect of Wall Shear Stress». *Annals of Biomedical Engineering.* 30. 936-945.

HUANG, Y., WEINBAUM, S., RUMSCHITZKI, D., CHIEN, S. (1992). «A Fiber Matrix Model for the Growth of Macromolecular Leakage Spots in the Arterial Intima». *Advances in Biological Heat and Mass Transfert.* HTD 231. 81-92.

HUANG, Y., RUMSCHITZKI, D., CHIEN, S., WEINBAUM, S. (1994). «A Fiber Matrix Model for the Growth of Macromolecular Leakage Spots in the Arterial Intima». *Transactions of the ASME.* 116. 430-444.

HUANG, Y., RUMSCHITZKI, D., CHIEN, S., WEINBAUM, S.(1997). «A fiber matrix model fort he filtration through fenestral pores in a compressible arterial intima». *Am. J. Physiol.* 272:(Heart Circ. Physiol. 41). H2023-H2039.
HUANG, Z.J., TARBELL, J.M. (1997). «Numerical simulation of mass transfer in porous media of blood vessel walls». *Am. J. Physiol.* 273:(Heart Circ. Physiol. 42). H464-H477.

HUXLEY, V.H., CURRY, F.E. (1985). «Albumin modulation of capillary permeability: test of an adsorption mechanism». *Am. J. Physiol.* 248:(Heart Circ. Physiol. 17). H264-H273.

HWANG, C.-W. EDELMAN, E.R. (2002). «Arterial Ultrastructure Influences Transport of Locally Delivered Drugs». *Circulation research.* 90. 826-832.

HWANG, C.-W., WU, D., EDELMAN, E.R. (2001). «Physiological transport Forces Govern Drug Distribution for Stent-Based Delivery». *Circulation.* 104. 600-605.

JIN, S., OSHINSKI, J., GIDDENS, D.P. (2003). «Effects of Wall Motion and Compliance on Flow Patterns in the Ascending Aorta». *Journal of Biomechanical Engineering.* 125. 347-354

KAJIMURA, M., O'DONNELL, M.E., CURRY, F.E. (1997). «Effect of cell shrinkage on permeability of cultured bovine aortic endothelia and frog mesenteric capillaries». *Journal of Physiology.* 503:2. 413-425.

KALUSHAR, A. G., GHOSH, S. (1978). «Transport through rabbit thoracic aorta, Part I. Hydraulic permeability». *Artery.* 4. 416-425.

KARGOL, M. , KARGOL, A. (2003). « Mechanistic equations for membrane substance transport and their identity with Kedem-Katchalsky equations». *Biophysical Chemistry.* 103. 117-127.

KARNER, G., PERKTOLD, K. (2000). «Effect of endothelial injury and increased blood pressure on albumin accumulation in the arterial wall: a numerical study». *Journal of Biomechanics.* 33. 709-715.

KARNER, G., PERKTOLD, K., ZEHENTNER, H.P. (2001). «Computational Modeling of Macromolecule Transport in the Arterial Wall». *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 4. 491-504.

KIM, W.-S., TARBELL John M. (1994). «Macromolecular transport through the deformable porous media of an artery wall». *Journal of Biomechanical Engineering.* 116. 156-163.

KIM, W.-S., TARBELL, J. M. (1996). «Prediction of macromolecular transport through the deformable porous media of an artery wall by pore theory». *Korean J. of Chem. Eng.* 13:5. 457-465.

KOPLIK, J., LEVINE, H. (1983). «Viscosity renormalization in the Brinkman equation». *Phys. Fluids.* 26. 2864-2870.

KWON, H.m., SANGIOGI, G., SPAGNOLI, L.G., MIYAUCHI, K., HOLMES JR, D.R., SCHWARTZ Robert S. , LERMAN, A. (1998). «Experimental hypercholesterolemia induces ultrastructural changes in the internal elastic lamina of porcine coronary arteries». *Atherosclerosis.* 139. 283-289.

LARK, M.W., YEO, T.-K., MAR, H., LARA, S., HELLSTROM, I., HELLSTROM, K.-E., WIGHT, T.N. (1988). «Arterial Chondroitin Sulfate Proteoglycan: Localization with a Monoclonal Antibody». *The journal of Histochemistry and Cytochemistry.* 36:10. 1211-1221.

LEUPRECHT, A., PERKTOLD, K. (2001a). «Numerical studies of viscoelastic blood flow behaviour in large arteries». *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 3. 737-742.

LEUPRECHT, A., PERKTOLD, K. (2001b). «Computer Simulation of Non-Newtonian Effects on Blood Flow in Large Arteries». *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 4. 149-163.

LEVER, M.J., TEDGUI, A. (1981). «Oedema and lbumin space in the rabbit aorta following intimal damage». *J. Physiol.* 319. 37-38.

LEVER, M.J., TEDGUI, A. (1984). «Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta». *Am. J. Physiol.* 247:(Heart Circ. Physiol. 16). H784-H791.

LEVER, M.J. (1995). « Mass transport through the walls of arteries ans veins». JAFFRINS, M. Y., CARO, C. G. (Eds), New York : Plenum press. P. 177-197. Chap. 10.

LEVER, M.J., COLEMAN, P.J. (1995). «Fractionation of plasma proteins during their passage through blood vessel walls». *Bioengineering Conference.* 29. 133-134.

LEVER, M.J., JAY, M.T. (1990). «Transport of materials through the walls of different blood vessels». *Biomechanical Transport Processes.* MOSORA et al. (Eds). New-York : Plenum Press. P. 7-13

LEVER, M.J., JAY, M.T., COLEMAN, P.J. (1996). « Plasma protein entry and retention in the vascular wall: possible factors in atherogenesis». *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74. 818-823.

LEVICK, J. R. (1987). «Review Article Flow Through interstitium and other fibrous matrices». *Quartely Journal of Experimental Physiology.* 72. 409-438.

LEVY, T. (1981). «Mécanique des fluides: - Loi de Darcy ou loi de Brinkman ? ». *C. R. Acad. Sc.* Serie II. 871-874.

LIN, S.-J., JAN, K.-M., SCHUESSLER, G., WEINBAUM, S., CHIEN, S. (1988). « Enhanced macromolecular permeability of aortic endothelial cells in association with mitosis». *Atherosclerosis.* 73. 223-232.

LIN, S.-J., JAN, K.-M., WEINBAUM, S., CHIEN, S. (1989). « Transendothelial Transport of Low Density Lipoprotein in Association with Cell Mitosis in Rat Aorta». *Arteriosclerosis.* 9. 230-235

LONGEST, P.W., KLEINSTREUER, C., TRUSKEY, G.A., BUCHANAN, J.R. (2003). «Relation Between Near-Wall Residencee Times of Monocytes and Early Lesion Growth in the Rabbit-Aorto-Celiac Junction». *Annals of Biomedical Engineering.* 31. 53-64.

LOVICH, M.A., CREEL Chris, HONG, K., HWANG, C.-W., EDELMAN, E.R. (2001). «Carrier Proteins Determine Local Pharmacokinetics and Arterial Distribution of Paclitaxel». *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 90:9. 1324-1335.

LOVICH, M.A., EDELMAN, E.R. (1995). «Mechanisms of Transmural Heparin Transport in the Rat Abdominal Aorta After Local Vascular Delivery». *Circulation Research.* 77:6. 1143-1150.

MANSEAU, Josée. (2002). *Étude numérique d'un modèle de transport de macromolecules à travers la paroi artérielle.* 130p. Mémoire de maîtrise en génie mécanique, École Polytechnique de Montréal.

MASON, J.C., CURRY, F.E., MICHEL, C.C. (1977). «The Effetcs of Proteins upon the Filtration Coefficient of Indvidually Perfused Frog Mesenteric Capillaries». *Microvascular Research.* 13. 185-202.

MASUDA, H., KAWAMURA, K., NANJO, H., SHO, E., KOMATSU, M., SUGIYAMA, T., SUGITA, A., ASARI, Y., KOBAYASHI, M., EBINA, T., HOSHI, N., SINGH, T.M., XU, C., ZARINS, C.K. (2003). « Ultrastructure of Endothelial Cells Under Flow Alteration». *Microscopy Research and Technique* 60. 2-12.

MEYER, G., MERVAL, R., TEDGUI, A. (1996). « Effects of Pressure-Induced Stretch and Convection on Low-Density Lipoprotein and Albumin Uptake in the Rabbit Aortic Wall». *Circulation Research.* 79. 532-540.

MICHEL, C.C.,CURRY, F.R. (1999). «Microvascular Permeability». *Physiological Review.* 79:3. 703-761.

MORRIS, E.D., SAIDEL, G.M., CHISOLM, G.M. (1991). «Optimal design of experiments to estimate LDL transport parameters in arterial wall». *Am. J. physiol.* 261: (Heart Circ. Physiol. 30). H929-H949.

NIELD, D. A., BEJAN, A., (1992), *Convection in porous media.* New York : Springer-Verlag. 408p.

NIEVELSTEIN, P.F.E.M., FOGELMAN, A.M., MOTTINO, G., FRANK, J.S. (1991). «Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low density lipoprotein». *Arteriosclerosis and trombosis.* 11:6. 1795-1805.

OGSTON, A.G., PRESTON, B.N., WELLS, J.D. (1973). «On the transport of compact particles through solutions of chain-polymers». *Proc. R. Soc. Lond. A..* 333. 297-316.

OGUNRINADE, O., KAMEYA, G.T., TRUSKEY, G.A. (2002). «Effect of fluid Shear Stress on the Permeability of the Arterial Endothelium». *Annals of Biomedical Engineering.* 30. 430-446.

PAINE, P.L., SCHERR, P. (1975). «Drag coefficients for the movement of rigid spheres through liquid-filled cylindrical pores». *Biophysical Journal.* 15. 1087-1091.

PANG, Z. , TARBELL, J.M. (2003). «In vitro Study of Starling's Hypothesis in a Cultured Monolayer of Bovine Aortic Endothelial Cells». *Journal of Vascular Research.* 40. 351-358.

PENN, M. S., SAIDEL, G. M., CHISOLM, G. M. (1994). «Relative Significance of Endothelium and Internal Elastic Lamina in Regulating the Entry of Macromolecules Into Arteries In Vivo». *Circulation Research.* 74. 74-82.

POTTER, Richard F., ROACH, Margot R. (1982). «Are enlarged fenestration in the internal elastic lamina of the rabbit thoracic aorta associated with poststenotic dilatation?». *Canadian Journal and Parmacology.* 61. 101-104.

QUARTERONI, A., TUVERI, M., VENEZIANI, A. (2000). «Computational vascular fluid dynamics: problems, models and methods». *Computing and Visualization in science.* 2. 163-197.

QUARTERONI, A., VENEZIANI, A., ZUNINO, P. (2001). «Mathematical and numerical modeling of solute dynamics in blood flow and arterial walls». *Siam J. Numer. Anal.* 39:5. 1488-1511.

RENKIN, E. M. (1954). «Filtration, Diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes». *J. Gen. Physiol.* 38. 225-248.

RENKIN, E. M., CURRY, F.E. (). «Endothelial Permeability: Pathways and Modulations». *Annals NewYork Academy of Sciences*. 248-259.

RENKIN, E. M., CURRY, F.E. (1978). «Transport of Water and Solutes Across Capillary Endothelium». *Membrane Transport in Biology.* New York: Springer-Verlag. P. 1-45. Chap. 1.

RENKIN, E. M., WATSON, P. D., SLOOP, C.H., JOYNER, W. M., CURRY, F. E. (1977). «Transport pathways for fluid and large molecules in microvascular endothelium of the dog's paw». *Microvascular research.* 14. 205-214.

RIPPE, B., HARALDSSON, B. (1994). «Transport of Macromolecules Across Microvacular Walls: The Two-Pore Theory». *Physiological Review.* 74:1. 163-219.

SANGANI, A.S., ACRIVOS, A. (1982). «Slow flow past periodic arrays of cylinders with application to heat transfert». *Int. J. Multiphase Flow.* 8:3. 193-206.

SCHWARTZ, S.M., deBLOIS, D., O'BRIEN, E.R.M. (1995). «Soil for Atherosclerosis and Restenosis». *Circulation Research.* 77. 445-465.

SHO, E., KOMATSU, M., SHO, M., NANJO, H., SINGH, T.M., XU, C., MASUDA, H., ZARINS, C.K. (2003). «High flow drives vascular endothelial cell proliferation during flow-induced arterial remodeling associated with the expression of vascular endothelial growth factor». *Experimental and Molecular Pathology.* 75. 1-11.

SHO, E., SHO, M., SINGH, t.M., NANJO, H., KOMATSU, M., XU, C., MASUDA, H., ZARINS, C.K. (2002). «Arterial Enlargement in Response to High Flow Requires Early Expression of Matrix Metalloproteinases to Degrade Extracellular Matrix». *Experimental and Molecular Pathology.* 73. 142-153.

SHO, E., SOH, M., SINGH, T.M., XU, C., ZARINS, C.K., MASUDA, H. (2001). «Blood Flow Decrease Induces Apoptosis of Endothelial Cells in Previously Dilated Arteries Resulting From Chronic High Blood Flow». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21. 1139-1145.

SONG, S. H., ROACH, Margot. (1983). «Quantitative changes in the size of fenestration of the elastic laminae of sheep thoracic aorta studied with SEM». *Blood vessels.* 20. 145-153.

STANGEBY, D.K., ETHIER, C.R. (2002). «Coupled Computational Analysis of Arterial LDL Transport - Effect of Hypertension». *Computer methods in Biomedical Engineering.* 5:3. 233-241.

STERMERMAN, M.B., MORREL, E.M., BURKE, K.R., COLTON, C.K., SMITH, K.A., LESS, R.S. (1986). «Local Variation in Arterial Wall Permeability to Low Density Lipoprotein in Normal Rabbit Aorta». *Arteriosclerosis.* 6. 64-69.

TADA, S., TARBELL, J. M. (2000). «Interstitial flow through the internal elastic lamina affects stress on arterial smooth muscle cells». *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278. H1589-H1597.

TADA, S., TARBELL, J. M. (2001). «Fenestral Pore Size in the Internal Elastic Lamina Affects Transmural Flow Distribution in the Artery Wall». *Annals of biomedical Engineering.* 29. 456-466.

TADA, S., TARBELL, J. M. (2002). «Flow through internal elastic lamina affects shear stress on smooth muscle cells (3D simulations) ». *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol.* 282. H576-H584.

TADA, S., TARBELL, J. M., (2003). «The internal elastic lamina affects the distribution of macomolecules in the arterial wall : a computational study». *Am J Physiol Heart Circ physiol.* In press. 1-10.

TARBELL, J.M., LEVER, M. J., CARO, C.G. (1988). «The Effect of Varying Albumin Conductivity of the Rabbit Common Carotid Artery». *Microvascular Research.* 35. 204-220.

TARBELL, J. M., DEMAIO, L., ZAW, M, M. (1999) «Effect of pressure on hydraulic conductivity of endothelial monolayers: role of endothelial cleft shear stress». *J. Appl. Physiol.* 87:1. 261-268.

TARBELL, J. M. (2003). «Mass Transport in Arteries and the Localization of Atherosclerosis». *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 5. 79-118.

TEDGUI, A., LEVER, M. J. (1984). «Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta». *Am. J. Physiol.* 247:(Heart Circ. Physiol. 16). H784-H791.

TEDGUI, A., LEVER, M.J. (1987). «Effect of pressure and intimal damage on 131 I-albumin and c-14 sucrose spaces in aorta». *American Journal of Physiology.* 253:(Heart circ. physiol. 22). H1530-H1539.

TRUSKEY, G. A., COLTON, C. K., SMITH, K. A. (1981). «Quantitive Analysis of Protein Transport in the Arterial Wall». *Structure and Function of the Circulation.* C. J. Schwartz, N. T. Werthessen, S. Wolf. (Eds.) New-York : Plenum . P. 289-355. Vol. III.

TRUSKEY, G.A., ROBERTS, W.L., HERRMANN, R.A., MALINAUSKAS Richard A. (1992). «Measurement of Endothelial Permeability to 125-I-Low Density Lipoproteins in Rabbit Arteries by Use of En Face Preparations». *Circulation Research.* 71. 883-897.

TSAY, R., WEINBAUM, S., PFEFFER, R. (1989). «A new model for capillary filtration based on recent electron microscopic studies of endothelial junctions». *Chem. Eng. Comm.* 82. 67-102.

TSAY, R., WEINBAUM, S. (1991). «Viscous flow in a channel with periodic cross-bridging fibres: exact solutions and Brinkman approximation». *J. Fluid Mech.* 226. 125-148.

VANDER, Arthur J., SHERMAN, James H., LUCIANO, Dorothy S., BRIERE, Richard. (1995). *Physiologie humaine.* 3th ed. Canada : Chenelière. 814p.

VARGAS, C. B., VARGAS, F. F., PRIBYL, J. G., BLACK-SHEAR, P. L. (1979). «Hydraulic conductivity of the endothelial and outer layers of the rabbit aorta». *Am. J. Physiol.* 236:(Heart Circ. Physiol. 5). H53-H60.

VORP, D.A., STEINMAN, D.A., ETHIER, C.R. (2001). «Computational Modeling of Arterial Biomechanics». *Bioengineering and Biophysics.* 51-64.

WANG, D. M., TARBELL, J. M. (1995). «Modeling Interstitial Flow in an Artery Wall Allows Estimation of Wall Shear Stress on Smooth Muscle Cells». *Transaction of the ASME.* 117. 358-363.

WANG, H., SKALAK, R. (1969). «Viscous flow in a cylindrical tube containing a line of spherical particles». *J. Fluid Mech.* 38, part 1. 75-96.

WANG, J.H.C., GOLDSCHMIDT-CLERMONT, P., WILLE, J., YIN, F.C.P. (2001). «Specificity of endothelial cell reorientation in response to cyclic mechanical stretching». *Journal of Biomechanics.* 34. 1563-1572.

WEIBEL, E.R. (1973). «Morphological Basis of Alveolar-Capillary Gas Exchange». *Physiological Reviews.* 53:2. 419-495.

WEINBAUM, S., HU, X., ADAMSON, R.H., CURRY, F.-R.E. (2001). «A new view of the effect of tissue oncotic pressure in starlings hypothsis». *Bioengineering conference ASME.* 50. 459-460.

WEINBAUM, S., TSAY, R., CURRY, F.E. (1992). «A Three-Dimensional Junction-Pore-Matrix Model for Capillary Permeability». *Microvascular Research.* 44. 85-111.

WEINBAUM, S. (1998). «1997 Whitaker Distinguished Lecture: Models to solve Mysteries in Biomechanics at the Cellular Level; A New View of fiber Matrix Layers». *Annals of Biomedical Engineering.* 26. 627-643.

WEINBAUM, S., CHIEN, S. (1980). «Vesicular Transport of Macromolecules Across Vascular Endothelium». *Mathematics of Microcirculation Pheno.* 109-129.

WEINBAUM, S., ZHANG Xiaobing, HAN, Y., VINK, H., COWIN, S.C. (2003). «Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx». *PNAS.* 100:13. 7988-7995.

WEN, G.B., WEINBAUM, S., GANATOS, P., PFEFFER, R., CHIEN, S. (1988). «On the Time Dependent Diffusion of Macromolecules Through Transient Open Junctions and Their Subendothelial Spread. 2. Long Time Model for Interaction Between Leakage Sites». *J. Theor. Biol.* 135. 219-253.

WHITE, Frank M. (1999). *Fluid mechanics.* 4th ed. New York : WCB Mc Graw Hill. 326p.

WINLOVE, C.P., PARKER, K.H. (1987). «The Influence of the Elastin Lamellae on Mass Transport in the Arterial Wall». *Adv. Microcirc.* 13. 74-81.

WONG, Lisa C. Y., LANGEVILLE, B. Lowell (1996). «Developmental remodeling of the internal elastic lamina of rabbit arteries». *Circulation research.* 78. 799-805.

YUANG, F., CHIEN, S., WEINBAUM, S. (1991). «A New View of Convective-Diffusive Transport Processes in the Arterial Intima». *Transaction of the ASME.* 113. 314-329.

ZINEMANAS, D., BEYAR, R., SIDEMAN, S. (). «Mass transport effects on coronary flow and left ventricular mechanics». *Transport Phenomena in Thermal Engineering.* 53-57.

ANNEXE A – BRINKMAN ET DARCY

Cette annexe démontre que l'équation de Brinkman se réduit à l'équation de Darcy pour un écoulement unidirectionnel ou irrotationnel. L'équation de Brinkman (A.1) est dans le plan cartésien. Réécrivons cette équation en coordonnées cylindriques.

$$\frac{\mu}{Kp}\vec{u} = -\nabla p + \tilde{\mu}\nabla^2\vec{u} \tag{A.1}$$

La vitesse en coordonnées cylindrique devient : $\vec{u} = u_x\vec{e}_x + u_y\vec{e}_y + u_z\vec{e}_z = u_r\vec{e}_r + u_\theta\vec{e}_\theta + u_z\vec{e}_z$ et on obtient l'expression du gradient de pression (Eq. A.2) en coordonnées cylindriques en appliquant les transformations qui suivent. On exprime le Laplacien vectorielle en coordonnées cylindrique par l'équation (A.3) et l'équation de Brinkman en coordonnées cylindrique est donnée par l'équation (A.4).

Transformations

$$\nabla p = \frac{1}{h_1}\frac{\partial p}{\partial q_1}\vec{e}_r + \frac{1}{h_2}\frac{\partial p}{\partial q_2}\vec{e}_\theta + \frac{1}{h_3}\frac{\partial p}{\partial q_3}\vec{e}_z$$

$$h_j = \sum_{k=1}^{3}\left(\frac{\partial x_k}{\partial q_j}\right)$$

$$h_1 = 1$$

$$h_2 = r$$

$$h_1 = 1$$

$$q_1 = r$$

$$q_2 = \theta$$

$$q_3 = z$$

Coordonnées Cylindriques

$$\nabla p = \frac{1}{1}\frac{\partial p}{\partial r}\vec{e}_r + \frac{1}{r}\frac{\partial p}{\partial q_\theta}\vec{e}_\theta + \frac{1}{1}\frac{\partial p}{\partial z}\vec{e}_z \tag{A.2}$$

$$\nabla^2\vec{u} = \begin{bmatrix} \nabla^2 u_r & -\frac{u_r}{r^2} & -\frac{2}{r^2}\frac{\partial u_\theta}{\partial \theta} \\ \nabla^2 u_\theta & -\frac{u_\theta}{r^2} & +\frac{2}{r^2}\frac{\partial u_r}{\partial r} \\ \nabla^2 u_z & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{A.3}$$

$$\begin{aligned} \frac{\mu}{Kp}u_r &= -\frac{\partial p}{\partial r} + \tilde{\mu}\left(\nabla^2 u_r - \frac{u_r}{r^2} - \frac{2}{r^2}\frac{\partial u_\theta}{\partial \theta}\right) \\ \frac{\mu}{Kp}u_\theta &= -\frac{\partial p}{r\partial \theta} + \tilde{\mu}\left(\nabla^2 u_\theta - \frac{u_\theta}{r^2} + \frac{2}{r^2}\frac{\partial u_r}{\partial r}\right) \\ \frac{\mu}{Kp}u_z &= -\frac{\partial p}{\partial z} + \tilde{\mu}\left(\nabla^2 u_r\right) \end{aligned} \tag{A.4}$$

Puisqu'on a un écoulement unidirectionnel, on ne conserve que l'équation radiale (A.5) et on remplace $u_r = \frac{a}{r}$, $\frac{\partial u_r}{\partial r} = -\frac{a}{r^2}$ et $\frac{\partial^2 u_r}{\partial r^2} = 2\frac{a}{r^3}$. On obtient donc l'équation de Darcy (Eq. A. 6)

$$\begin{aligned} \frac{\mu}{Kp}u_r &= -\frac{\partial p}{\partial r} + \tilde{\mu}\left(\frac{\partial^2 u_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r}\frac{\partial u_r}{\partial r} - \frac{u_r}{r^2}\right) \\ \frac{\mu}{Kp}u_r &= -\frac{\partial p}{\partial r} + \tilde{\mu}\left(\frac{1}{r}\frac{\partial u}{\partial r}\left(r\frac{\partial u_r}{\partial r}\right) - \frac{u_r}{r^2}\right) \end{aligned} \tag{A.5}$$

$$\begin{aligned} \frac{\mu}{Kp}\left(\frac{a}{r}\right) &= -\frac{\partial p}{\partial r} + \tilde{\mu}\left(2\frac{a}{r^3} - \frac{1}{r}\frac{a}{r^2} - \frac{a}{r^3}\right) \\ \frac{\mu}{Kp}\left(\frac{a}{r}\right) &= -\frac{\partial p}{\partial r} + 0 \end{aligned} \tag{A.6}$$

On peut également obtenir la solution analytique de la pression (A.7) en intégrant l'équation (A.6).

$$\partial p = \left[-\frac{\mu}{Kp}\left(\frac{a}{r}\right)\right]\partial r$$

$$p = \int\left[-\frac{\mu}{Kp}\left(\frac{a}{r}\right)\right]\partial r$$

$$p = -a\frac{\mu}{Kp}\ln|r| + C \qquad \text{(A.7)}$$

ANNEXE B – DÉMONSTRATION DE L'ÉQUATION DE LA CONDUCTIVITÉ HYDRAULIQUE D'UNE JONCTION DE FUITE

Pour modéliser la conductivité hydraulique d'une jonction de fuite, une simple analyse bidimensionnelle le long de la largeur d'une fente tridimensionnelle permet de démontrer l'équation.

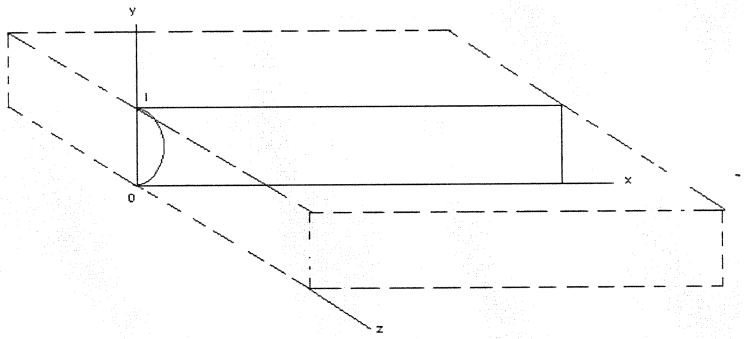


Figure B.5 – Largeur d'une fente

Intégrons deux fois de chaque côté de l'équation (B.1) afin d'obtenir la vitesse en fonction de y (B.2). Puisque la valeur de $u(0)=0$ et que $u(l)=0$, on a donc que les constantes $a=0$ et que $b=-\frac{c}{2}l$. On obtient l'équation (B.3) en réécrivant l'équation (B.2) en fonction de l'imposition des vitesses.

$$\frac{-\partial p(x)}{\partial x}=\mu\frac{\partial^2 u(y)}{\partial y^2}$$
$$\frac{\partial^2 u(y)}{\partial y^2}=\frac{1}{\mu}\frac{\partial p(x)}{\partial x}=c \qquad \text{(B.1)}$$

$$u=c\frac{y^2}{2}+by+a \qquad \text{(B.2)}$$

$$u(y) = c\frac{y^2}{2} - \frac{cl}{2}y$$
$$u(y) = \frac{c}{2}(y - l)y \tag{B.3}$$

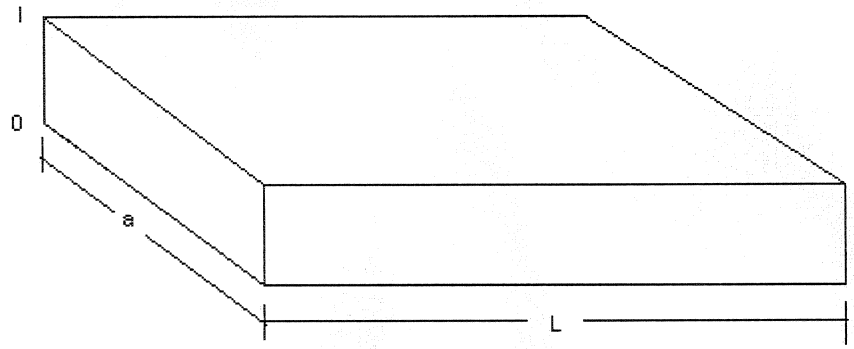


Figure B.6 – Représentation d'une fente tridimensionnelle

La moyenne du gradient de pression se note par l'équation (B.4).

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\Delta p}{L} \tag{B.4}$$

L'équation du débit volumique est l'intégrale représentée par l'expression (B.5). En insérant la valeur de la vitesse obtenue auparavant (Eq. B.3) on obtient les équations (B.6) et (B.7).

$$Q = a\int_0^l u(y)dy \tag{B.5}$$

$$Q = a\frac{c}{2}\int_0^l (y^2 - ly)dy \tag{B.6}$$

$$Q = a\frac{c}{2}l^3(-\frac{1}{6}) = (al)\frac{(-c)l^2}{12} \tag{B.7}$$

Comme la vitesse est égale au débit divisé par la section et que la constante $c = \frac{1}{\mu}\frac{\partial p(x)}{\partial x}$, et comme la vitesse est égale à la conductivité hydraulique multipliée par la différence de pression (Eq. B.8), on obtient donc l'équation (B.9) qui correspond à l'équation utilisée au chapitre 4 pour le calcul de la conductivité hydraulique d'une jonction de fuite car l est la largeur de la jonction et L la profondeur de la jonction.

$$u = \frac{Q}{al} = \frac{-\Delta p}{\mu}\frac{l^2}{12L} \tag{B.8}$$

$$u = L_p \Delta p \tag{B.9}$$

ANNEXE C – VÉRIFICATION DES ÉQUATIONS DE L'ENDOTHÉLIUM ET DE LA LEI PAR RAPPORT À MICHEL ET CURRY 1999

A.1 Endothélium

Au chapitre 4, on a utilisé l'équation C.1 pour calculer la conductivité hydraulique de l'endothélium.

$$L_{p,e} = L_{p,nj} + (L_{p,lj} * \varepsilon_j) * \varepsilon_d \tag{C.1}$$

Les équations C.2 et C.3 assurent que les équations utilisées pour les jonctions de fuite par Karner et Perktold (2001) (Eq. C.2) et Michel et Curry (1999) (Eq. C.3) représentent bien une conductivité hydraulique en vérifiant leurs unités.

$$(L_{p,lj} * \varepsilon_j) * \varepsilon_d = \frac{(\Delta R)^2}{12\mu L_j} \varepsilon_j * \varepsilon_d = \frac{(m)^2}{(Pa \cdot s)(m)} = \frac{(m)}{(Pa \cdot s)} \tag{C.2}$$

$$L_p = \frac{LfW^3}{12\mu\Delta x} = \frac{(m)^{-1}(m)^3}{(Pa \cdot s)(m)} = \frac{(m)}{(Pa \cdot s)} \tag{C.3}$$

Dans l'équation C.3, L représente la longueur totale des jonctions par rapport à l'aire (Eq. C.4). De plus, entre le modèle de Karner et Perktold (2001) et celui de Michel et Curry (1999) les symboles utilisés pour identifier les paramètres sont différents (Tableau C-1). On constate en comparant les symboles, que les équations des auteurs sont les mêmes.

$$L = \frac{L_{tot}}{S} = \frac{(m)}{(m^2)} \tag{C.4}$$

Tableau C-1 : Les symboles utilisés par les auteurs

Paramètres	Symboles
Largeur de la jonction	$\Delta R = W^2$
Profondeur de la jonction	$L_j = \Delta x$
Fréquence des jonctions	$f = \varepsilon_d$
Rapport entre l'aire des jonctions de fuite et l'aire endothéliale	$L*W = \varepsilon_j = L_{jt} * \Delta R$

Tout comme les jonctions de fuite, on cherche à démontrer que les équations utilisées sont toutes d'abord de bonne dimension au niveau des unités (Eq. C.8) et qu'elles sont les mêmes que Michel et Curry (1999). L'équation (C.6) est celle qu'on utilise pour calculer la conductivité hydraulique des jonctions normales (Tsay et al. 1989) et l'équation (C. 7) est l'équation de Michel et Curry (1999) pour une fente soit pour les régions 1 et 3 de la jonction normale. On compare par l'équation (C.9) les symboles utilisés par Michel et Curry (1999) et Tsay et al. 1989 pour les régions 1 et 3 de la jonction normale

$$L_{p,nj} = \frac{1}{R_{S1} + R_{S2} + R_{S3}} \tag{C.6}$$

$$L_p = \frac{LfW^3}{12\mu\Delta x} \tag{C.7}$$

$$R_{S1,s3} = \frac{3\mu}{B^3 L_{jt}}\left[\frac{L_y}{2} + \frac{1}{d^2}\sum[-].[m]^3\right] = \frac{(Pa\cdot s)(m)}{(m)^3(m)^{-1}}$$
$$R_{S2} = \frac{16\mu L_2 \delta_p}{\pi r_p^4 L_{jt}} = \frac{(Pa.s)(m)(m)}{(m)^4(m)^{-1}} = \frac{(Pa.s)}{m} \tag{C.8}$$

$$L_p = \frac{LfW^3}{12\mu\Delta x} = \frac{1}{R_{S1,s3}} = \frac{L_{jt} * W^3}{12\mu\Delta X} \tag{C.9}$$

On remarque que l'égalité suivante peut être faite entre les symboles des auteurs ce qui permet de constater que les équations sont les mêmes pour les régions 1 et 3 de la jonction

$$L_{jt} = L * f = \frac{L_{tot}}{S} * \varepsilon_d \tag{C.10}$$

$$R_{S1,s3} = \frac{3\mu}{B^3 L_{jt}} * \frac{L_y}{2} = \frac{3\mu}{\left(\frac{W}{2}\right)^3 L_{jt}} * \frac{\Delta x}{2} = \frac{12\mu\Delta X}{W^3 L_{jt}} \tag{C.11}$$

On arrive au même résultat en comparant l'équation (C.12) donnée par Michel et Curry (1999) pour un pore cylindrique. L'équation (C.13) identifie l'égalité des symboles entre les auteurs ce qui permet de déduire que les expressions sont les mêmes (Eq. C.14).

$$L_p = \frac{A_p r_p^2}{S\Delta x 8\mu} = \frac{N_p \pi r_p^4}{s\Delta x 8\mu} \tag{C.11}$$

$$\frac{L_{jt}}{2\delta_p} = \frac{N_p}{S} \tag{C.12}$$

$$R_{S2} = \frac{16\mu L_2 \delta_p}{\pi r_p^4 L_{jt}} = \frac{\pi r_p^4 L_{jt}}{8\mu L_2 \left(2\delta_p\right)} \tag{C.13}$$

De la même manière, on peut vérifier la validité des équations de la perméabilité en vérifiant leurs unités et en comparant les équations auteurs. Rappelons par l'équation (C.14) l'équation que l'on utilise pour le calcul de la perméabilité de l'endothélium. Les équation (C.14 et C.15) vérifient les unités des équations. On remarque qu'il s'agit bien de perméabilité. Les équations (C.17 et C.19) sont celles de Michel et Curry (1999). Les équations (C.18 et C.21) montrent l'égalité des équations entre les auteurs.

$$P_e = P_{nj}\left(1-\varepsilon_d\right)+P_{lj}*\varepsilon_j*\Phi_{lj}*\varepsilon_d \tag{C.14}$$

$$R_{p1,p3} = \frac{L_y}{2BL_{jt}D_{iw}} = \frac{(m)}{(m)(m)^{-1}(m^2/s)} = s/m \tag{C.15}$$

$$R_{p2} = \frac{2L_2}{\pi r_p^2}\frac{D}{L_{jt}} = \frac{(m)}{(m)^2}\frac{(m)}{(m)^{-1}} = s/m \tag{C.16}$$

$$P(slit) = fWL*D_{slit}\frac{\Phi}{\Delta x} = \frac{W(Lf)D_{slit}}{\Delta x}\Phi \tag{C.17}$$

$$P(slit) = P_{nj}*\Phi_{nj} = fWL*D_{slit}\frac{\Phi}{\Delta x} = \frac{2BL_{jt}D_{iw}}{L_y}*\Phi_{nj} = \frac{W(Lf)D_{slit}}{\Delta x}\Phi \tag{C.18}$$

$$P(pore) = P_{nj}*\Phi_{nj} = A_pD_{pore}\frac{\Phi}{\Delta x} = \frac{\pi r_p^2}{2L_2}\frac{L_{jt}}{D*D_2} \tag{C.19}$$

$$A_p = \frac{N_p}{S}\pi r_p^2 \tag{C.20}$$

$$P(pore) = P_{nj}*\Phi_{nj} = A_pD_{pore}\frac{\Phi}{\Delta x} = \frac{\pi r_p^2}{2L_2}\frac{L_{jt}}{D*D_2} \tag{C.21}$$

La comparaison des équations de la perméabilité des jonctions de fuite est immédiate (Eq. C.22)

$$P_{lj} = \frac{D_{lj}}{L_j} = \frac{D_{slit}}{\Delta x} \tag{C.22}$$

A.2 Limite élastique interne (LEI)

Tout comme l'endothélium, on peut vérifier les équations des coefficients de la LEI entre les auteurs Karner et Perktold (2001) (Eq. C.23 et C.26) et Michel et Curry (1999) (Eq. C.24 et C.27). La forme des équations étant similaires, il est facile de voir que celles-ci sont identiques.

$$L_{p,I} = \varepsilon_{fen} \frac{r_{fen}^2}{8\mu H_I} = \pi r_{fen}^2 \rho_{fen} \frac{r_{fen}^2}{8\mu H_I} \tag{C.23}$$

$$L_{p,I} = \frac{N_p}{S} \frac{\pi r_p^4}{8\mu \Delta x} \tag{C.24}$$

$$\frac{N_p}{S} = \rho_{fen} \tag{C.25}$$

$$P_I = \varepsilon_{fen} \frac{D_{fen}}{H_I} \Phi_I = \pi r_{fen}^2 \rho_{fen} \frac{D_{fen}}{H_I} \Phi_I \tag{C.26}$$

$$P_{pore} = \frac{N_p}{S} \pi r_p^2 \frac{D_{pore}}{\Delta x} \Phi_I \tag{C.27}$$

ANNEXE D – DÉMONSTRATION DE L'ÉQUATION DE CARMEN-KOZENY

Cette annexe consiste à démontrer l'équation de Carmen Kozeny à partir de la figure D.1 et de l'équation de base d'Happel et Brenner (1973) (Eq. D.1) où m est le volume disponible par rapport à la surface mouillée.

$$K_p = \frac{\varepsilon m^2}{G} \tag{D.1}$$

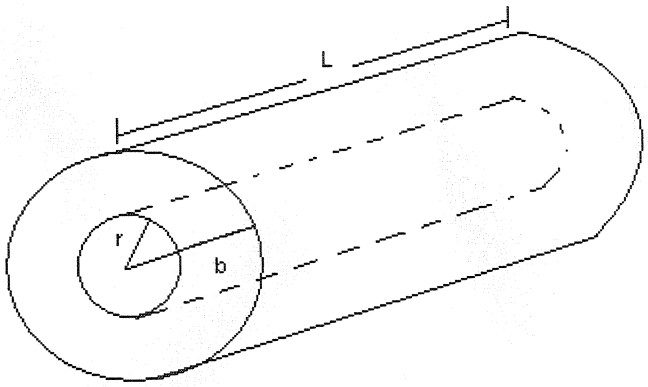


Figure D.1 – Représentation cylindrique des cellules et du milieu

Selon Happel et Brenner (1973), ε est donnée par l'équation (D.2) et m est définie par l'équation (D.3).

$$1-\varepsilon = \frac{r^2}{b^2}$$
$$b^2 = \frac{r^2}{1-\varepsilon} \tag{D.2}$$

$$m = \frac{\left(\pi b^2 - \pi r^2\right) L}{2\pi r L} = \frac{b^2 - r^2}{2r}$$
$$m = \frac{\left(r^2 / 1-\varepsilon\right) - r^2}{2r} \qquad \text{(D.3)}$$
$$m = \frac{r}{2}\left[\frac{1}{1-\varepsilon} - 1\right] = \frac{r}{2}\frac{\varepsilon}{(1-\varepsilon)}$$

On a donc l'équation de Kozeny qui suit et qui correspond à celle utiliser entre autre par Karner et Perktold (2001) (Eq. D.4).

$$K_p = \frac{\varepsilon}{G}\frac{r^2}{4}\frac{\varepsilon^2}{(1-\varepsilon)^2} = \frac{1}{G}\frac{r^2}{4}\frac{\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)^2} \qquad \text{(D.4)}$$

Cependant en mécanique des fluides le diamètre hydraulique est donné par l'équation D.5. On ajoute un 4 pour que dans le cas où l'on a un cylindre le D_h=Diamètre du cylindre (Eq. D.6).

D_h=4*free volume/wetted surface (D.5)

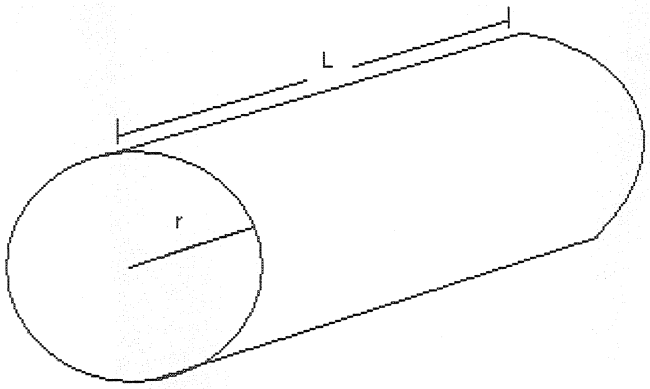


Figure D.2- Cylindre

$$D_h = 4\frac{\pi r^2 L}{2\pi r L} = 2r \tag{D.6}$$