

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDES NUMÉRIQUES DE LA DIFFUSION COUPLÉE
D'OXYGÈNE, GLUCOSE ET D'ACIDE LACTIQUE
DANS LE DISQUE INTERVERTÉBRAL

DAHBLA MOKHBI-SOUKANE
DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D.)
(GÉNIE MÉCANIQUE)
JUIN 2008



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: 978-0-494-46111-2

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-46111-2

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 protègent 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.

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

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

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

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée
ÉTUDES NUMÉRIQUES DE LA DIFFUSION COUPLÉE
D'OXYGÈNE, GLUCOSE ET D'ACIDE LACTIQUE
DANS LE DISQUE INTERVERTÉBRAL

présentée par : MOKHBI-SOUKANE Dahbia

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury constitué de :

M. LAKIS Aouni A., Ph.D., président

M. SHIRAZI-ADL Aboulfazl, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. JOLICOEUR Mario, Ph.D., membre

Mme. YOUSEFI Azizeh Mitra, Ph.D., membre

DÉDICACE

Je dédie ce travail à la mémoire de ceux dont la douleur de les avoir perdus ne m'a pas fait oublier le bonheur de les avoir connus :

À mon père M'hand Mokhbi,

À ma tante Yamina Kheffache

À mes grands-pères.

Et à ceux qui m'ont soutenue durant toutes ces années de labeur :

À ma très chère maman Mme Dhya Mokhbi et à ma grand-mère Titis,

À mon très cher fils Amine, Malika, Soad et Said,

À ma très chère belle famille, nièces et neveux, belles sœurs et beaux frères,

À ma très chère tante Terkia, Yemma azizou, et à tous mes oncles,

À M. Ahcene Tazerout pour son rôle paternel,

Et enfin à mon meilleur ami et époux, Dr Sofiane Soukane.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail, particulièrement mon directeur de recherche Monsieur Aboulfazl Shirazi-Adl pour avoir cru en mes capacités à accomplir ce travail de recherche et pour son excellent encadrement et direction. Je remercie également Madame Jill Urban, professeure à l'université d'Oxford, pour sa collaboration et son assistance dans ce projet ainsi que le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en génie du Canada (CRSNG) pour sa contribution financière durant la réalisation de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Aouni Lakis, Madame Azizeh Mitra Yousefi, Monsieur Mario Jolicoeur ainsi que Monsieur Pierre Savard pour avoir accepté d'évaluer mon travail et faire partie de mon jury.

Je suis très reconnaissante à l'égard de tous mes amis et collègues de la section mécanique appliquée pour leur précieuse collaboration. J'adresse particulièrement ma profonde gratitude à Abdel, Babak, Mitra, Navid, Reza, et Youcef de la section mécanique appliquée, ainsi qu'à Karina et Karima pour leur soutien continu.

Et enfin je n'oublie pas le soutien inestimable de mon époux, ma sœur Malika ainsi que ma famille et amis à Montréal et en Algérie durant toutes ces années.

RÉSUMÉ

Le mal de dos lombaire est l'une des causes majeures d'invalidité, c'est un problème de santé qui représente un immense poids socio-économique sur les sociétés industrialisées. Même si son étiologie reste peu comprise, la plupart des cas sont associés avec la dégénérescence des disques intervertébraux. Comme le disque est la structure avasculaire la plus large du corps, les cellules, pour leur fonctionnement normal, dépendent d'un apport nutritif adéquat (oxygène et glucose) et de la suppression des dérivés métaboliques (acide lactique) via les vaisseaux sanguins au dessus des plaques cartilagineuses ainsi qu'à la périphérie de l'anneau. Les petits solutés sont principalement transportés du et vers le disque par un processus de diffusion. Le gradient des concentrations se développe dépendamment de l'équilibre entre les taux de transport et les taux de l'activité cellulaire. Les taux de consommation et de production sont couplés via le pH extracellulaire qui résulte de l'interdépendance des gradients des solutés.

La présente étude numérique a pour but d'investiguer la nutrition du disque et les facteurs qui l'affectent en évaluant les concentrations d'oxygène, glucose et d'acide lactique dans le disque en tenant compte du couplage entre ces espèces via le niveau du pH dans le tissu ainsi que des relations non-linéaires concentration-consommation (pour le glucose et l'oxygène) et concentration-production pour l'acide lactique.

Un programme en éléments finis a été développé pour résoudre les équations couplées et non-linéaires de diffusion qui gouvernent le transport des solutés dans le disque intervertébral humain en considérant des géométries axisymétriques et 3D. Due à la forte non-linéarité des termes sources, une approche pseudo transitoire avec un schéma d'intégration «backward» a été utilisée pour améliorer la convergence. Les apports nutritifs sont supposés à la périphérie de l'anneau et sur les plaques cartilagineuses au dessus du noyau et de l'anneau interne, dans tous les cas la région au dessus du noyau externe demeure complètement imperméable. Les modèles représentent des régions

distinctes : les plaques cartilagineuses, le noyau, l'anneau interne et externe. Les diffusivités des solutés sont supposées isotropes dans une même région mais varient d'une région à l'autre, comme est le cas pour les densités cellulaires et la teneur en eau.

Le modèle est initialement validé en comparant ses résultats avec ceux obtenus par un code de calcul commercial. L'importance du couplage entre les taux de consommation/production-concentration avec le niveau du pH est ensuite examinée. Les effets des altérations dans la surface d'échange des plaques cartilagineuses adjacentes au noyau et/ou anneau interne sur le transport des nutriments sont subséquemment déterminés où la porosité ou d'une manière équivalente la diffusivité relative est variée entre 100% (complètement perméable) et 0% (complètement imperméable). De plus, les changements dans la géométrie du disque et dans la diffusivité des tissus sous une charge de compression statique associée à une perte de fluide de 11% et de 20% sont étudiés. Les altérations dans la diffusivité des solutés suite à une fracture centrale des plaques cartilagineuses telle qu'observée dans un nœud de Schmorl sont également examinées. Finalement, les effets de l'augmentation du taux métabolique cellulaire par 25%, 50% ou 100% suite à l'injection de facteurs de croissance ainsi que les altérations de la posture lombaire (cyphotique ou lordotique) par $\pm 2^\circ$ ou $\pm 4^\circ$ sur les valeurs extrêmes des nutriments et les concentrations des métabolites et sur leurs positions spatiales sont étudiés.

La concentration de l'oxygène et de glucose diminue avec la distance loin des sources d'approvisionnement, sur les plaques cartilagineuses et à la périphérie de l'anneau externe atteignant un minimum au centre du disque où la distance par rapport à l'apport sanguin est plus élevée. Inversement, la concentration de l'acide lactique est plus élevée au centre du disque et minimale au voisinage des sources d'approvisionnement. Les simulations suggèrent que le couplage influence les concentrations d'oxygène et d'acide lactique dans le disque, en particulier le gradient des concentrations à la mi-

hauteur du disque à l'interface noyau/anneau où les solutés atteignent leurs valeurs extrêmes, minimale pour l'oxygène et maximale pour l'acide lactique.

Les perturbations des plaques cartilagineuses (calcification et fractures) et les charges mécaniques influencent substantiellement la distribution des nutriments dans le disque ainsi que l'amplitude et la position des concentrations extrêmes; maximales pour l'acide lactique et minimales pour l'oxygène et le glucose. Les résultats démontrent également une dépendance non-linéaire des concentrations des solutés en fonction de la surface d'échange des plaques cartilagineuses; il existe un seuil critique en dessous duquel la nutrition est sérieusement perturbée. De ce fait, le glucose semble être le soluté critique pour la survie des cellules du disque.

Dans un état avancé de dégénérescence du disque où l'apport nutritif est déjà perturbé, les effets de la stimulation métabolique sont évalués à être encore plus sévères et l'injection de facteurs de croissance peuvent accélérer la dégénérescence plutôt que de l'inverser. Les simulations indiquent également que la posture cyphotique associée à une flexion avant augmente les concentrations d'oxygène et de glucose dans la configuration de référence tandis que ces concentrations diminuent sous une flexion arrière. Ces différences relatives vont s'accroître encore plus si l'on compare la posture fléchie directement avec la posture en extension plutôt qu'avec une posture neutre.

Même si l'allure des concentrations prédites par le modèle 3D reste la même que celles des modèles axisymétriques, la position et l'amplitude des concentrations extrêmes sont substantiellement modifiées démontrant ainsi l'importance de la considération d'une géométrie 3D réaliste. Les résultats suggèrent également que pour une estimation réaliste des nutriments et des gradients de métabolite à travers le disque, il serait important de prendre en considération le couplage entre le taux de synthèse et la concentration des nutriments/métabolites.

La modélisation du transport des nutriments peut significativement aider à comprendre comment plusieurs facteurs physiologiques, biochimiques et mécaniques peuvent affecter les profils nutritionnels à travers le disque. Dans des cas où il y a perturbation et/ou perte de perméabilité des plaques cartilagineuses, un changement dans la géométrie, une diminution de diffusivité associée à l'expulsion de fluide, ou dans le cas d'une augmentation des taux métaboliques associée à l'injection de facteurs de croissance, les concentrations des nutriments peuvent chuter à des niveaux inadéquats au maintien de l'activité cellulaire initiant ou accélérant ainsi la dégénérescence du disque. Les résultats soulignent également le rôle crucial d'une nutrition adéquate dans la viabilité des cellules et par conséquent dans le succès de plusieurs interventions thérapeutiques introduites pour la gestion biologique de la dégénérescence du disque.

ABSTRACT

Low-back pain is a major cause of disability and a health problem which places immense social and economic burdens on industrialized societies. Although its aetiology is poorly understood, most cases appear associated with degeneration of the intervertebral discs. As the disc is the largest avascular structure in the body, disc cells depend for their normal function on an adequate supply of nutrients (oxygen and glucose) and the removal of metabolic by-products (lactic acid) via blood vessels at the cartilaginous endplates and annulus periphery. Small solutes are transported to and out of the disc mainly by diffusion. Concentration gradients develop depending on the balance between the rates of transport and rates of cellular activity. Consumption and production rates are coupled via extracellular pH resulting in interdependence of solute gradients.

The present numerical study aims to investigate the disc nutrition and factors affecting it by evaluating the concentrations of oxygen, glucose and lactic acid in the disc while accounting for the coupling between these species via the pH level in the tissue and the nonlinear concentration-consumption (for glucose and oxygen) and concentration-production (for lactate) relations.

An in-house finite element program is developed to solve the nonlinear coupled diffusion equations governing the transport of the solutes in the human intervertebral discs considering both axisymmetric and 3D geometries. Because of the strong nonlinearity of the source terms, a pseudo transient approach with a backward integration scheme is employed to improve convergence. The supply sources are assumed at the outer annulus periphery and disc endplates above nucleus and inner annulus regions with the region above the outer annulus remaining in all cases completely impermeable. The models represent distinct regions; cartilaginous end-plates, nucleus, inner annulus and outer annulus. The solute diffusivities are assumed isotropic within each region but vary from a region to another as is the case for cell densities and water content.

The model is initially validated by comparison of its results with those obtained by a commercially-available package program. The importance of coupling between consumption/production-concentration rates with the pH level is then examined. The effects of changes in the endplate exchange area (EA) adjacent to the nucleus and/or the inner annulus on the transport of nutrients are subsequently determined by altering the porosity or equivalently the relative diffusivity between 100% (completely permeable) and 0% (completely impermeable). Moreover, changes in the disc geometry as well as tissue diffusivities under static compression loading are studied assuming overall fluid losses of 11% and 20%. Alterations in solute diffusion following a central endplate fracture as seen in Schmorl's node are also investigated. Finally, effects of increases in cell metabolic rates by 25%, 50% or 100% following growth factor injection and of alterations in the lumbar posture (kyphotic or lordotic) by $\pm 2^\circ$ or $\pm 4^\circ$ on extreme values of nutrient and metabolite concentrations and their spatial locations are studied.

Oxygen tension as well as glucose concentration decreased with distance from the source of supply at the end-plates and annulus outer periphery, falling to a minimum at the disc center where the distance from blood supply is greatest. Inversely, the lactic acid concentration was highest at the center of the disc and lower at the source supply regions. The simulations indicated that the coupling influenced the oxygen and lactic acid concentrations throughout the disc, in particular the gradient of concentrations along the disc mid-height at the nucleus-annulus boundary where the solutes reached their most critical values; minimum for the oxygen tension and maximum for the lactate.

The endplate disruptions (calcifications and fractures) and mechanical loads substantially influenced the distribution of nutrients throughout the disc as well as the magnitude and location of critical concentrations; maximum for the lactic acid and minimum for oxygen and glucose. Computations also demonstrated a non-linear dependence of species concentrations on exchange area of the endplates; results pointed

to a critical threshold below which the disc nutrition is disrupted significantly. In this respect, the glucose appears to be the critical solute for the survival of the disc cells.

In a degenerated disc, where the nutrient supply is already disrupted, the effects of metabolic stimulation are computed to be severe where growth factor injection may further accelerate disc degeneration rather than reversing it. Simulations also indicated that a kyphotic posture associated with forward flexion increased oxygen and glucose concentrations in the intervertebral disc whereas these concentrations fell under backward flexion postures (i.e., extension). These relative differences would further magnify had a flexed posture been compared directly with an extended rather than a neutral posture.

Even though the trend of solute concentrations was predicted to remain the same in both axisymmetric and 3D model studies, the amplitude and position of the extreme concentrations were substantially modified demonstrating the importance in realistic representation of the disc 3D geometry. Results also suggest that for realistic estimates of nutrient and metabolite gradients across the disc, it is important to take into account the coupling between the rates of synthesis and overall local metabolite/nutrient concentrations.

Modeling nutrient transport can substantially improve the current understanding on how various physiological, biochemical and mechanical factors can affect nutritional profiles throughout the disc. In cases with loss of endplate permeability and/or disruptions therein, changes in geometry and fall in diffusivity associated with fluid expression, or with an increase in metabolic rates associated with a growth factor injection, the nutrient concentrations could fall to levels inadequate to maintain proper cellular activity, thus initiating or accelerating disc degeneration. Results also emphasize the crucial role of adequate nutrition to sustain and improve cell viability and hence in the success of various therapeutic interventions introduced for the biologic management of disc degeneration.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	IV
REMERCIEMENTS	V
RÉSUMÉ	VI
ABSTRACT	X
TABLE DES MATIÈRES	XIII
LISTE DES TABLEAUX	XVII
LISTE DES FIGURES	XVIII
INTRODUCTION - IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DES MAUX DE DOS	
LOMBAIRES – IMPLICATION DU DISQUE INTERVERTÉBRAL	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
1.1. Études expérimentales	5
1.1.1. Étude sur le transport et les propriétés des solutés dans le disque intervertébral	5
1.1.2. Études sur les plaques cartilagineuses	11
1.1.3. Effet de la posture et du chargement mécanique	13
1.1.4. Génie tissulaire et réparation biologique	16
1.2. Études numériques et mathématiques	17
CHAPITRE II : ANATOMIE DU DISQUE INTERVERTEBTAL	23
2.1. La colonne vertébrale	23
2.2. Le disque intervertébral	25
2.2.1. Le noyau pulpeux (Nucleus pulposus)	25
2.2.2. L'anneau (Annulus fibrosus)	26
2.2.3. Les plaques cartilagineuses	27
2.3. La composition biochimique du disque	27

2.4. Nutrition du disque intervertébral.....	29
2.5. Dégénérescence du disque intervertébral.....	32
CHAPITRE III - OBJECTIFS ET DESCRIPTION DE LA THÈSE	34
CHAPITRE IV - ANALYSIS OF NON LINEAR COUPLED DIFFUSION OF OXYGEN AND LACTIC ACID IN INTERVERTEBRAL DISCS	39
4.1. Abstract	40
4.2. Introduction.....	40
4.3. Methods.....	43
4.3.1. Finite Element Formulation:	44
4.3.2. Finite Element Model:	45
4.3.3. Coupling Equations:.....	46
4.4. Results.....	47
4.5. Discussion	48
4.6. Acknowledgements:.....	52
4.7. References.....	52
CHAPITRE V - COMPUTATION OF COUPLED DIFFUSION OF OXYGEN, GLUCOSE AND LACTIC ACID IN AN INTERVERTEBRAL DISC.....	61
5.1. Abstract	62
5.2. Introduction.....	62
5.3. Methods.....	65
5.3.1. Finite Element Model	65
5.3.2. Coupling Equations.....	65
5.3.3. Parametric Studies	66
5.4. Results.....	68
5.5. Discussion	69
5.6. Acknowledgements:.....	73
5.7. References.....	73

CHAPITRE VI - INVESTIGATION OF SOLUTE CONCENTRATIONS IN A 3D MODEL OF INTERVERTEBRAL DISC.....	88
6.1. Abstract.....	89
6.2. Introduction.....	89
6.3. Methods.....	92
6.3.1. Finite Element Model:	92
6.3.2. Coupling Equations:.....	94
6.3.3. Parametric Studies	94
6.4. Results.....	96
6.5. Discussion.....	98
6.6. Acknowledgements:.....	102
6.7. References.....	102
CHAPITRE VII : DISCUSSION GÉNÉRALE.....	117
7.1. Validation du programme développé.....	117
7.2. Sensibilité au maillage	118
7.3. Évaluation du modèle	121
7.3.1. Importance du couplage.....	121
7.3.2. Comparaison du modèle avec les modèles précédents	122
7.3.3. Évaluation du modèle : géométries, propriétés et conditions aux rives.....	125
7.3.4. Géométrie axisymétrique versus tridimensionnelle.....	128
7.4. Validation des résultats avec les études antérieures	130
7.5. Implications cliniques	131
7.5.1. Effet de la perturbation de la plaque : Calcification des plaques (porosité) :	131
7.5.2. Effet de la fracture de la plaque : nœud de Schmorl.....	135
7.5.3. Effet du chargement mécanique : charge de compression.....	136
7.5.4. Effet de la posture : cyphotique versus lordotique.....	137

7.5.5. Effet de l'augmentation du taux métabolique : injection des facteurs de croissance	138
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	140
REFERENCES	145
ANNEXE : MODELISATION DU DISQUE	160

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : variation régionale dans la densité cellulaire du disque intervertébral humain (adapté de (Maroudas et al. 1975))	6
Table 4.1 : Disc properties (Diffusivity D ; Boundary concentration values C_i , $i=1$ for nucleus on top, $i=2$ for annulus on side) (Selard et al. 2003)	55
Table 5.1 : Disc properties in the model (diffusivity D , boundary concentrations C_i , $i=1$ for the CEP on top of the nucleus and IA, $i=2$ for the OA periphery, ε is the fluid volume fraction).....	79
Table 6.1 : Disc properties in the model (D : diffusivity , C_i : boundary concentrations with $i=1$ for the upper and lower CEPs and $i=2$ for the outer annulus periphery, ε : fluid volume fraction)	109
Tableau 7.1 : Comparaison du modèle actuel avec les modèles précédents. La masse moléculaire des solutés est donnée en Kilo Dalton (kDa).	124
Tableau A.1 : Propriétés du disque dans le modèle (D diffusivité, C_i conditions aux limites, $i=1$ pour les plaques au dessus du noyau et l’anneau interne, $i=2$ pour la périphérie de l’anneau externe, ε est la fraction volumique du fluide).....	191

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Couplage des solutés, (a) : Consommation d'oxygène versus sa concentration et le pH. (b) : Production d'acide lactique versus la concentration d'oxygène et le pH. (Adapté à partir de Bibby et al (2005))	8
Figure 1.2 : Radiogramme de la colonne lombo-sacrale de sujets normaux dans 5 différentes positions illustré par des photographies de corps humains, le sacrum étant superposé dans chaque tracé. La position B est la plus confortablement équilibrée en termes de relaxation de muscle (l'angle entre le tronc-cuisse et le genou est de 135°). (Keegan 1953).	14
Figure 1.3 : Lordose uni-fonctionnelle mesurée entre la plaque supérieure de L5 et la plaque supérieure de S1. (Lord et al. 1997)	15
Figure 1.4 : Représentation schématique du modèle avec surface d'échange ou taille du pore (EA), la mi-hauteur du disque (d) et le diamètre du pore/ surface ($2h/l$) (Stairmand et al. 1991).	19
Figure 1.5 : Maillage en éléments finis du disque intervertébral. L'apport des nutriments par les bords sont également illustrés. Les dimensions sont en millimètre. (Selard et al. 2003)	20
Figure 1.6 : Modèle axisymétrique en éléments finis d'un disque intervertébral lombaire avec des propriétés distinctes pour le noyau, substance fondamentale de l'anneau, fibres de l'anneau, plaques cartilagineuses, plaques osseuses, os spongieux et vertèbre corticale (Ferguson et al. 2004).	21
Figure 2.1 : Vue latérale de la colonne vertébrale humaine. (Kurtz et al. 2006)	24
Figure 2.2 : Structure du disque intervertébral (adaptée de Iatridis et al. 1998))	26
Figure 2.3 : Lamelles de l'anneau avec les fibres de collagène orientées obliquement dans des directions alternées ($\alpha \sim 30^\circ$) (adaptée de (Adams et al. 2002))	27

- Figure 2.4 : (a) Schéma d'un corps vertébral canin montrant l'anatomie détaillée du lit capillaire à l'interface disque–os. On note la différence du réseau entre la zone au dessus du noyau et celle au dessus de l'anneau (adapté de (Crock et Goldwasser 1984)), (b) Trous à travers le plateau sous-chondral permettant la pénétration capillaire avec possibilité de blocage partiel par cartilage calcifié (adapté de (Ayotte et al. 2001))..... 30
- Figure 2.5 : Organisation du tissu du disque intervertébral : les flèches indiquent le chemin du transport des nutriments via les vaisseaux sanguins vers la région centrale du disque (adapté de (Roberts et al. 1993))..... 31
- Figure 4.1 : Axisymmetric finite element mesh of the intervertebral disc composed of the annulus and nucleus regions with boundary supplies from the end-plate and the annulus periphery. Due to the symmetry about the disc horizontal mid-plane, only half the disc is analyzed. 56
- Figure 4.2 : Measured variation of pH versus lactic acid concentration in the nucleus region considered in the coupled analyses (Bibby et al. 2005)..... 56
- Figure 4.3 : Comparison of lactic acid concentrations computed by the developed in-house program and ABAQUS; (a) along the radius at $z=0$ showing also the variation of the lactic acid production versus lactic acid concentration taken for this case, (b) along the z axis at $r=0$ 57
- Figure 4.4 : Variation of oxygen concentration computed by the coupled and uncoupled models with constant pH levels of 5.4, 6.0 and 6.6; (a) along the radius at $z=0$, (b) along the z axis at $r=0$ 58
- Figure 4.5 : Variation of lactic acid concentration computed by the coupled and uncoupled models with constant oxygen tension of 5, 10 and 15 kPa; (a) along the radius at $z=0$, (b) along the z axis at $r=0$ 59
- Figure 4.6 : Computed results in the disc in the coupled model (see Table 4.1 for input data); (a) Oxygen concentration in kPa, (b) Lactic acid concentration in nmol/mm^3 , (c) pH level..... 60

- Figure 5.1 : Axisymmetric finite element model of the intervertebral disc composed of nucleus, inner annulus, outer annulus and cartilaginous end-plate (CEP), with source supply from the outer annulus periphery and the CEP. For the reference case, the portion of the CEP above the inner annulus is assumed completely impermeable with no source supply. In all cases, the CEP above the outer annulus region remains impermeable..... 80
- Figure 5.2 : Coupling relationships in the disc nucleus of the model; (a) pH and lactic acid concentration; (b): oxygen consumption and oxygen concentration; (c): lactate production and lactate concentration (Bibby et al. 2005)..... 81
- Figure 5.3 : Axisymmetric finite element mesh of the IVD (a) before deformation, (b) after compression deformation with ~11% fluid loss, (c) after compression deformation with ~20% fluid loss. The fluid content in each region is given in brackets (as % of corresponding volume). The total fluid losses are partitioned among different regions with the maximum loss at the nucleus and minimum at the OA (Argoubi and Shirazi-Adl, 1996). Dimensions are all in mm. 82
- Figure 5.4 : Computed concentration profiles in the disc for the reference case with the CEP above the inner annulus taken as impermeable; (a) oxygen concentration in kPa, (b) glucose concentration in nmol/mm^3 , (c) lactic acid concentration in nmol/mm^3 83
- Figure 5.5 : The effect of changes in endplate EA (simulated by changes in relative diffusivity) on extreme concentrations of nutrients/metabolites; (a) effect on magnitude of solute critical values. Concentrations are normalized to their corresponding values for the reference case with fully permeable CEP above the nucleus, (b) effect on radial location of solute critical values along the disc mid-height showing the shift from the annulus-nucleus boundary towards the disc centre as the EA diminishes. In these cases, the CEP above the inner annulus remains impermeable..... 84

- Figure 5.6 : The effect of changes in end-plate EA (simulated by changes in relative diffusivity) at the CEP above the inner annulus (the hatched area) on solute critical values. The CEP above the nucleus remains completely permeable for these cases. Concentrations are normalized to their corresponding values for the reference case with fully impermeable CEP above the inner annulus..... 85
- Figure 5.7 : Variation of solute concentrations in the radial direction at the disc mid-height $z=0$, for an unloaded disc (reference case) and loaded ones with $\sim 11\%$ and $\sim 20\%$ fluid loss; (a) oxygen, (b) glucose, (c) lactic acid. 86
- Figure 5.8 : Computed concentration profiles in the disc with a Schmorl's node at the central region of the endplate above the nucleus (dark area on the left) for the reference case (the CEP above the annulus is fully impermeable); (a) oxygen concentration in kPa, (b) glucose concentration in nmol/mm^3 , (c) lactic acid concentration in nmol/mm^3 87
- Figure 6.1 : A view of the 3D mesh of the lumbar L5-S1 with a cut nearly at the mid-sagittal plane to depict various regions with distinct properties: (NP) nucleus pulposus, (IA) inner annulus fibrosus, (OA) outer annulus fibrosus and upper/lower cartilaginous endplates (CEPs)..... 110
- Figure 6.2 : Effect of Schmorl's node on concentration profiles at the sagittal plane ($y=0$), (a): Disc with fully permeable endplates (reference case), (b): Disc with a Schmorl's node at the upper CEP center, (c): disc with a Schmorl's node off-centred at the upper CEP. Left profiles: Oxygen (kPa), Centre profiles: Glucose (nmol/mm^3), Right profiles: Lactic acid (nmol/mm^3)..... 111
- Figure 6.3 : The Effect of changes in exchange area (EA, simulated by changes in relative diffusivity at endplates) either on lower or both upper/lower CEPs on extreme concentration values..... 112

- Figure 6.4 : Effect of changes in relative diffusivity in lower CEP on Glucose concentration profiles (darker areas at the center indicate critical regions). On the left are mid-sagittal views of solute profile ($y=0$) and on the right are the horizontal views showing the glucose extreme regions. (a) Reference case with 100% CEPs permeability, (b) Reduced lower CEP exchange area at 25% of the reference case, (c) Reduced lower CEP exchange area at 5% of the reference case. Glucose extreme values are given in (nmol/mm^3)..... 113
- Figure 6.5 : The Effect of increases in cellular metabolism (simulating growth factor injection) in either the nucleus pulposus (a) or annulus fibrosus (b) on extreme concentrations for three disc CEP conditions; disc with fully permeable CEPs, disc with a 30% relative diffusivity at lower CEP, and disc with 30% relative diffusivity at both lower and upper CEPs..... 114
- Figure 6.6 : The Effect of increase in cellular metabolism by 50% (simulating growth factor injection) on extreme glucose concentrations (nmol/mm^3). Mid-sagittal views are shown on the left whereas the horizontal views are on the right. (a) Reference case with 100% permeable CEPs, (b) increase in the nucleus with a 30% relative diffusivity at lower CEP, and (c) increase in the annulus region with a 30% relative diffusivity at lower CEP. 115
- Figure 6.7 : The effect on solute extreme concentrations of alterations in disc posture (i.e, changes in sagittal disc wedge angle) when flexing forward (F) or extending backward (E) by 2° and 4° . The reference case refers to the unaltered initial geometry. 116
- Figure 7.1 : Raffinement local du maillage du modèle axisymétrique d'un disque intervertébral..... 119
- Figure 7.2 : Sensibilité au maillage d'un modèle 3D du disque intervertébral..... 120
- Figure 7.3 : Relations entre la production de l'acide lactique et sa concentration, utilisées par Sélard et collègues (2003), et dans le modèle actuel (Bibby et al. 2005)..... 131

Figure A.1 : Modèle axisymétrique en éléments finis du disque intervertébral composé du noyau, anneau interne, anneau externe et des plaques cartilagineuses. L'approvisionnement se fait par la périphérie de l'anneau externe et par les plaques cartilagineuses.....	161
Figure A.2 : Coupe transversale du modèle 3D cartésien du disque intervertébral composé du noyau, anneau interne, anneau externe, plaques cartilagineuses supérieures et inférieures. L'approvisionnement se fait par la périphérie de l'anneau externe et par les plaques cartilagineuses.....	162
Figure A.3 : (a) élément parent pour le quadrilatère isoparamétrique (b) élément réel avec «mapping» de l'élément parent.....	179
Figure A.4 : (a) élément parent pour l'hexaèdre isoparamétrique (b) élément réel avec le mapping de l'élément parent.....	182
Figure A.5 : Point d'intégration sur l'élément quadrilatère.....	186
Figure A.6 : Organigramme de résolution des équations de diffusion avec couplage ...	196
Figure A.7 : Maillage du disque intervertébral L5-S1 montrant l'axe de rotation situé à environ 4mm postérieur au centre du disque	197

INTRODUCTION

IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DES MAUX DE DOS LOMBAIRES – IMPLICATION DU DISQUE INTERVERTÉBRAL :

Les maux de dos lombaires d'une intensité et de durée moyenne ont une incidence annuelle de 10-15% sur la population adulte. Il est considéré comme un gros fardeau pour la société, l'industrie et la médecine. Il représente dans certains pays tel que les Etats-Unis le problème de santé le plus coûteux pour la tranche d'âge 20 à 50 ans (Pope et al. 2002). Les tentatives de prévention contre ce mal de dos n'ont pas été jusqu'à date très fructueuses (Andersson 1999).

Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Woolf et Pfleger 2003), les conditions musculo-squelettiques ont un impact important sur la société dû à leur fréquence, chronicité et incapacité résultante, elles représentent une cause importante de l'absentéisme dans les pays développés. Elles viennent seconder les troubles respiratoires comme cause d'absentéisme à court terme (moins de deux semaines) et sont les causes médicales les plus communes de l'absentéisme à long terme, elles sont la deuxième raison commune des consultations médicales et constituent, dans la plupart des pays, jusqu'à 10-20% des consultations pour soins primaires (Woolf et Pfleger 2003). Le coût direct pour l'usage des services de santé concernant les conditions musculo-squelettiques représente 1% du produit national brut au Canada et 1.2% aux Etats-Unis. Les coûts indirects des conditions musculo-squelettiques (perte de productivité et de salaires) sont plus importants que les coûts directs, correspondant à 2.4% et à 1.3% des produits nationaux bruts du Canada et des Etats-Unis, respectivement. Dans ce même rapport (Woolf et Pfleger 2003), les prévisions ne sont pas moins inquiétantes que les chiffres cités plus haut puisqu'on s'attend à ce que l'impact des troubles musculo-squelettiques sur les individus et la société augmente considérablement. Plusieurs de ces

conditions sont plus répandues ou ont un plus grand impact sur les patients plus âgés. Le vieillissement prévu de la population du monde, principalement dans les pays moins développés, augmentera nettement le nombre de personnes affectées par ces conditions. En outre, les changements des facteurs de style de vie, tels que la plus grande obésité et le manque d'activité physique avec l'urbanisation du monde, va augmenter davantage ce fardeau. Bien que son étiologie soit mal comprise, dans la plupart des cas, le mal de dos lombaire semble fortement associé à la dégénérescence des disques intervertébraux (Battie et al. 2007) qui est reconnue parmi les troubles musculo- squelettiques majeurs.

Le disque intervertébral est la structure avasculaire la plus large du corps humain. Sa matrice extracellulaire est constituée et maintenue par des cellules indiquant l'importance de celles-ci pour la santé du disque. Les cellules du disque intervertébral, tout comme les autres tissus, consomment l'oxygène et le glucose pour produire l'acide lactique (Holm et al. 1982) par glycolyse (dégradation du glucose dans l'organisme au cours du catabolisme pour produire de l'énergie en forme d'adénosine triphosphate ATP). La littérature sur la structure et la fonction des disques intervertébraux sains ou dégénérés stipule le fait que la malnutrition du disque pourrait être un facteur important dans la pathogénèse de la dégénérescence de celui-ci (Nachemson et al. 1970; Urban et al. 1977; Horner et Urban 2001; Grunhagen et al. 2006), tout comme lorsque la concentration d'oxygène est basse et la concentration d'acide lactique est élevée, le métabolisme des cellules ainsi que leur viabilité sont négativement affectées (Ishihara et Urban 1999; Bibby et Urban 2004). Ainsi, la relation entre la dégénérescence du disque et la perturbation dans l'approvisionnement en nutriments est très importante, même si la perte dans l'approvisionnement qui provoque la dégénérescence du disque, cependant, n'est pas prouvée.

Les nutriments, essentiels à la viabilité cellulaire, sont transportés vers le disque par les vaisseaux sanguins. Lorsque les petits solutés tels que l'oxygène, le glucose ou

l'acide lactique (lactate) diffusent à travers la matrice, des gradients de concentrations se forment dépendamment de l'équilibre entre le taux de transport à travers la matrice et l'activité cellulaire. Ces concentrations ne peuvent pas se développer indépendamment puisque leurs consommations (oxygène et glucose) ou production (lactate) sont couplées. Des mesures directes de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de contraste ont montré que le transport dans le disque a été inhibé au début de la dégénérescence (Nguyen-minh et al. 1998). Une autre preuve de perturbation dans le transport de solutés dans les disques dégénérés se traduit par le niveau élevé de l'acide lactique et du pH mesurés dans ces disques (Diamant et al. 1968; Kitano et al. 1993)

Cependant, une compréhension des mécanismes qui régulent le transport des nutriments est offerte partiellement par des études expérimentales. Des modélisations complémentaires et des investigations numériques doivent s'y ajouter pour analyser les principaux paramètres qui affectent la nutrition du disque. De telles études auront pour but d'identifier la distribution et les interactions des espèces chimiques à l'intérieur du disque pour prédire la fonction et la viabilité des cellules soumises à différentes propriétés tissulaires et conditions mécaniques et physiologiques. À long terme, ces travaux ont pour but d'améliorer les moyens de prévention et le traitement des dégénérescences des disques.

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTÉRATURE

- On peut regrouper les études effectuées sur le sujet du disque intervertébral en quelques thèmes principaux (Gruber et Hanley 2003), à savoir: l'étude de la fonction des cellules, l'étude de la nutrition du disque, les études biomécaniques sur les disques dans les conditions intacte et perturbée, l'étude de la structure des plaques cartilagineuses, les études reliées au traitement des pathologies discales telles que le génie tissulaire, la thérapie génétique et la culture ou encore la manipulation des cellules du disque.

- Comme tout tissu conjonctif, le disque intervertébral ainsi que le cartilage se composent de cellules et d'une matrice extracellulaire. Malgré la différence qui existe dans la teneur de chacun des constituants, ces deux tissus sont tous les deux formés de cellules chondrocytes qui baignent dans une matrice composée de fibres collagènes et de protéoglycanes. Les études effectuées sur la malnutrition de l'un peuvent facilement être étendues à l'autre tissu.

- Dans cette revue de littérature, on donnera un aperçu sur les études expérimentales ainsi que les développements analytiques et numériques relatifs à la nutrition du disque intervertébral. Un intérêt particulier sera porté au transport des solutés tels que l'oxygène, le glucose et l'acide lactique dans le disque intervertébral ainsi qu'aux facteurs qui influencent la nutrition du disque.

1.1. Études expérimentales

1.1.1. Étude sur le transport et les propriétés des solutés dans le disque intervertébral

1.1.1.1. Études In-vitro

Les premières études sur le transport des espèces dans le disque ont été réalisées *in vitro* avec des traceurs fluorescents ou radioactifs injectés dans un animal, ce dernier a été euthanasié et le disque examiné (Brodin 1955). Ces études ont montré clairement que le traceur a pénétré dans le disque via les plaques cartilagineuses et via la périphérie de l'anneau. Dans une série d'études, Holm et Nachemson (1988) ont démontré que la fumée de cigarette inhibe le transport de l'oxygène et l'évacuation de l'acide lactique dans le disque; la tension d'oxygène diminue et donc augmente la concentration de l'acide lactique et baisse le niveau du pH dans le disque. Dans une autre étude, ils ont démontré que l'exercice à long terme (3 mois) augmentait considérablement le transport de l'oxygène dans le disque (Holm et Nachemson 1983) même si l'exercice à court terme était sans effet (Urban et al. 1982). Dans une analyse qualitative, Nachemson et collègues (1970) ont suivi la diffusion d'un colorant à travers l'anneau et les plaques cartilagineuses de disques lombaires (L3-L4 et L4-L5) prélevés de cadavres humains. Les auteurs ont confirmé que la diffusion dans le disque se fait via les plaques cartilagineuses et via la périphérie de l'anneau externe et que la portion centrale du disque et la périphérie de l'anneau externe étaient perméables. En contraste ils suggèrent que la région des plaques cartilagineuses adjacentes à l'anneau était imperméable probablement du à la diminution de capillarités dans cette région.

Le système artériel et veineux qui alimente les corps vertébraux a été bien décrit par Crock et collègues (1988). Le parcours de la distribution des branches majeures des artères lombaires vers les corps vertébraux est formé à la naissance et demeure ainsi durant toute la vie. Cependant des changements dramatiques surviennent avec la

croissance quant aux capillarités des plaques cartilagineuses et le mode de drainage. Les capillarités pénètrent les canaux dans les plaques sous-chondrales pour se terminer en boucle à la jonction os/cartilage (Oki et al. 1996). La densité de ces capillarités se voit diminuer et leurs terminaisons plus petites dans la région de l'anneau interne par rapport à la région du noyau (Crock et al. 1988).

Dans, une étude quantitative (Maroudas et al. 1975), la diffusion du glucose dans l'anneau fibreux et dans l'interface os-cartilage a été évaluée *in vitro* en analysant des disques lombaires (L4-L5). Les spécimens découpés horizontalement et verticalement provenaient de régions différentes centrales et périphériques des plaques cartilagineuses et de l'anneau fibreux. Le coefficient de diffusion du glucose dans l'anneau fibreux a été évalué à $2.5 \text{ cm}^2/\text{s}$ à 37°C . Dans cette même étude, la densité cellulaire a été mesurée par unité de volume. Les auteurs stipulent que la densité cellulaire du disque est basse comparée aux autres tissus et que la distribution cellulaire n'est pas homogène puisque les cellules sont plus nombreuses dans les plaques cartilagineuses et moins nombreuses dans le noyau. Certains résultats de cette étude qui ont servi comme données de base dans l'étude actuelle sont résumés dans le tableau 1.1.

Densité cellulaire ($\times 10^3$) mm^3				
	15 ans	18 ans	56 ans	Moyenne
Plaques cartilagineuses	12.6	15.4	17.1	15.0
Anneau fibreux	6.9	8.4	11.6	9.0
Noyau pulpeux	3.3	4.3	4.7	4.0

Tableau 1.1 : variation régionale dans la densité cellulaire du disque intervertébral humain (adapté de (Maroudas et al. 1975))

Ici les auteurs ont évalué la densité cellulaire du disque dans le but d'estimer les besoins glycoliques du disque en extrapolant les données glycoliques du cartilage articulaire avec les densités cellulaires relatives.

Puisque les cellules utilisent le glucose pour produire de l'ATP (adénosine triphosphate) et que l'acide lactique est le métabolite résultant, les concentrations de glucose et d'acide lactique sont nécessairement couplées ainsi que les concentrations d'oxygène et de lactate à travers l'effet Pasteur¹ (Holm et al. 1981; Ishihara et Urban 1999). Il en découle que le centre du disque subit des concentrations basses de glucose et d'oxygène et des taux élevés d'acide lactique (Holm et al. 1981). Ce microenvironnement affecte non seulement la synthèse de la matrice mais aussi les taux métaboliques et l'énergie produite. La consommation d'oxygène et la production de l'acide lactique sont toutes deux influencées par la concentration d'oxygène et le pH du tissu. Ces taux métaboliques ont un effet important sur la nutrition puisque les nutriments diffusent sous l'effet d'un gradient dû au métabolisme cellulaire (Bibby et al. 2005). Ces auteurs ont mesuré les concentrations d'oxygène et de glucose en utilisant des électrodes, et celle de l'acide lactique biochimiquement. Ces mesures ont été effectuées sur des cellules de noyaux bovins, isolées et insérées dans une chambre de métabolisme, et ont servi à développer des équations à partir des résultats présentés dans la figure 1.1. Ces équations prédisent l'effet de la concentration d'oxygène et du pH du milieu sur les taux de consommation d'oxygène et de production d'acide lactique. Les auteurs suggèrent que ces équations pourraient être utilisées pour le développement de modèles plus réalistes du transport des nutriments dans le disque en conjonction avec d'autres mesures de variables telles que la densité cellulaire ou les coefficients de diffusion.

¹ Inhibition de la glycolyse anaérobie, et donc de la formation de l'acide lactique au cours de la respiration en aérobiose.

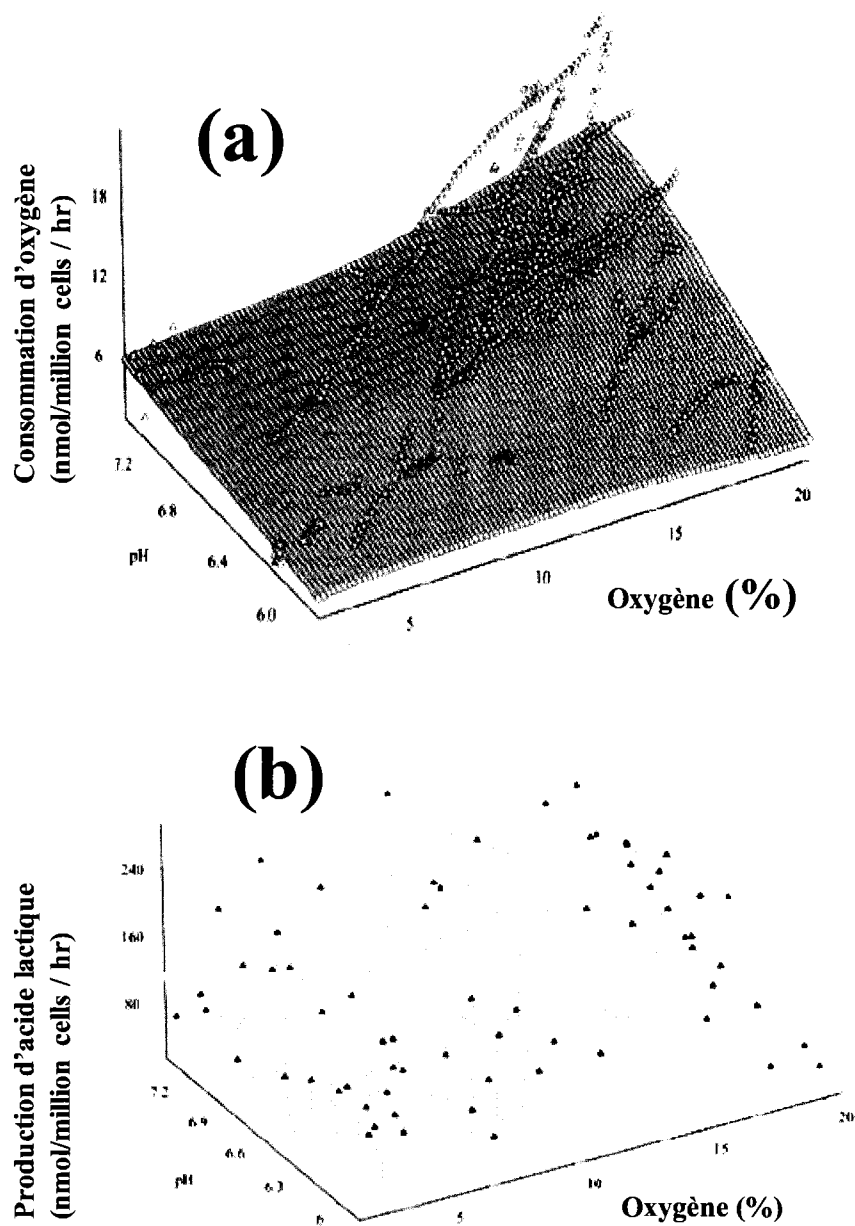


Figure 1.1 : Couplage des solutés, (a) : Consommation d'oxygène versus sa concentration et le pH. (b) : Production d'acide lactique versus la concentration d'oxygène et le pH. (Adapté à partir de Bibby et al (2005))

Dans une série de recherches, Travascio et Gu (2007), ont effectué une analyse quantitative de la diffusion anisotrope dans l'anneau du disque en utilisant la technique FRAP². Ils ont déterminé expérimentalement le tenseur de diffusion des solutés avec une masse moléculaire < 332 Da sur 9 disques bovins (S2-3 et S3-4) en considérant deux facteurs : la région du disque (antérieure et postérieure) et la direction (axiale, circonférentielle et radiale) dans la région de l'anneau. Ils conclurent que la diffusion était sensible à ces facteurs puisqu'il existe un ratio d'environ 1.2 entre la diffusivité radiale et axiale et de 1.15 entre la diffusivité antérieure et postérieure dans la région de l'anneau. Cette différence est encore plus prononcée dans les disques lombaires humains (L3-L4) (Travascio et al. 2008) où la diffusivité axiale est deux fois et demi plus élevée que la diffusivité radiale dans la région antérieure de l'anneau et elle diminue d'un facteur de 3 en allant de la région proche du noyau vers la périphérie de l'anneau. Dans tous les cas, les auteurs n'ont pas noté de différence significative entre la direction axiale et circonférentielle. L'anisotropie de la diffusion du glucose a été analysée par (Jackson et al. 2008) sur des disques bovins. Les auteurs ont démontré que la diffusivité du glucose est influencée par la direction (axiale ou radiale) puisqu'ils ont observé un facteur de 1.5 environ entre la diffusivité axiale et radiale dans la région de l'anneau. Lorsque la déformation augmente de (0% à 20%), la diffusivité du glucose diminue d'un facteur de 1.7 environ.

1.1.1.2. Études In-vivo

Urban et collègues (1977) ont effectué une étude *in vivo* sur des sujets canins pour étudier le phénomène de diffusion dans les disques intervertébraux. En utilisant des traceurs radioactifs sur des chiens anesthésiés, les auteurs ont évalué le taux de diffusion et le taux de consommation de l'ion de sulfate (³⁵S) et du méthyle glucose (³H) dans le disque. Ils en conclurent que les petits solutés se transportaient définitivement par diffusion via les plaques cartilagineuses et via la périphérie de l'anneau externe. Des

² Fluorescence recovery after photobleaching.

études antérieures ont montré une relation quasi-linéaire entre le pH mesuré et la concentration de l'acide lactique dans le disque intervertébral humain (Diamant et al. 1968). Ces derniers ont mesuré un pH moyen de 6.6 dans le noyau de disques dégénérés sur un échantillon de 9 patients en milieu chirurgical. Dans les mêmes normes, Kitano et collègues (1993), ont mesuré *in vivo* et *in vitro* le pH des disques intervertébraux humains. Le pH de 6.65 ± 0.07 a été mesuré dans les disques dégénérés, beaucoup plus bas que celui mesuré dans les disques normaux dont la valeur est de 7.14 ± 0.04 . Les valeurs de l'acide lactique allant de 2 mmol/l jusqu'à 6 mmol/l ont été mesurées dans la région de l'anneau de disques de patients souffrant de maux de dos lombaires ou de scoliose (Bartels et al. 1998).

Dernièrement, le développement des IRM (Images à Résonance Magnétique) a permis l'investigation non invasive du transport dans les disques animaux et humains *in vivo*. Un milieu paramagnétique est injecté par voie intraveineuse, le transport est ensuite déterminé à partir de l'augmentation dans l'intensité du signal dans le disque. Le mouvement du contraste donne une indication sur le chemin du transport. Hukins (1988) explique l'importance et l'efficacité de l'IRM dans l'investigation des pathologies discales; il explique comment l'IRM qui est moins nocive que les radiations a l'avantage de visionner les tissus mous sans contact avec le milieu; il examine également la structure des disques dégénérés. En comparant la dégénérescence du disque évaluée par IRM avec la hauteur du disque évaluée par radiographie sur des travailleurs, il apparaît que lorsque la dégénérescence progresse, la hauteur du disque diminue (Frobin et al. 2001).

D'autres techniques de mesure *in vivo* par électrodes ont été développées pour mesurer le mouvement des gaz dissouts dans le disque (O'Hare et al. 1991). De telles électrodes ont été utilisées pour enregistrer la variation de la concentration d'oxygène dans des disques canins (Holm et al. 1982). Par cette même technique, la tension de l'oxygène de l'ordre de 0.53 – 1.06 kPa a été mesurée *in vivo* dans le noyau du disque intervertébral canin (Ejeskar et Holm 1979).

1.1.2. Études sur les plaques cartilagineuses

1.1.2.1. Études *In-vitro*

La densité et l'intégrité des lits capillaires diminue avec l'âge et varie entre les espèces. Les nutriments fournis par les capillaires doivent pénétrer une couche dense de cartilage hyalin que constituent les plaques cartilagineuses avant d'atteindre la matrice du disque (Oki et al. 1996). La composition de ces plaques chez l'être humain est similaire à celle des autres cartilages, mais elle est moins hydratée que le cartilage de la hanche ou du genou (Roberts et al. 1989). La calcification des plaques cartilagineuses peut agir comme une barrière importante pour le transport des nutriments. Son épaisseur diminue avec l'âge et se calcifie en obstruant le passage des nutriments du et vers le disque (Bernick et Cailliet 1982). Les auteurs Schmorl et collègues (1971) et Vernon-Roberts (1986) ont effectué des études pathologiques détaillées sur le disque, ils stipulent que les signes de dégénérescence sont très fréquents chez les adultes dans leur trentaine et confirment la haute fréquence de la rupture des plaques cartilagineuses et des nœuds de Schmorl. D'autres études *in vitro* (Nachemson et al. 1970) ont également montré la calcification des plaques en suivant la diffusion d'un colorant à travers le disque et ont suggéré que seule la partie des plaques au dessus du noyau était perméable. Des plaques cartilagineuses provenant de donneurs humains ont été analysées par Roberts et collègues (1989,1996) dans des études destinées à évaluer les propriétés de transport des nutriments dans les plaques; ici les auteurs ont mesuré l'épaisseur des plaques dont la valeur moyenne est de 0.62 ± 0.29 mm. Ces études ont montré que la calcification des plaques diminuait le transport des nutriments dans le disque et que la diminution des protéoglycanes dans les plaques accélérât leur perte dans le noyau et donc contribuait à sa dégénérescence. Récemment, Hulme et collègues (2007) ont investigué l'effet de la santé du disque humain et de la hauteur de ses plaques cartilagineuses sur la nature de la fracture de celles-ci. Vingt unités fonctionnelles de la colonne vertébrale ont été prélevées de sujets humains (T9-L5). Les spécimens ont été soumis à des charges de compression jusqu'à la rupture. L'état du disque donné par sa teneur en

glycosaminoglycanes dans la région du noyau a été évalué. Les auteurs ont observé une relation négativement linéaire entre la santé du disque et la raideur des plaques cartilagineuses. Acosta et collègues (2007) ont démontré l'évidence que la plaque cartilagineuse inférieure était plus calcifiée que la plaque supérieure dans le cas de disques dégénérés. Les auteurs suggèrent que la plaque inférieure peut être considérée comme cible initiale de thérapies dont le but est d'améliorer la nutrition du disque en réparant ou en inversant le processus de sa dégénérescence. Dans une série d'analyses *in vitro* sur 8 unités fonctionnelles de donneurs âgés entre 19 et 86 ans, Benneker et collègues (2005) concluent que l'occlusion des plaques cartilagineuses coïncidait parfaitement avec la dégénérescence du disque surtout pour les parties adjacentes au noyau, ce qui supporte l'hypothèse qu'une telle calcification peut limiter le transport des nutriments du et vers le disque et donc causer sa dégénérescence. Le centre des plaques cartilagineuses (adjacent au noyau) se trouve être la partie la plus vulnérable des plaques cartilagineuses lombaires et sacrale (Grant et al. 2001). Des résultats d'une autre étude *in vitro* sur des segments provenant de 41 autopsies appuient l'hypothèse que la dégénérescence du disque commençait dans le noyau (Haefeli et al. 2006). Tout récemment, Haschtmann et collègues (2008) ont effectué une étude *in vitro* sur des disques thoraco-lombaires et lombaires de lapins et ont observé l'effet de l'induction de la fracture des plaques cartilagineuses sur la santé du disque. Il en résulte que de telles fractures provoquent une apoptose³ et nécrose⁴ de certaines cellules du noyau et de l'anneau, ce qui peut éventuellement initier la dégénérescence du disque.

1.1.2.2. Études In-vivo

Les travaux de Urban et collègues (1977) sur la diffusion de petits solutés dans les disques intervertébraux de sujets canins ont permis de conclure que pendant que la périphérie de l'anneau externe était complètement perméable, les plaques cartilagineuses

³ L'apoptose s'inscrit dans un processus actif d'autodestruction (suicide) cellulaire par la fragmentation des constituants de la cellule.

⁴ Mort et désintégration localisées des cellules du tissu; il y a, consécutivement, liquéfaction ou coagulation du contenu cellulaire

le sont à 85% au dessus du noyau, à 35% au dessus de l'anneau interne et quasiment imperméable au dessus de l'anneau externe. Dans une étude récente, Rajasekaran et collègues (2004) ont documenté par l'analyse d'une série d'images par résonnance magnétique (IRM) le parcours de la diffusion dans 150 disques lombaires humains, dont 96 normaux et 54 dégénérés et ce pendant une durée allant jusqu'à 24h. Les auteurs ont démontré qu'il existe un lien étroit entre l'âge du patient et la dégradation des plaques cartilagineuses tout en proposant une classification basée sur des caractéristiques de diffusion pour différencier entre l'âge et la dégénérescence du disque. Cette étude fut également la première étude *in vivo* à prouver que l'état de la zone des plaques cartilagineuses était le facteur le plus important à influencer la diffusion dans le centre du disque. En utilisant l'oxyde d'azote (Nitrous Oxide) comme traceur, Urban et collègues (2001) ont mesuré par électrodes le transport dans les disques scoliotiques; les auteurs suggèrent que la calcification des plaques cartilagineuses peut décélérer la diffusion des petits solutés. Il a été également démontré que les blessures sur les plaques cartilagineuses causaient des altérations dégénératives dans une étude *in vivo* sur des disques porcins (Cinotti et al. 2005).

1.1.3. Effet de la posture et du chargement mécanique

La plupart des personnes atteintes de maux de dos lombaires se plaignent de la difficulté à s'asseoir convenablement, avec du mal à garder le dos droit au lever. Dans l'étude présente, on s'intéressera à l'effet de la posture du disque L5-S1 sur le gradient des solutés au centre du disque, spécialement entre la posture plus cyphotique (assise) et plus lordotique (debout). On citera ici quelques études effectuées à ce sujet.

En 1953 Keegan a effectué une étude sur plus de 3000 personnes se plaignant de maux de dos lombaires et dont la moitié s'est faite opérée d'une hernie discale lombaire. Il a exploré les altérations dans la courbe lombaire dans différentes positions debout et assises. L'auteur a étudié les différentes positions que peut prendre la colonne vertébrale dans des situations quotidiennes et l'effet de différents supports sur la courbe lombaire.

Parmi ses conclusions, celles effectuées sur des sujets normaux, comme illustrés dans la figure 1.2, démontrent la position la plus confortable et la plus physiologiquement normale pour un être humain adulte, ici dénotée par la position B.

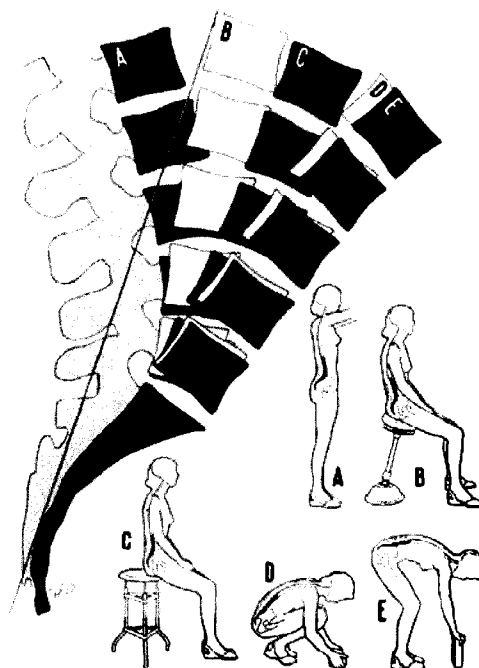


Figure 1.2 : Radiogramme de la colonne lombo-sacrale de sujets normaux dans 5 différentes positions illustré par des photographies de corps humains, le sacrum étant superposé dans chaque tracé. La position B est la plus confortablement équilibrée en termes de relaxation de muscle (l'angle entre le tronc-cuisse et le genou est de 135°). (Keegan 1953).

Dans les travaux de Lord et collègues (1997), 109 patients dont 39 femmes et 70 hommes avec des maux de dos lombaires ont été radiographiés dans des positions debout et assises. Ces patients avaient une moyenne d'âge de 47 ans et n'avaient aucun historique de fusion lombaire ou de déformation de la colonne vertébrale. Parmi les résultats que l'on retient, la lordose lombaire en position debout est en moyenne de

presque 50% plus grande que celle en position assise ; la lordose lombaire augmente de $\sim 3^\circ$ à chaque niveau lombaire lorsqu'on passe de la position assise à la position debout.

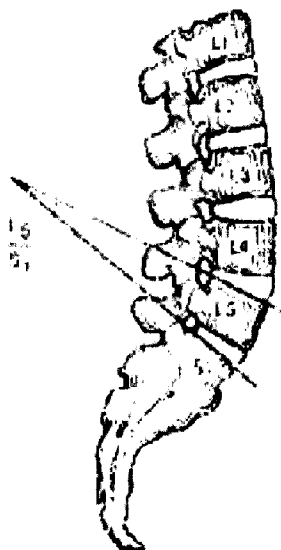


Figure 1.3 : Lordose uni-fonctionnelle mesurée entre la plaque supérieure de L5 et la plaque supérieure de S1.(Lord et al. 1997)

Le chargement mécanique peut également influencer le transport des nutriments : Des mesures directes de pression intra-discales lombaires effectuées *in vivo* indiquent qu'en réalité le disque est toujours soumis à des charges à travers l'effet combiné du poids du corps et de l'activité musculaire (Nachemson et Morris 1964). Le cycle diurne de perte et de regain de fluide sous l'effet de charges mécaniques, peut avoir des conséquences importantes pour le transport puisque les facteurs qui affectent la diffusion tels que la hauteur du disque et les diffusivités sont sensibles à l'hydratation du disque (Boubriak et al. 2003). Adams et collègues (1986) ainsi que Ohshima et collègues (1989) ont confirmé que les charges appliquées sur le disque ainsi que sa forme influençaient le transport. Ohshima et Urban (1992) qui ont effectué des études *in vitro* sur des disques humains et bovins, ont montré que le niveau de pH affectait la synthèse des protéoglycanes qui par conséquent influence l'hydratation du disque, et suggèrent qu'un niveau de pH en dessous de 6.8 peut causer la dégénérescence du disque.

La contribution fournie à la nutrition par le pompage des petits solutés transportés par convection a été étudié par Katz et collègues (1986). Ces auteurs ont évalué l'effet du mouvement passif continu d'une unité fonctionnelle lombaire sur le transport du sulfate radioactif ($^{35}\text{SO}_4$). Lorsque comparés à des groupes de contrôle, les auteurs conclurent que le mouvement du fluide, ne facilitait pas le transport des petits solutés, en accord avec les conclusions de Urban (1977). Toutefois, le chargement peut affecter le transport des nutriments en altérant la hauteur du disque et donc la distance de diffusion, puisque la quantité d'eau expulsée affecte la diffusivité et l'activité cellulaire (Urban 2002; Grunhagen et al. 2006).

1.1.4. Génie tissulaire et réparation biologique

A travers le temps, en suivant le succès apparent de l'implantation des chondrocytes, on remarque un intérêt croissant pour les moyens permettant d'introduire la réparation biologique des disques intervertébraux (Alini et al. 2002). Certaines solutions impliquent la stimulation des cellules du disque résidentes en utilisant des facteurs de croissance (IGF-1) ou à travers une approche thérapeutique génétique. Dans une série d'études, Masuda et collègues ont effectué plusieurs recherches bibliographiques sur les études réalisées *in vivo* et *in vitro* pour l'usage de facteurs de croissance (FC) pour le traitement de la dégénérescence du disque en stimulant la régénération des cellules (Masuda et An 2004; Masuda et al. 2004; Masuda et An 2006). Il apparaît que la thérapie de l'injection des FC possède un grand potentiel pour les patients souffrant de maux de dos lombaires chroniques.

Une autre approche serait d'insérer des cultures de tissus de disque, dans l'espoir que les cellules stimulées puissent restaurer les fonctions du disque en produisant une nouvelle matrice pour remplacer le tissu dégénéré. Le succès de telles approches exige que les cellules demeurent en vie, et donc requiert que la quantité d'apport nutritif vers les cellules soit suffisante pour le maintien des concentrations extracellulaires à des niveaux optimums (Grunhagen et al. 2006). A quel point ces conditions peuvent être

respectées dans le traitement des disques dégénérés reste inconnu. Des études par IRM et par électrodes montrent que l'apport nutritif des disques dégénérés, est très faible (Nguyen-minh et al. 1997; Urban et al. 2001; Rajasekaran et al. 2004). Plusieurs cellules étant mortes (Roberts 2002), de tels disques dégénérés peuvent ne pas supporter un apport nutritif additionnel émanant d'une augmentation dans l'activité ou densité cellulaire, auquel cas le traitement sera voué à l'échec. En conséquence, ces traitements devraient être offerts uniquement à des patients dont l'apport nutritif est prouvé adéquat.

1.2. Études numériques et mathématiques

Les modèles expérimentaux sur les animaux sont limités et coûteux, de plus il est difficile de prendre des mesures sur les êtres humains. Cependant, les modèles mathématiques, lorsque validés, sont assez prédictifs et puissants capables de fournir les informations pertinentes sur les états intacts et perturbés d'un système biologique complexe tel que le disque intervertébral. Au cours de la dernière décennie, l'application de modèles mathématiques réalistes et complexes a énormément augmenté dans tous les domaines de la biomécanique. Les quelques modélisations réalisées jusqu'à présent sur la nutrition du disque intervertébral, ont montré le potentiel de telles recherches pour élucider comment une perturbation dans l'apport nutritif ou des propriétés du disque peuvent influencer le métabolisme et la viabilité cellulaire. Les premiers modèles étaient de simples modèles analytiques unidimensionnels qui considéraient le taux de consommation des cellules comme grandeur constante. Ces calculs (Maroudas et al. 1975) ont indiqué que la nutrition du glucose dans le centre du disque était précaire, et que la concentration du glucose et de l'oxygène étaient basses au centre du disque contrairement à celle de l'acide lactique, en accord avec des mesures expérimentales. Ces études ont également montré que les mesures expérimentales des gradients d'oxygène (Katz et al. 1986) ou le transport des petits solutés (Urban et al. 1978) dans le disque pouvait se traduire uniquement par diffusion même s'il y a mouvement de fluide (Urban et al. 1977; Katz et al. 1986).

Les disques intervertébraux exhibent des déformations temporaires lorsque soumis à des charges, ces déformations sont influencées par l'écoulement du fluide du et vers le disque et par les déformations viscoélastiques des fibres de l'anneau (Broberg 1993). Cet auteur a élaboré un modèle mécanique pour étudier de telles déformations et en conclut par exemple que l'écoulement diurne normal est de - 40 % du fluide du disque contenu le soir après une journée d'activités normales.

L'effet des altérations du fluide contenu dans le noyau du disque intervertébral sur la mécanique d'une unité fonctionnelle lombaire a été analysé par un modèle élasto-statique tridimensionnel avec la méthode des éléments finis (Shirazi-Adl 1992). L'auteur en déduit que la perte du fluide du disque perturbait le fonctionnement normal du noyau et prédisposait l'anneau à une instabilité, le corps vertébral à une déformation modifiée et les facettes à une charge élevée. Argoubi et Shirazi-Adl (1996) ont effectué une étude poroélastique tridimensionnelle non-linéaire sur le fluage d'une unité fonctionnelle lombaire soumise à une charge de compression axiale de 400N, 1200N et 2000N au dessus de la vertèbre supérieure pour une période de 2h. Ils en déduisent que la perte de fluide dans le disque augmente avec le temps, elle atteint jusqu'à 11% du volume de fluide initial et que la diminution de la perméabilité empêchait l'expulsion du fluide sous de larges déformations.

Les profils de concentration de l'oxygène ont été évalués par Stairmand et collègues (1991) en utilisant l'équation de Poisson bidimensionnelle pour décrire la distribution en régime permanent du soluté. Ce modèle a été résolu numériquement en utilisant la méthode des différences finies avec sur-relaxation. Les auteurs ont considéré les effets de la relation non linéaire du type Michaelis-Menten entre la consommation de l'oxygène et sa concentration, basé sur des données expérimentales. Leur modèle a démontré que la concentration du nutriment était plus influencée par son taux de consommation, l'épaisseur du disque et sa surface d'échange. Ainsi le gradient des concentrations calculées et pour des niveaux physiologiques de ces paramètres, stipule

augmentait. Ils dénotent également un comportement inverse de l'acide lactique puisque celui-ci atteint son maximum au centre du disque, en conséquence le niveau de pH, directement relié à cette concentration sera plus acide dans ces même régions du disque. Les auteurs remarquent que la concentration des solutés dans la région du noyau est plus influencée par les conditions aux bords au dessus des plaques cartilagineuses plutôt que par celles à la périphérie de l'anneau externe. De ces travaux les auteurs déduisent que la méthode des éléments finis peut être utilisée pour la prédiction des gradients de concentration à travers le disque en relation avec les changements que peuvent subir les plaques cartilagineuses, les propriétés du disque ainsi que l'activité cellulaire.

Le parcours de l'écoulement du fluide dans le disque intervertébral qui résulte de la charge spinale diurne moyenne a été étudié par Ferguson et collègues (2004). Ces auteurs ont voulu déterminer la contribution relative de la diffusion et de la convection dans le transport des solutés du et vers le disque. Ils ont donc évalué l'effet de l'obstruction de l'apport nutritif par les plaques cartilagineuses ou par la périphérie de l'anneau externe sur l'échange de fluide et ceci sans altérer la diffusivité en fonction de la teneur en eau. Trois régions distinctes ont été considérées pour le disque (noyau, anneau et os cartilagineux) avec plusieurs matériaux différents comme indiqué dans la figure 1.6.

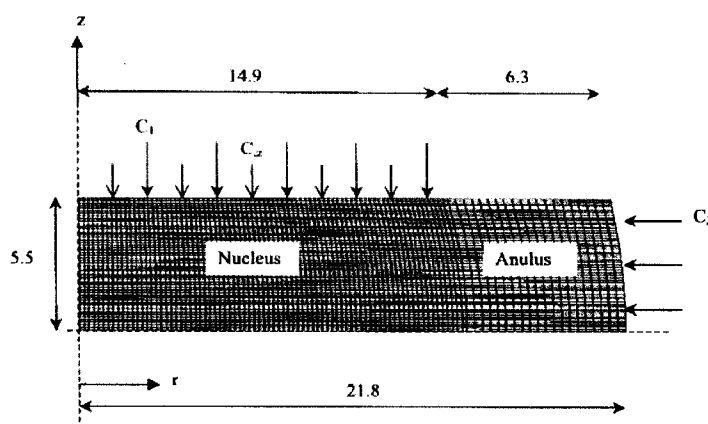


Figure 1.5 : Maillage en éléments finis du disque intervertébral. L'apport des nutriments par les bords sont également illustrés. Les dimensions sont en millimètre. (Selard et al. 2003)

Un modèle poroélastique avec une procédure itérative est utilisé pour cet effet. En subdivisant la charge diurne, à chaque pas de temps, l'écoulement du fluide dû à la compression ou au gonflement est calculé. Les auteurs ont ensuite utilisé un modèle couplé diffusion/convection pour évaluer les concentrations des solutés dont la masse moléculaire varie entre 400 Da et 40 kDa, sans toutefois considérer le terme source qui correspond au taux de consommation/production des solutés. En accord avec des études antérieures, le mouvement du fluide n'a pas influencé le transport des petits solutés tel que l'oxygène, le glucose et l'acide lactique. L'échange de fluide durant un cycle complet de chargement diurne a un impact modeste sur le transport des larges solutés, cependant ces solutés sont extrêmement influencés par la convection durant le gonflement

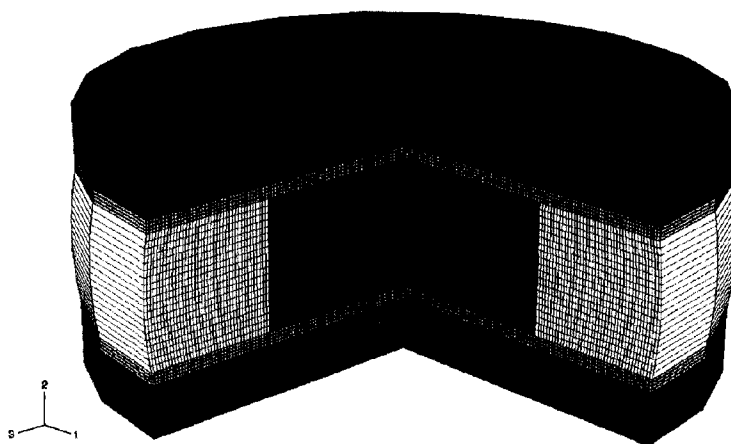


Figure 1.6 : Modèle axisymétrique en éléments finis d'un disque intervertébral lombaire avec des propriétés distinctes pour le noyau, substance fondamentale de l'anneau, fibres de l'anneau, plaques cartilagineuses, plaques osseuses, os spongieux et vertèbre corticale (Ferguson et al. 2004).

Un modèle 3D non-homogène en éléments finis avec deux régions distinctes (anneau et noyau) a été développé par Yao et Gu (2007). Les auteurs ont considéré une hauteur constante de 10 mm sur tout le disque. En utilisant un logiciel commercial pour analyser le changement dans les propriétés mécaniques, chimiques et électriques du disque intervertébral humain pendant la compression axiale non confinée du soluté (IGF -

I). Les auteurs ont montré que la diminution de la teneur en eau et de la perméabilité des plaques cartilagineuses diminuait la concentration des solutés (ions Na^+ et Cl^-). En analysant le transport du facteur de croissance (IGF-1) dans une étude effectuée sur le cartilage, Gardiner et collègues (2007) ont développé un modèle mathématique axisymétrique basé sur la théorie des milieux poreux où le cartilage est considéré comme mixture triphasique : solide (matrice extracellulaire, protéines ..etc.), liquide (fluide interstitiel) et soluté (IGF-I). Ils ont montré que le transport des gros solutés tel que (IGF-I), peut être amélioré par le chargement cyclique dans les couches extérieures du cartilage.

Récemment, dans un modèle tridimensionnel, l'effet de la compression sur la distribution de l'oxygène et de l'acide lactique et de leur métabolisme dans le disque intervertébral a été étudié (Huang et Gu 2008). Les résultats montrent que la compression dynamique augmente la concentration d'oxygène et diminue celle de l'acide lactique dans le disque. Ces effets sont plus prononcés dans les disques à faible perméabilité des plaques cartilagineuses. En contraste, la compression statique diminue la concentration d'oxygène ainsi que le pH du tissu. Les auteurs, stipulent également que la compression dynamique favorise la consommation d'oxygène ainsi que la production de l'acide lactique. Pourtant les équations de couplage utilisées dans leur modèles et qui proviennent de la littérature (Bibby et al. 2005), montrent que ces taux métaboliques (consommation de l'oxygène et production de l'acide lactique) évoluent inversement. De plus, ces auteurs considèrent seulement deux régions dans le disque (anneau et noyau) et négligent l'épaisseur des plaques cartilagineuses.

CHAPITRE II

ANATOMIE DU DISQUE INTERVERTEBRAL

2.1. La colonne vertébrale

La colonne vertébrale est une structure complexe avec des constituants rigides et mous. Les os de la colonne ou vertèbres, forment les éléments rigides de la structure. Ils protègent la moelle épinière et les nerfs qui en émanent. La structure des vertèbres varie en quelque sorte suivant la longueur de la colonne. Toutefois, chaque corps vertébral consiste en une portion antérieure optimisée pour maintenir les charges compressives, et d'éléments postérieurs optimisés pour protéger la moelle épinière tout en facilitant le mouvement. Entre les vertèbres se trouvent les disques intervertébraux qui forment un coussin viscoélastique pour distribuer et atténuer les forces tout en permettant la flexibilité de la colonne (Kurtz et Edidin 2006).

D'une manière générale, la colonne vertébrale peut être considérée comme un ensemble de trois grandes parties à savoir : la partie cervicale, thoracique et lombaire (figure 2.1). Chacune de ces parties est composée de vertèbres osseuses connectées entre elles par des disques flexibles. Les vertèbres sont également connectées entre elles par des ligaments et par des joints de facette. Grâce à leur flexibilité, les disques intervertébraux offrent à la colonne vertébrale les mouvements de flexion et de torsion de façon à ce que le corps puisse adopter une multitude de postures (Hukins 1988). La colonne vertébrale humaine compte 23 disques, représentant entre 20 et 30% de sa longueur totale (figure 2.1).

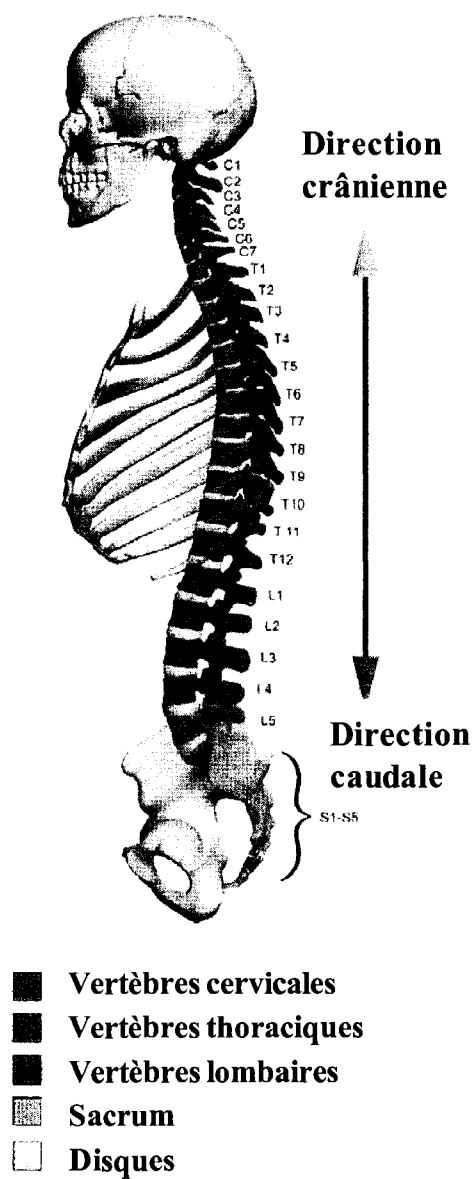


Figure 2.1 : Vue latérale de la colonne vertébrale humaine. (Kurtz et al. 2006)

2.2. Le disque intervertébral

Même si ses épaisseurs antérieures et postérieures ne sont pas identiques et que sa section n'est pas tout à fait circulaire, le disque intervertébral peut être considéré comme ayant une forme cylindrique. Il est constitué de trois régions (figure 2.2):

- le noyau pulpeux au centre,
- l'anneau fibreux constitué de lamelles entourant le noyau pulpeux,
- les plaques cartilagineuses qui recouvrent le dessus et le dessous du noyau et de l'anneau.

2.2.1. Le noyau pulpeux (Nucleus pulposus)

Le noyau consiste en une matrice gélatineuse de protéoglycanes (PGs) et de collagène non-organisé principalement de type II (Hukins 1988). Les Protéoglycanes (PGs) sont composés d'acides polysaccharides communément appelés glycosaminoglycannes (GAGs) associés avec une petite quantité de protéines. Chez les enfants et les jeunes adultes où les PGs et l'eau constituent près de 50% et 80% de sa masse humide totale respectivement, le noyau est gélatineux et très distinct de l'anneau (Eyre 1979). Avec l'âge, la limite entre ces deux régions devient moins apparente et le noyau s'assèche et devient moins fibreux (Roberts 2002). Dans un disque typiquement sain, chez le jeune adulte, le noyau pulpeux est une masse semi-fluide d'un matériau muqueux (de la consistance d'un gel à dentifrice). Embryologiquement, le noyau pulpeux provient de cellules notochordales. D'un point de vue biomécanique, le noyau pulpeux peut se déformer sous pression mais en tant que fluide son volume ne peut pas être compressé lorsque soumis à une pression d'une quelconque direction, le noyau va se déformer et donc transmettre cette pression dans toutes les directions (Bogduk et Twomey 1987). La densité cellulaire dans le noyau pulpeux est très faible (4000 cellules/mm³) comparée à d'autres tissus comme le cartilage (15000 cellules/mm³) (Maroudas et al. 1975).

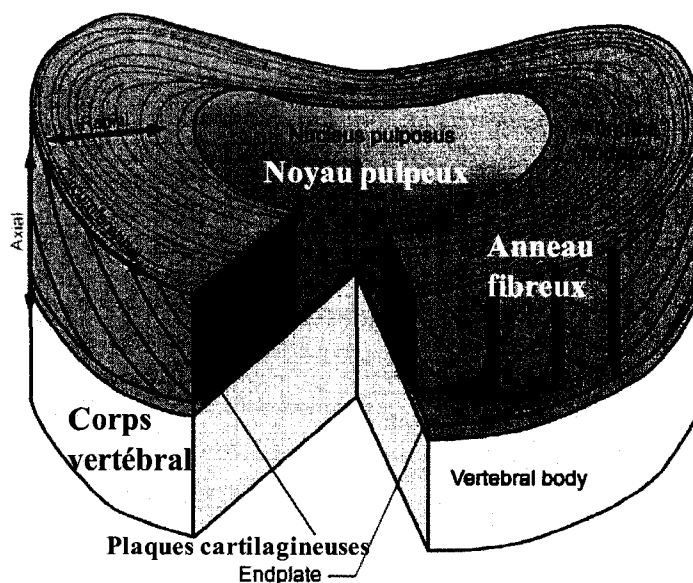


Figure 2.2 : Structure du disque intervertébral (adaptée de (Iatridis et al. 1998))

2.2.2. L'anneau (Annulus fibrosus)

L'anneau est constitué de fibres de collagène orientées obliquement par rapport à l'axe de la colonne, et dont la direction est alternée à chaque lamelle. Il est constitué d'environ 12 lamelles coaxiales qui forment un tube renfermant le noyau (Hukins 1988). On peut le subdiviser en deux parties, l'anneau interne et l'anneau externe. À mesure que l'on progresse du centre du disque vers sa périphérie, la proportion de collagène de type I augmente, pour devenir prédominante dans l'anneau externe. Ainsi, cette partie est plus fibreuse et mieux ordonnée, avec une résistance en tension supérieure à l'anneau interne. Celui-ci, proche du noyau, est moins organisé et moins rigide. L'anneau externe est directement fixé au corps vertébral, tandis que l'anneau interne est en contact avec les plaques cartilagineuses. La densité cellulaire dans le noyau (9000 cellules/mm³) est plus élevée que dans le noyau (Maroudas et al. 1975).

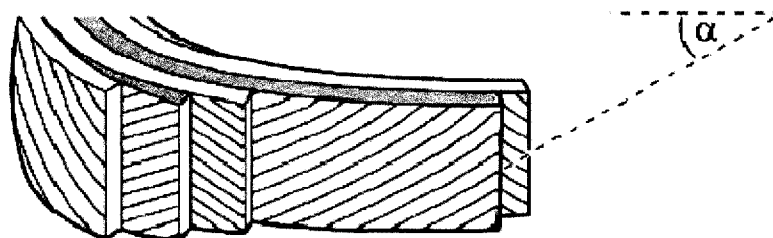


Figure 2.3 : Lamelles de l'anneau avec les fibres de collagène orientées obliquement dans des directions alternées ($\alpha \sim 30^\circ$) (adaptée de (Adams et al. 2002))

2.2.3. Les plaques cartilagineuses

Les plaques cartilagineuses sont des couches minces qui recouvrent le dessus et le dessous de la structure discale et font partie intégrante du disque (figure 2.2). Chez les humains, elles occupent plus de 50% de l'espace du disque à l'âge de trois mois, et comportent plusieurs canaux vasculaires (Roberts 2002) ; cette particularité disparaît rapidement avec le développement et la plaque cartilagineuse se résumera à une fine couche de cartilage hyalin avasculaire avec une épaisseur d'environ 0.6 mm chez l'adulte. La plaque cartilagineuse humaine se différencie de celle de plusieurs animaux par le fait qu'elle joue le rôle de plaque de croissance du corps vertébral jusqu'à maturité (Bick et Copel 1950).

2.3. La composition biochimique du disque

Comme tout tissu conjonctif, le disque intervertébral contient d'une part des cellules spécialisées responsables de la biosynthèse, d'autre part une matrice extracellulaire. La matrice des tissus conjonctifs possède des propriétés chimiques, physiques et mécaniques uniques, adaptées à la fonction de l'organe qu'elle génère; ainsi elle peut être rigide pour l'os, élastique pour les vaisseaux sanguins, compressible pour le

cartilage, ou liquide pour le fluide synovial. Ces propriétés dépendent essentiellement de la teneur relative en fibres, eau ou macromolécules, ainsi que de l'arrangement relatif des composants entre eux. Parmi les fibres du tissu conjonctif, on distingue l'élastine, principalement dans l'artère et le ligament, et le collagène : protéine la plus abondante du corps humain qui assure la cohésion du tissu.

Le disque contient relativement peu de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire riche en eau, protéoglycanes, collagènes et protéines non-collagèneuses. Les cellules de biosynthèse, ou fibroblastes, prennent le nom particulier de chondrocytes pour le cartilage ou le disque intervertébral, et d'ostéoblastes pour l'os. Les cellules du disque synthétisent ces macromolécules et maintiennent l'environnement créé. Dans les disques jeunes, le noyau contient deux populations de cellules : chondrocytes et notochordes. Ces dernières, lorsque présentes, permettent la prolifération des protéoglycanes, mais malheureusement disparaissent complètement à l'âge adulte. L'anneau interne et les plaques-cartilagineuses sont également composés de cellules chondrocytes, l'anneau externe est principalement composé de cellules fibroblaste (Ayad et Weiss 1986). Bien que la plupart des mécanismes ne soient pas encore connus, il apparaît clairement que la composition matricielle influence la fréquence de synthèse du chondrocyte : une perte en collagène, une diminution du taux de protéoglycanes, ou une variation de concentration d'acide hyaluronique⁵ altère ses fonctions (Cassinelli et al. 2001). Les GAGs sont de grosses molécules, formées de longues chaînes de polysaccharides. Leurs charges sont négatives, elles attirent les molécules d'eau (comportement hydrophile), pour former un gel hydraté. Les GAGs sont donc impliqués dans le maintien de la turgescence⁶ cellulaire et la diffusion des substances à travers la matrice extracellulaire. Les GAGs des protéoglycanes sont composés d'une centaine d'unités disaccharidiques répétées. Dans chacune de ces unités, se trouve un

⁵ L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycan formé de milliers d'unités de sucre qui n'entre pas dans la formation des protéoglycanes.

⁶ Propriété de cellules qui, se trouvant placées dans un milieu liquide hypotonique, absorbent de l'eau et augmentent le cytoplasme faisant alors pression sur la paroi cellulaire.

sucres appelés glycosamines. L'une des fonctions majeures des PGs est de retenir l'eau dans le tissu, le taux de PGs dans le noyau (65%) est plus important que dans l'anneau (20%) particulièrement chez les enfants (Ayad et Weiss 1986). Contrairement aux collagènes, le taux de PGs diminue avec l'âge surtout dans la région du noyau. Dépendamment de l'âge et de la région du disque, l'eau occupe entre 65% et 90% du volume tissulaire, (Roberts et al. 1989). Le noyau est le tissu le plus hydraté du disque puisque sa teneur en eau varie de 90% à la naissance jusqu'à 80% chez l'adulte, l'anneau fibreux contient entre 60% et 70% d'eau. Le fluide interstitiel étant un mélange d'eau, de gaz dissous, de petites protéines et de métabolites, est relativement libre de se déplacer et peut ainsi échanger des nutriments avec des fluides externes au tissu qu'il compose (Campana 2004)

2.4. Nutrition du disque intervertébral

La nutrition du tissu le plus avasculaire s'avère très compliquée. Il existe deux chemins principaux pour sa nutrition : les cellules de l'anneau externe se nourrissent à partir des vaisseaux sanguins péri-anaux. Le noyau et l'anneau interne, étant loin des vaisseaux sanguins du corps vertébral (Urban et al. 1978; Holm et al. 1982), les nutriments leur parviennent via un réseau capillaire qui pénètre le plateau sous-chondral se terminant au dessus des plaques cartilagineuses (Eyre 1979; Holm et al. 1981) (figure 2.4). les nutriments sont ensuite diffusés à partir de ces capillarités à travers les plaques cartilagineuses (Roberts et al. 1996) et à travers la matrice extracellulaire dense pour atteindre les cellules (Urban et al. 1982).

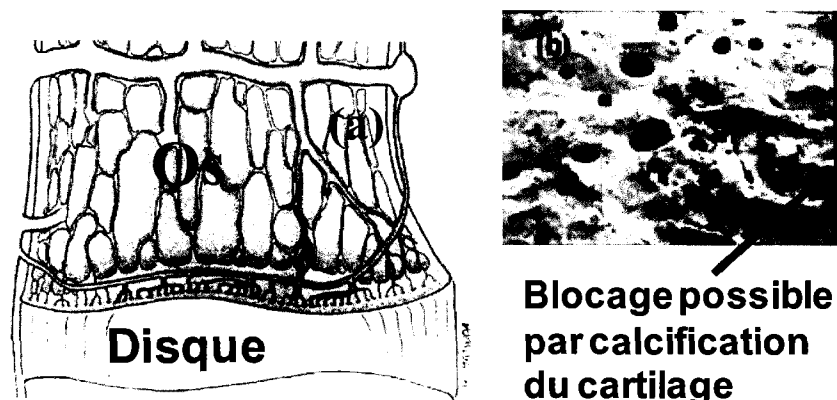


Figure 2.4 : (a) Schéma d'un corps vertébral canin montrant l'anatomie détaillée du lit capillaire à l'interface disque–os. On note la différence du réseau entre la zone au dessus du noyau et celle au dessus de l'anneau (adapté de (Crock et Goldwasser 1984)), (b) Trous à travers le plateau sous-chondral permettant la pénétration capillaire avec possibilité de blocage partiel par cartilage calcifié (adapté de (Ayotte et al. 2001))

Des études expérimentales et analytiques, ont montré que pour les petits solutés comme l'oxygène, le glucose ou l'acide lactique, la nutrition se fait principalement par diffusion due au gradient de concentration qui résulte du métabolisme des cellules (Maroudas et al. 1975; Holm et al. 1981; Urban et al. 1982; Roberts et al. 1996). En effet, si le transport convectif de ces nutriments était plus rapide que leur diffusion, et comme le mouvement convectif se fait vers l'extérieur plutôt que vers l'intérieur durant les activités du jour, les cellules pourraient être privées de nutriments pendant une longue période de la journée (Boubriak et al. 2003). Pour les gros solutés par contre qui ont une diffusivité nettement inférieure, le transport se fait par convection où les solutés sont entraînés par le mouvement du fluide entrant et sortant du disque pendant les mouvements quotidiens (Urban et al. 1982; Ferguson et al. 2004).

Selon certaines études, les deux voies de diffusion sont affectées par la posture et le mouvement de la colonne vertébrale (Adams et Hutton 1983; Ohshima et al. 1989).

Des modèles expérimentaux ont montré que le métabolisme du noyau est

principalement anaérobie à cause des basses concentrations d'oxygène dans le noyau et l'anneau interne (Holm et al. 1981). Puisque la maintenance de l'énergie dépend de la glycolyse anaérobie, le glucose s'avère être le nutriment le plus critique (Ishihara et Urban 1999). La partie centrale du disque est fortement concentrée en acide lactique avec un bas pH du milieu. Les cellules peuvent survivre pour peu de temps à basses concentrations d'oxygène (Horner et Urban 2001)

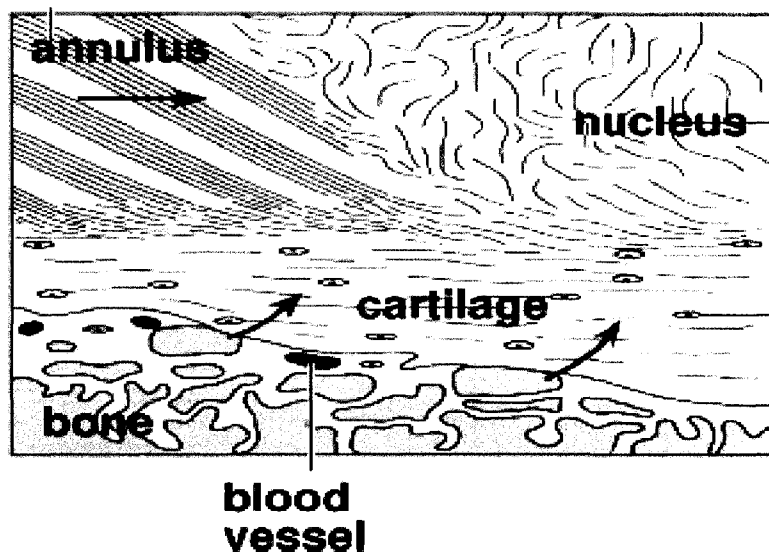


Figure 2.5 : Organisation du tissu du disque intervertébral : les flèches indiquent le chemin du transport des nutriments via les vaisseaux sanguins vers la région centrale du disque (adapté de (Roberts et al. 1993)).

La densité cellulaire est également associée avec les taux métaboliques des nutriments, la concentration des nutriments diminue lorsque la demande cellulaire augmente (Horner et Urban 2001). Cette demande peut être affectée par quelques facteurs de croissance (Stefanovic-Racic et al. 1994) ou encore par des charges mécaniques (Horner et Urban 2001)

2.5. Dégénérescence du disque intervertébral

Même si la dégénérescence du disque est d'une grande importance clinique, son étiologie et sa pathogénèse restent peu connues. Plusieurs facteurs y ont été impliqués et peuvent être groupés en quelques catégories générales : la nutrition et viabilité des cellules, la modification et dégradation des composantes de la matrice extracellulaire et les altérations dues aux charges mécaniques. Toutefois, l'implication relative exacte de chacun de ces facteurs dans la dégénérescence n'est pas tout à fait claire. (Cassinelli et al. 2001). Cependant, certaines études indiquent que la malnutrition du disque est probablement la cause la plus importante de sa dégenescence (Maroudas et al. 1975; Urban et al. 1977). Lorsque le disque dégénère, le noyau pulpeux devient plus consolidé et fibreux et se démarque moins de l'anneau interne. Le nombre de lamelles dans l'anneau diminue avec une augmentation de leur épaisseur et de l'espacement entre les fibres de collagène (Marchand et Ahmed 1990).

Le processus de diffusion qui est le moyen de transport principal des nutriments dans le centre du disque, se voit avec l'âge décélérer par la calcification des plaques cartilagineuses (Nachemson et al. 1970; Bernick et Cailliet 1982), ce qui affecte le passage vers l'extérieur du disque des déchets cellulaires qui tendent alors à s'accumuler. Le métabolisme cellulaire est affecté par les basses concentrations d'oxygène et le bas niveau du pH associé aux concentrations élevées d'acide lactique mesurées au centre du disque (Nachemson et al. 1970; Holm et al. 1981; Ohshima et Urban 1992). Les cellules du disque meurent si un niveau bas du pH persiste plusieurs jours, même si ces cellules ont des habilités à réguler le pH intracellulaire (Razaq et al. 2000). Les cellules peuvent donc survivre à des niveaux bas d'oxygène ou relativement acides, mais dans ces conditions la synthèse des PGs diminue considérablement (Ishihara et Urban 1999; Horner et Urban 2001). Les disques avec moins de PGs ont une plus grande perméabilité et donc tendent à perdre plus de fluide lorsque soumis à des charges mécaniques. Avec la dégénérescence, le disque se déshydrate spécialement dans la région nucléaire puisque sa teneur en eau passe de 90% de la masse humide du tissu chez l'enfant à moins de 70%

chez les adultes (Antoniou et al. 1996). Ces changements sont moins notables dans l'anneau fibreux. Les conditions qui causent la dégradation du noyau et de l'anneau peuvent mener à l'endommagement d'autres structures de la colonne causant ainsi l'affaissement du disque, l'hernie ou la spondylarthrose (Benneker et al. 2005). Il a été également démontré que les blessures sur les plaques cartilagineuses causaient des altérations dégénératives dans des disques porcins (Cinotti et al. 2005).

CHAPITRE III

OBJECTIFS ET DESCRIPTION DE LA THÈSE

Dans les approches expérimentales destinées à la réparation du disque dégénéré, (tel que la stimulation des cellules, la thérapie génétique ou l'implantation de cellules vivantes dans les tissus du disque), il est espéré que les nouvelles cellules implantées ou stimulées pourront restaurer les fonctions physiologiques du disque en produisant une nouvelle matrice remplaçant le tissu dégénéré. Il est aussi évident que le succès de ce type d'approche requiert que les cellules restent actives et en vie. Ces tentatives thérapeutiques, seront vouées à l'échec si l'aspect nutritif des tissus n'est pas considéré. Il est donc important que ces traitements soient offerts uniquement à des patients avec un apport nutritif adéquat. La nutrition du disque a une importante influence sur le résultat de telles thérapies et doit en conséquence être considérée comme paramètre crucial. Cependant, la compréhension des mécanismes (tel que le taux métabolique, chargement mécanique, densité cellulaire) qui régulent le transport des nutriments est produite partiellement par des études expérimentales. Des modélisations complémentaires et des investigations numériques doivent s'y ajouter dans le but d'identifier la distribution et les interactions des espèces chimiques à l'intérieur du disque pour prédire la fonction et la viabilité des cellules soumises à différentes propriétés tissulaires et conditions mécaniques.

Puisque les facteurs nutritifs sont supposés être un agent important dans la dégénérescence du disque et que les voies expérimentales sont difficiles coûteuses et longues, il est surprenant de voir si peu de modélisation de ce phénomène de transport (Urban et al. 2004). De ce fait, les premiers modèles sur la nutrition des disques intervertébraux étaient de simples modèles analytiques unidimensionnels qui

considéraient le taux de consommation des cellules comme grandeur constante (Maroudas et al. 1975). Plus tard, Stairmand *et al.* (1991) ont modélisé en bidimensionnel la diffusion de l'oxygène dans le disque intervertébral canin. Dans leurs travaux, le transport en régime permanent est gouverné par l'équation de Poisson pour prédire les concentrations d'oxygène à l'échelle du pore tout en considérant les effets de la relation non linéaire du type Michaelis-Menten entre la consommation de l'oxygène et sa concentration, basée sur des données expérimentales. Par ailleurs, Sélard et collègues (2003)(Selard et al. 2003) ont créé un modèle axisymétrique en éléments finis en utilisant un logiciel commercial pour étudier la diffusion des petits solutés dans le disque intervertébral humain tout en considérant la non-linéarité des taux métaboliques et la concentration des solutés. Ferguson *et al.* (2004) ont développé un modèle numérique axisymétrique pour étudier le parcours de l'écoulement du fluide dans le disque intervertébral, qui résulte de la charge spinale diurne moyenne sans altérer la diffusivité en fonction de la teneur en eau. Les auteurs ont créé pour cet effet un modèle poroélastique en utilisant un logiciel commercial d'éléments finis. Ce travail est le premier à considérer une géométrie réaliste du disque intervertébral.

C'est dans ce contexte que cette recherche est entreprise afin d'étudier la nutrition du disque intervertébral ainsi que les facteurs qui l'influencent. Pour ce faire, les concentrations d'oxygène, glucose et d'acide lactique sont évaluées dans le disque, en prenant en compte le couplage entre ces espèces via le pH du tissu et la non linéarité des relations concentration- consommation (pour l'oxygène et le glucose), et la concentration- production (pour l'acide lactique). Le couplage entre les taux métaboliques, n'a pas pu être résolu par un logiciel commercial disponible au moment où cette recherche a été entamée. Ceci a donc suscité la création d'un code de calcul pour la résolution d'un tel système. L'effet des altérations dans la géométrie du disque, des diffusivités des solutés, de l'hydratation des plaques cartilagineuses, de leur calcification ou fractures, ou encore du taux métabolique sur le transport des nutriments du et vers le disque est également investigué.

Ce travail commence par une introduction générale sur l'impact socio-économique des maux de dos lombaires et l'implication du disque intervertébral. Le premier chapitre résume l'anatomie de la colonne vertébrale avec un intérêt particulier pour le disque intervertébral. Un deuxième chapitre est consacré à la revue bibliographique des travaux expérimentaux ou mathématiques effectués sur la diffusion dans le disque intervertébral et la mesure des petits solutés au centre du disque. Ce troisième chapitre présente les objectifs de cette thèse et présente les trois articles achevés à cet effet et énumérés dans les chapitres IV, V et VI. Une discussion générale des résultats obtenus dans cette recherche est présentée dans le chapitre VII. On conclut cette recherche par une conclusion générale ainsi que des suggestions pour les travaux à venir. Une annexe est jointe à la fin de ce manuscrit pour expliquer certaines démarches non détaillées dans les articles publiés.

Les équations différentielles qui régissent le transport des solutés considérés dans cette étude, sont couplées entre elles par des relations non-linéaires et leurs termes sources qui expriment le taux métabolique (production pour l'acide lactique, consommation pour oxygène et glucose) varient non-linéairement avec les concentrations des solutés. Ces taux métaboliques sont issus d'une étude expérimentale effectuée sur des noyau de disques bovins (Bibby et al. 2005). La considération de plusieurs régions distinctes dans le disque a nécessité l'extrapolation de ces résultats en considérant le rapport de leurs densités cellulaires. Un programme en FORTRAN 90 a été créé pour cet effet où le maillage est défini en utilisant le logiciel commercial ABAQUS (2004).

Dans un premier temps, le disque intervertébral est modélisé par une géométrie axisymétrique avec deux régions distinctes, le noyau et l'anneau, ce qui a fait l'objet du premier article présenté dans le chapitre IV intitulé «**Analysis of nonlinear coupled diffusion of oxygen and lactic acid in intervertebral discs**» (Mokhbi-Soukane et al. 2005). Dans cette étude, en prenant avantage de la symétrie par rapport au plan

horizontal, seule la moitié du domaine a été modélisée. Le disque est considéré comme un milieu continu où les solutés sont dilués et leur transport étant gouverné par diffusion, avec des coefficients de diffusion distincts pour chaque région. La formulation en éléments finis est utilisée pour résoudre les équations différentielles où le domaine du disque est subdivisé en plusieurs éléments à 4 nœuds. Le but de cette étude était de prédire les concentrations de l'oxygène et de l'acide lactique dans le centre du disque lorsque le couplage non linéaire entre les taux métaboliques des solutés est considéré. La première étape dans ce travail consistait à valider le programme numérique créé en Fortran 90, avec le logiciel commercial ABAQUS. Par la suite, en utilisant ce programme, les concentrations de l'oxygène et de l'acide lactique sont calculées pour des cas découplés et pour le cas où leurs cinétiques chimiques sont couplées via le pH du milieu. Cette série de test sert à identifier l'ampleur de l'effet d'un tel couplage sur le gradient des solutés à travers le disque.

Dans un deuxième temps, le disque intervertébral lombaire est modélisé par une géométrie axisymétrique avec quatre régions distinctes : le noyau, l'anneau interne, l'anneau externe et les plaques cartilagineuses (Roberts et al. 1989; Shirazi-Adl 1989). Cette étude a fait l'objet d'un deuxième article intitulé «**Computation of coupled diffusion of oxygen, glucose and lactic acid in an intervertebral disc**» (Mokhbi-Soukane et al. 2007). À part la considération du glucose et de l'incorporation des plaques cartilagineuses et de l'anneau non homogène dans le modèle du disque, les effets sur les concentrations des solutés, des altérations dans la géométrie du disque et des diffusivités du tissu lorsque soumis à une charge de compression sont étudiés. Le but de cette étude était également de prédire l'influence de la calcification des plaques cartilagineuses, ou de son blocage tel qu'observé dans le nœud de Schmorl sur le transport des nutriments du et vers le disque. Pour résoudre les équations différentielles qui régissent le transport des solutés, la méthode des éléments-finis est également utilisée. Un processus itératif est exécuté pour le calcul des concentrations d'oxygène et d'acide lactique en prenant en compte le couplage jusqu'à convergence. Les concentrations de glucose sont ensuite

calculées en résolvant l'équation différentielle de la diffusion du glucose avec terme source constant. Pour mieux comprendre le processus de convergence de ce programme, un organigramme a été élaboré à cet effet (Annexe).

Vu que le disque intervertébral n'est pas un cylindre parfait, on a initié la modélisation du disque L5-S1 par une géométrie tridimensionnelle réaliste avec 5 régions distinctes (noyau, anneau interne et externe, plaque cartilagineuse supérieure et inférieure) avec des propriétés différentes. Cette étude a fait l'objet d'un troisième article intitulé « **Investigation of solute concentrations in a 3D model of intervertebral disc** ». De plus des études paramétriques effectuées pour le modèle axisymétrique, ce modèle 3D permet l'étude des changements dans la géométrie associés avec des postures plus lordotiques (comme dans la position debout) ou cyphotiques (position assise) en altérant la rotation sagittale par $\pm 2^\circ$ ou $\pm 4^\circ$ (Fahrni 1975; Adams et Hutton 1983). De plus l'effet de l'augmentation du métabolisme cellulaire sur le gradient des nutriments tel que suite à l'injection d'un facteur de croissance dans la région de l'anneau ou du noyau est analysé en augmentant les taux de consommation/production des solutés par 25%, 50% ou 100% sous des conditions normales ou calcifiées des plaques cartilagineuses.

Ces trois articles présentent des résultats importants pour la modélisation de la nutrition du disque intervertébral par la méthode des éléments finis, allant d'une géométrie simple axisymétrique jusqu'au modèle réaliste tridimensionnel.

CHAPITRE IV

ANALYSIS OF NON LINEAR COUPLED DIFFUSION OF OXYGEN AND LACTIC ACID IN INTERVERTEBRAL DISCS

Sommaire

Le transport de l'oxygène et de lactate (c'est-à-dire, de l'acide lactique) dans le disque intervertébral humain, a été étudié en considérant le couplage mesuré entre les espèces via le niveau de pH dans le tissu. Des cas découplés ont également été analysés afin d'identifier l'ampleur de l'effet d'un tel couplage sur les gradients de soluté à travers le disque. De plus, des relations non-linéaires entre le taux de production de l'acide lactique en fonction de sa concentration et le taux de consommation d'oxygène en fonction de sa concentration ont été considérées. Les équations de diffusion non-linéaires couplées ont été résolues grâce à un programme d'éléments finis développé pour un modèle axisymétrique du disque avec deux régions distinctes de noyau et d'anneau. Une approche pseudo-transitoire avec un schéma d'intégration «backward» a été employé pour améliorer la convergence. Les simulations couplées ont influencé la concentration d'oxygène et la concentration d'acide lactique dans l'ensemble du disque, en particulier le gradient de concentration le long de la mi-hauteur du disque à la frontière noyau/anneau où les solutés ont atteint leurs valeurs les plus critiques, minimales pour l'oxygène et maximale pour l'acide lactique. Les résultats suggèrent que, pour des estimations réalistes des éléments nutritifs et des gradients de métabolite à travers le disque, il pourrait être important de prendre en compte le couplage entre les taux de synthèse et le taux métabolique / concentration des nutriments.

4.1. Abstract

The transport of oxygen and lactate (i.e., lactic acid) in the human intervertebral disc was investigated accounting for the measured coupling between species via the pH level in the tissue. Uncoupled cases were also analyzed to identify the extent of the effect of such coupling on the solute gradients across the disc. Moreover, nonlinear lactic production rate versus lactic concentration and oxygen consumption rate versus oxygen concentration were considered. The nonlinear coupled diffusion equations were solved using an in-house finite element program and an axisymmetric model of the disc with distinct nucleus and annulus regions. A pseudo transient approach with a backward integration scheme was employed to improve convergence. Coupled simulations influenced the oxygen concentration and lactic acid concentration throughout the disc, in particular the gradient of concentrations along the disc mid-height to the nucleus-annulus boundary where the solutes reached their most critical values; minimum for the oxygen tension and maximum for the lactate. Results suggest that for realistic estimates of nutrient and metabolite gradients across the disc, it could be important to take into account the coupling between the rates of synthesis and overall local metabolite/nutrient concentration.

4.2. Introduction

Intervertebral discs are cartilaginous structures that lie in between bony vertebral bodies and link them together (Buckwalter 1995). They constantly transmit relatively large loads arising from upper body weight, external/inertia loads and muscle activity while undergoing large displacements and strains in accommodating movements in different planes (White et Panjabi 1978; McNally 1995). Disc mechanical behavior is governed by its extracellular matrix consisting mainly of fibrillar collagen and aggrecan but also of numerous other macromolecules (Urban et Roberts 2003). These are made and maintained by the disc cells (Gruber et Hanley 2003); continued normal activity of the cells is thus vital for disc health. Disc cells, like other mammalian cells, use glucose and

oxygen to provide energy in the form of adenosine triphosphate (ATP). However, unlike most cells, they obtain energy primarily by glycolysis, where ATP is formed by breakdown of glucose to produce lactic acid even in the presence of oxygen (Holm et al. 1982). Disc cells also use oxygen and although they can survive for many days under anoxic conditions (Horner et Urban 2001), with no oxygen present, disc cell activity is severely diminished (Ishihara et Urban 1999)

Human disc is the largest avascular tissue in the body; cells in the centre of an adult disc may be up to 8mm away from the nearest blood vessels (Berlemann et al. 1998). There are two known routes of exchange for nutrients and by-products of metabolism between the discs and the surrounding blood vessels, namely via the blood vessels surrounding the annulus periphery and the blood vessels penetrating into the cartilaginous end plates adjacent to the nucleus region (Holm et al. 1981). Most of the disc is supplied by the blood vessels of the vertebral bodies while the supply route through the annulus periphery where the blood vessels are in direct contact with the disc is the main source of nutrients for the outer annulus (Holm et al. 1981). Solutes move into and through the avascular matrix of the disc from the surrounding blood vessels either by molecular diffusion caused by concentration gradients driven by cellular metabolism (i.e., flow-independent passive diffusion) or by convection. Small solutes such as oxygen, lactate and glucose, move through the disc matrix virtually only by diffusion (Urban et al. 1982; Katz et al. 1986; Ferguson et al. 2004). Consequently concentration gradients develop depending on the balance between the rate of transport through the matrix and the net consumption of nutrients and production of by-products by the cells (Holm et al. 1981; Stairmand et al. 1991; Selard et al. 2003). However, large solutes such as matrix components, proteases or growth factors are also transported by flow-dependent active convection expected during diurnal spine cyclic movements that help pump fluid in and out of the disc (Holm et al. 1981; Ferguson et al. 2004).

It has long been suggested that the disc degeneration could be associated with a disruption in the adequate transport of solutes in and out of the disc (Nachemson et al. 1970). Experimental data have demonstrated that low oxygen and low pH (arising principally from lactic acid concentration (Diamant et al. 1968)) adversely affect cellular activity (Ishihara et Urban 1999; Razaq et al. 2003); even a small fall in pH from pH 6.8 to pH 6.4, or in oxygen tension from 5% to 3% oxygen inhibits rates of extracellular matrix production significantly while cell viability is compromised if glucose concentrations fall below 0.5 mM, particularly under acidic conditions (Bibby et Urban 2004). Therefore, a special interest arises in defining extracellular oxygen and lactic acid (or lactate) concentrations within the disc and in understanding how these are regulated through experimental studies and numerical simulations. As experimental measurements in vivo are difficult (Holm et al. 1981) and can only be carried out to a very limited extent in humans (Bartels et al. 1998), local nutrient concentrations around disc cells can only be determined by model studies. Several modeling attempts on diffusion have reported analytical or numerical solutions of diffusion equation in the tissue (Maroudas et al. 1975; Holm et al. 1981; Ohshima et al. 1989; Stairmand et al. 1991). Unfortunately, analytical approaches have oversimplified the underlying kinetics, leading therefore to poor predictions. More complicated models often require advanced numerical techniques to solve the transport equations. Selard et al. (Selard et al. 2003) analyzed a nonlinear axisymmetric finite element model of the disc using the ABAQUS package program (ABAQUS 2004) and solved the diffusion problem separately for each solute by using nonlinear concentration-consumption relations for the oxygen and glucose and concentration-production for the lactate. Ferguson et al. (Ferguson et al. 2004), considering poroelasticity and nutrient diffusion using ABAQUS program (ABAQUS 2004), studied the influence of load-induced fluid flow on mass transport within the disc. They, however, neglected the consumption rate of the solute in the tissue.

It has to be noted that none of these models considered the couplings between lactate concentration, pH level and oxygen concentration that have been demonstrated in

recent measurements (Bibby et al. 2005). It should be noted that changes in concentration of nutrients cannot occur independently in vivo. Disc cells use glucose to produce ATP with lactic acid as the resulting metabolite; the concentrations of glucose and lactic acid are thus necessarily coupled as are oxygen and lactic acid (Holm et al. 1981; Ishihara et Urban 1999). The centre of the disc thus experiences low oxygen concentrations together with low glucose and high lactic acid concentrations (Holm et al. 1981), and hence acidic levels of pH (Diamant et al. 1968).

The current study aims to develop a novel numerical model to predict the lactate and oxygen concentrations in a human intervertebral disk when coupled to each other via the pH level in the tissue. It is hypothesized that the consideration of such couplings is important in accurate determination of solute concentrations and gradients across the disc tissue. The two distinct partial differential equations governing the diffusion of oxygen and lactate are coupled by their non-linear source terms that represent the species consumption/production rates. More specifically the chemical reaction kinetics that govern the oxygen and lactate concentrations are linked through the pH of the medium. Due to the complexity of the model, an in-house nonlinear finite element code is initially developed to solve the coupled nonlinear partial differential equations.

4.3. Methods

To model a human lumbar intervertebral disc, an axisymmetric geometry with distinct nucleus and annulus regions is considered (Shirazi-Adl 1989). Taking advantage of symmetry along the horizontal plane, only half the domain is considered (Fig. 4.1). The species diffusion equation in the intervertebral disc, expressed in cylindrical coordinates, is written as:

$$D \left[\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 C}{\partial Z^2} \right] = Q(C) \quad (4.1)$$

where C is the solute concentration (kPa for oxygen, nmol/mm³ for lactic acid), D is the solute diffusivity (mm²/hr) and Q is the production or consumption rate of solute (in concentration units/hr) subject to boundary conditions; concentration gradient $\partial C/\partial r = 0$ on the axis $r = 0$, $\partial C/\partial z = 0$ on the disc mid-height plane $z = 0$, concentration $C = C_1$ on the end-plate adjacent to the nucleus space and $C = C_2$ on the annulus outer periphery. In Equation (4.1), Q is positive for the production and negative for the consumption.

4.3.1. Finite Element Formulation:

The finite element formulation is used to solve the partial differential equations that govern the species diffusion assuming the disc as a continuous medium where the species are diluted and their transport is governed by diffusion. The disc domain is subdivided into 4-node elements where the concentration C is approximated by bi-linear shape functions $[N_i]$ as:

$$C = N^T C^{(e)} \quad (4.2)$$

Using the Galerkin method with the shape functions as weighting functions, equation (4.1) is rewritten in a strong integral form as (Zienkiewicz et Morice 1971):

$$\int_V [N]^T D \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - Q \right) dV = 0 \quad (4.3)$$

The implementation of the finite element method requires therefore the evaluation of integrals involving the shape functions $[N_i]$ or their derivatives. After integration and assembly of element matrices, the final system of equations takes the following form;

$$[K]\{C\} = \{f_Q\} \quad (4.4)$$

The proposed model predicts both oxygen and lactic acid concentrations, where lactic acid production rate and oxygen consumption rate are tightly coupled by nonlinear equations through the pH of the medium. The pH nonlinearly varies with lactic acid concentration as shown in Fig. 4.2. Steady-state approaches that involve severe

nonlinearities such as those in the present case are sometimes solved more effectively by a transient approach due to the stabilizing influence of the heat capacity terms. This technique is commonly known as pseudo-transient or false-transient; a capacity matrix was therefore added to the initial system of equations. Using the backward difference scheme (implicit method) (Huebner et Thornton 1982), Equation (4.4) becomes:

$$\left([K] + \frac{1}{\Delta t} [CM] \right) \{C\}^{t+\Delta t} = \{f_c\}^{t+\Delta t} + \frac{1}{\Delta t} [CM] \{C\}^t \quad (4.5)$$

where Δt is the time step and $[CM]$ the capacity matrix:

$$[CM] = \int_v [N]^T [N] dV \quad (4.6)$$

It can be noticed that at convergence (steady state solution) Equations (4.4) and (4.5) are equivalent. Equation (4.5) is solved for both lactic acid and oxygen, using the appropriate chemical kinetics equations and pH coupling. The time step Δt (hr) was varied between 1 and 10^{-2} .

4.3.2. Finite Element Model:

As depicted in Fig. 4.1, the simulated portion of the intervertebral disc has a constant height of 5.5 mm, a radius of 21.8mm at the disc mid-height, and a radius of 21.2 mm at the end-plate (Shirazi-Adl 1989). The domain is meshed with 1896 (4-node) quadrilateral elements. In order to prescribe a 50% porosity of the exchange area at the end-plate boundary above the nucleus, an alternated boundary condition of C_1 is set at every other node, while at nodes in between it is set to $\partial C / \partial z = 0$. The annulus outer periphery is assumed to be completely permeable so that the transfer of solutes occurs with prescribed boundary value of C_2 while no flux is assumed at the end-plate region above the outer annulus which is assumed calcified ($\partial C / \partial z = 0$) (see Table 4.1 for the values used in the model). The symmetry condition at the base is enforced by $\partial C / \partial z = 0$.

4.3.3. Coupling Equations:

The measured relationship (Bibby et al. 2005) which relates pH to lactic acid concentration in the nucleus region is shown in Fig. 4.2. This variation was extended over to the annulus region as well. The measurements (Bibby et al. 2005) on the human disc nucleus also provide the nonlinear coupling equations relating (a) oxygen consumption rate to pH level and oxygen concentration and (b) lactic acid production as a function of pH and oxygen concentration (Equations 4.7-4.10). The foregoing consumption/production rates are subsequently extended to the annulus region accounting for their relative cell densities. It is assumed that the cell density is constant within either the annulus or the nucleus region of the disc; the average cell density is taken as 4000 cells/mm³ in the human nucleus region and 9000 cells/mm³ for the human annulus (Maroudas et al. 1975). We did not, in this study, take into account the steep gradient in cell density which occurs at the disc periphery.

The oxygen consumption versus oxygen tension is given by:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Nucleus: } Q = 7.28 \frac{[O_2](pH - 4.95)}{(1.46 + [O_2] + 4.03 (pH - 4.95))} \quad (4.7) \\ \text{Annulus: } Q = 2.25 Q_{\text{nucleus}} \quad (4.8) \\ \text{The constant (2.25) is the ratio of Cell density}_{\text{annulus}}/\text{Cell density}_{\text{nucleus}} \end{array} \right\}$$

where $[O_2]$ represents the average oxygen concentration in kPa and Q is the consumption rate in (nmol/million cells-hr).

Lactic acid consumption versus pH and oxygen concentration is given by:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Nucleus: } Q = \exp(-2.47 + 0.93 pH + 0.16 [O_2] - 0.0058 [O_2]^2) \quad (4.9) \\ \text{Annulus: } Q = 2.25 Q_{\text{nucleus}} \quad (4.10) \\ \text{The constant (2.25) is the ratio of Cell density}_{\text{annulus}}/\text{Cell density}_{\text{nucleus}} \end{array} \right\}$$

where $[O_2]$ is the average oxygen concentration in kPa and Q is the production rate in (nmol/million cells-hr). The consumption/production rates are noted to be both expressed in (nmol/million cells-hr) which should be converted to concentration unit/hr. For lactate, this is done by multiplying the equation (4.9) by nucleus cell density (i.e., 4×10^{-3} million cells/mm³) to arrive at (nmol/mm³-hr). For oxygen, taking the nucleus cell density (i.e., 4×10^{-3} million cells/mm³), the consumption rate is first converted to (nmol/mm³-hr) and subsequently to (kPa/hr) using the oxygen solubility in water (i.e., $s = 1.0268 \mu\text{mol/kPa} \cdot 100 \text{ ml}$ (CRC 1977)), and the nucleus water content of 85% (Selard et al. 2003).

For the sake of validation of the program, the uncoupled equation for the lactic acid was initially solved by both the in-house developed program and the ABAQUS (ABAQUS 2004) using parameters listed in Table 4.1. Lactic acid production versus lactic acid concentration was assumed as that given in Fig. 4.3a. For the coupled cases studied in this work, this relation will also depend on the pH and oxygen levels as described later. Identical results were obtained as depicted in Figs. 4.3a and 4.3b. Subsequently, to adequately evaluate the hypothesis on the effect of the consideration of coupling between lactate and oxygen concentrations on computed results, some uncoupled cases were also investigated. For the oxygen concentrations, the curves related to constant pH values of 5.4, 6.0 and 6.6 were considered while for the lactate concentration; three cases with constant oxygen concentrations of 5, 10 and 15 kPa were analyzed.

4.4. Results

In the coupled model, oxygen tension decreased with distance from the source of supplies at the end-plate and annulus outer periphery, falling to a minimum at the disc center where the distance from blood supply was greatest (Figs. 4.4a, 4.4b and 4.6a). Inversely, the lactic acid concentration was highest in the center of the disc and lower at the source supply regions (Figs 4.5a, 4.5b and 4.6b). The overall trend of solute

concentrations in the uncoupled model is similar to that of the coupled model on the entire domain as shown for two different locations: along the mid-horizontal plane (Figs. 4.4a and 4.5a) and along the disc axis of symmetry (Figs. 4.4b and 4.5b).

It is also noticed that the difference between the coupled and uncoupled cases is more pronounced at the disc centre in the nucleus and nucleus/annulus boundary regions than in the annulus region. The minimum oxygen tensions evaluated at different constant pH levels of 5.4, 6.0 and 6.6 was found at the center of the inner annulus region and reached, respectively, 1.2, 0.6 and 0.5 kPa for the uncoupled cases while this value is 0.4 kPa when coupling was considered (Figs. 4.4a and 4.6a). On the other hand, the maximum lactate concentration evaluated at constant oxygen tensions of 5, 10 and 15 kPa was also found at the center of the inner annulus and reached, respectively, 7, 9 and 10 nmol/mm^3 in the uncoupled cases, whereas this value for the coupled model dropped substantially to 5 nmol/mm^3 (Figs. 4.5a and 4.6b). The computed pH on the disc ranged from 7.0 to 7.3 (Fig 4.6c).

4.5. Discussion

The literature on the structure and function of healthy and degenerated intervertebral discs has emphasized the fact that a nutrition deficiency disrupts the normal function of disc cells which could initiate or accelerate disc degeneration (Nachemson et al. 1970; Rajasekaran et al. 2004; Urban et al. 2004). Like other tissues, disc cells consume oxygen and glucose and produce lactic acid. Since the main mechanism for the transport of these solutes within the intervertebral disc is passive diffusion via the annulus periphery and the end-plates (Holm et al. 1981; Urban et al. 1982), a better understanding of the disc nutrition and parameters affecting it, is essential and calls for complementary numerical and experimental investigations. Such studies aim to identify the distribution and interaction of species within the disc, which influence the cell function and viability (Horner et Urban 2001). The present numerical study appears to be

the first attempt to predict the oxygen and lactate concentrations in the human intervertebral disc while incorporating the coupling between solute kinetics via the pH of the tissue. Recent measurements have confirmed the existence of such interactions and have provided necessary preliminary constitutive data for such computational studies (Bibby et Urban 2004; Bibby et al. 2005).

The primary objective of this work was, hence, set to determine the extent of the effect that such coupling could have on the concentration of oxygen and lactate within the disc using the available measurement data. To reach this objective, an in-house code was initially developed which solved a system of two coupled Poisson equations with nonlinear source terms (Eqs. 4.4 and 4.7- 4.10 and Fig. 4.2). The finite element model accounted for the non homogeneity of the tissue by considering two distinct regions with different properties; nucleus and annulus. A steep gradient in cell density from the outer annulus toward the inner annulus (Maroudas et al. 1975; Stairmand et al. 1991) has, however, been reported which was not considered in this work where a mean cell density was considered in each disc region.

To facilitate convergence, a pseudo-transient approach was used to solve the steady state condition. The in-house developed program was initially validated for nonlinear uncoupled cases. To demonstrate the influence of coupling on results, a number of uncoupled cases were also studied in which the magnitude of oxygen concentration or pH were kept constant.

In both coupled and uncoupled analyses, oxygen tension decreased with distance from the source of supply at the end-plate and annulus outer periphery, falling to a minimum at the disc center where the distance from blood supply was greatest. Inversely, the lactic acid concentration was highest at the center of the disc and lower at the source supply regions. These findings are in agreement with previous studies (Holm et al. 1981; Stairmand et al. 1991; Selard et al. 2003).

Results of uncoupled simulations demonstrate that the oxygen concentration increases as pH is lowered and the oxygen consumption decreases (Fig. 4.4). On the other hand, as the oxygen concentration increases, the lactic production and, hence, lactic concentration throughout the disc increase as well (Fig. 4.5) yielding more acidic pH. The consideration of coupling between oxygen and lactate via the level of pH appears to cause similar effects on oxygen and lactic concentrations; as lactate concentration increases, the consequent fall in pH level results in a decrease in oxygen consumption and in a consequent increase in oxygen tension. This increase in oxygen tension subsequently increases lactate production and hence lactate concentration thereby completing the coupling cycle. This relationship tends to decrease the concentration gradients along the disc mid-height to the inner annulus where the extreme levels are predicted (Figs. 4.4a and 4.5a).

Evidently, the extent of the difference between the results of the coupled solution versus those of the uncoupled ones depends directly on the chosen oxygen concentration and pH values in the milieu in the uncoupled conditions. The coupled solution yielded oxygen concentrations closer overall to those in uncoupled solution when pH=6.6 than when pH levels were acidic (5.4 and 6.0). This is due to the fact that the computed pH in the coupled solution actually varied from a minimum of 7.0 to a maximum of 7.3 (Fig. 4.6c), which is much closer to the former pH level than the latter. On the other hand, the lactate concentrations computed in the coupled solution were much closer overall to those in the uncoupled solution when oxygen tensions were low and of the order of 1-5 kPa primarily because the computed oxygen tensions (Fig. 4.6b) were closer to these values than the 10 or 15 kPa considered in the other two uncoupled cases. The changes were particularly evident at the annulus-nucleus boundary at the disc mid-height where the extreme values for these solutes were predicted.

The minimum oxygen concentration at the disc center was calculated as 0.43 kPa which is in a fair agreement with reported results of previous measurements; Ejeskär et al

(Ejeskar et Holm 1979) found oxygen tensions of the order of 0.53-1.06 kPa in canine nucleus similar to values of 0.5 kPa and 1.3 kPa found by Holm et al. (Holm et al. 1981) while Bartels et al. (Bartels et al. 1998) measured an oxygen level of 0.7 kPa in adult lumbar and thoracic discs. The maximum lactic acid concentration at the disc center was estimated to be 5.16 nmol/mm^3 which is in agreement with the range of values reported by Bartels et al. for human discs (Bartels et al. 1998) ($2\text{-}6 \text{ nmol/mm}^3$ range) but lower than results of Holm et al (Holm et al. 1981) who reported a range of $10\text{-}15 \text{ nmol/mm}^3$ for dog discs. The computed pH determined from lactate concentrations (Fig. 4.2) was in the range of 7.0 to 7.3 (Fig. 4.6c) far higher than that found by Diamant et al. for pathological human discs (Diamant et al. 1968). However results are in agreement with the finding that the pH optima for protein and proteoglycan synthesis lie within this range (Ohshima et al. 1989) and with the estimation that in healthy animal discs the pH in the center of the nucleus is between 6.9 and 7.1 (Ohshima et al. 1989). Despite similar trends in predicted results of the current work and those of Selard et al. (Selard et al. 2003), our current computed lactate concentration values are about 10-fold smaller which is due primarily to the much greater lactate production rates assumed in the earlier work.

Finally, an insufficient nutrient supply is associated with both a lowered oxygen tension and acidic pH levels (due to raised lactic acid concentrations). It could adversely affect the ability of disc cells to synthesize and maintain the disc's extracellular matrix, and even threaten their viability (Bibby et Urban 2004) and may ultimately lead to disc degeneration (Ishihara et Urban 1999; Razaq et al. 2003). Coupling between oxygen and lactate appears to influence solute concentrations throughout the disc. For more accurate estimation of nutrient and metabolite gradients across the disc, one should take into account the coupling between the rates of synthesis and overall local metabolite/nutrient concentration. Mechanical loading, not considered in this study, could also influence the results by changing cell metabolism, by affecting solute diffusivity through alterations in the fluid content and by altering the nutrition pathway through changes in the geometry.

4.6. Acknowledgements:

The work was supported by the Natural sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC-Canada). J.P.G. Urban is an Arthritis Research Campaign Senior Fellow.

4.7. References

- ABAQUS (2004). Hibbit Karlsson, Sorensen.
- Bartels, E. M., J. C. Fairbank, et al. (1998). "Oxygen and lactate concentrations measured in vivo in the intervertebral discs of patients with scoliosis and back pain." Spine 23(1): 1-7.
- Berlemann, U., N. C. Gries, et al. (1998). "The relationship between height, shape and histological changes in early degeneration of the lower lumbar discs." Eur Spine J 7(3): 212-7.
- Bibby, S. R., D. A. Jones, et al. (2005). "Metabolism of the intervertebral disc: effects of low levels of oxygen, glucose, and pH on rates of energy metabolism of bovine nucleus pulposus cells." Spine 30(5): 487-96.
- Bibby, S. R. and J. P. Urban (2004). "Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells." Eur Spine J 13(8): 695-701.
- Buckwalter, J. A. (1995). "Aging and degeneration of the human intervertebral disc." Spine 20(11): 1307-1314.
- CRC (1977). CRC handbook of chemistry and physics Cleveland, Ohio, Chemical Rubber Pub. Co.
- Diamant, B., J. Karlsson, et al. (1968). "Correlation between lactate levels and pH in discs of patients with lumbar rhizopathies." Experientia 24(12): 1195-1196.
- Ejeskar, A. and S. Holm (1979). "Oxygen tension measurements in the intervertebral disc. A methodological and experimental study." Ups J Med Sci 84(1): 83-93.

- Ferguson, S. J., K. Ito, et al. (2004). "Fluid flow and convective transport of solutes within the intervertebral disc." J Biomech 37(2): 213-221.
- Gruber, H. E. and E. N. Hanley, Jr. (2003). "Recent advances in disc cell biology." Spine 28(2): 186-193.
- Holm, S., A. Maroudas, et al. (1981). "Nutrition of the intervertebral disc: solute transport and metabolism." Connect Tissue Res 8(2): 101-119.
- Holm, S., G. Selstam, et al. (1982). "Carbohydrate metabolism and concentration profiles of solutes in the canine lumbar intervertebral disc." Acta Physiol Scand 115(1): 147-156.
- Horner, H. A. and J. Urban (2001). "2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc." Spine 26(23): 2543-2549.
- Huebner, K. H. and E. A. Thornton (1982). The finite element method for engineers. New York :, Wiley.
- Ishihara, H. and J. P. Urban (1999). "Effects of low oxygen concentrations and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc." J Orthop Res 17(6): 829-835.
- Katz, M. M., A. R. Hargens, et al. (1986). "Intervertebral disc nutrition. Diffusion versus convection." Clin Orthop Relat Res(210): 243-245.
- Maroudas, A., R. A. Stockwell, et al. (1975). "Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro." J Anat 120(Pt 1): 113-130.
- McNally, D. S. (1995). Biomechanics of the intervertebral disc- disc pressure measurements and significance. P. R. W. Aspden Rm. Singapore, World Scientific Publishing Co: 42-50.
- Nachemson, A., T. Lewin, et al. (1970). "In vitro diffusion of dye through the end-plates and the annulus fibrosus of human lumbar inter-vertebral discs." Acta Orthop Scand 41(6): 589-607.

- Ohshima, H., H. Tsuji, et al. (1989). "Water diffusion pathway, swelling pressure, and biomechanical properties of the intervertebral disc during compression load." Spine 14(11): 1234-1244.
- Rajasekaran, S., J. N. Babu, et al. (2004). "ISSLS prize winner: A study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs." Spine 29(23): 2654-2667.
- Razaq, S., R. J. Wilkins, et al. (2003). "The effect of extracellular pH on matrix turnover by cells of the bovine nucleus pulposus." Eur Spine J 12(4): 341-349.
- Selard, E., A. Shirazi-Adl, et al. (2003). "Finite element study of nutrient diffusion in the human intervertebral disc." Spine 28(17): 1945-1953.
- Shirazi-Adl, A. (1989). "On the fibre composite material models of disc annulus--comparison of predicted stresses." J Biomech 22(4): 357-365.
- Stairmand, J. W., S. Holm, et al. (1991). "Factors influencing oxygen concentration gradients in the intervertebral disc. A theoretical analysis." Spine 16(4): 444-449.
- Urban, J., S. Holm, et al. (1982). "Nutrition of the intervertebral disc: effect of fluid flow on solute transport." Clin Orthop Relat Res(170): 296-302.
- Urban, J. and S. Roberts (2003). "Degeneration of the intervertebral disc." Arthritis Res Ther 5(3): 120-130.
- Urban, J., S. Smith, et al. (2004). "Nutrition of the intervertebral disc." Spine 29(23): 2700-2709.
- White, A. A. and M. M. Panjabi (1978). Clinical biomechanics of the spine. Philadelphia ;, J.B. Lippincott.
- Zienkiewicz, O. C. and P. B. Morice (1971). The finite element method in engineering science. London Angleterre ;, Montréal ;, McGraw-Hill.

	Oxygen $u=\text{kPa}$		Lactate $u=\text{nmol/mm}^3$	
	Nucleus	Annulus	Nucleus	Annulus
D (mm^2/hr)	4.6	3.0	2.3	1.5
C_i (u)	5.1	5.8	0.8	0.9

Table 4.1 : Disc properties (Diffusivity D; Boundary concentration values C_i , $i=1$ for nucleus on top, $i=2$ for annulus on side) (Selard et al. 2003)

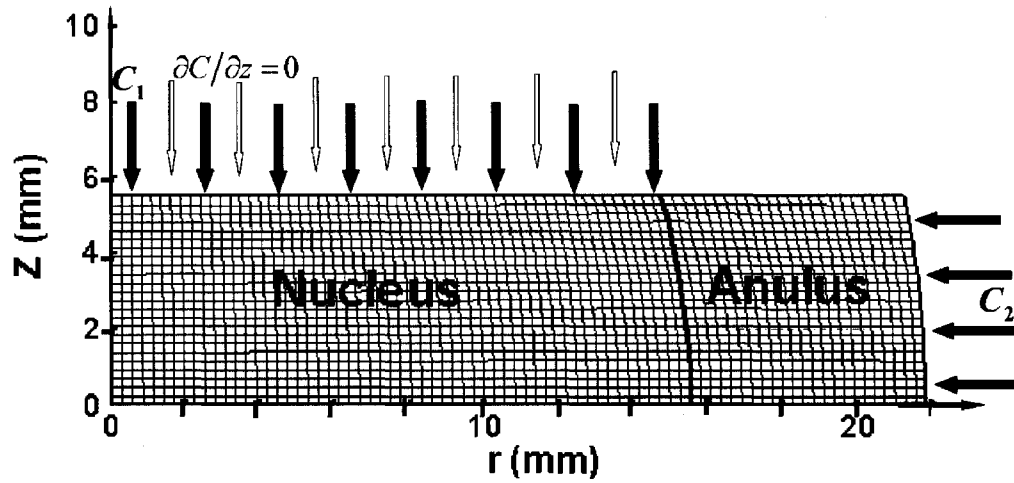


Figure 4.1 : Axisymmetric finite element mesh of the intervertebral disc composed of the annulus and nucleus regions with boundary supplies from the end-plate and the annulus periphery. Due to the symmetry about the disc horizontal mid-plane, only half the disc is analyzed.

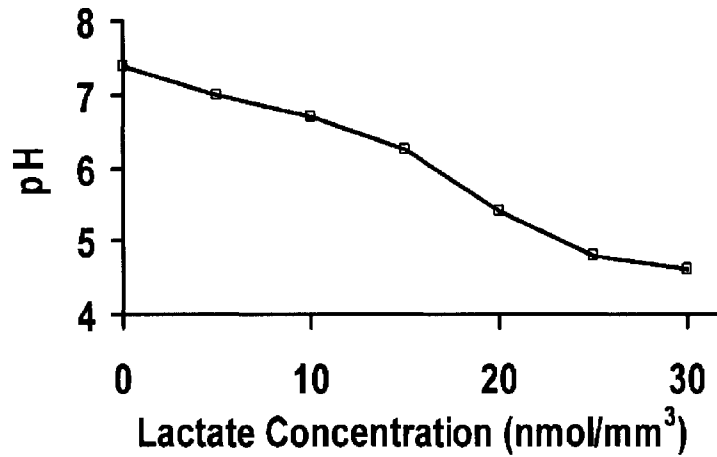


Figure 4.2 : Measured variation of pH versus lactic acid concentration in the nucleus region considered in the coupled analyses (Bibby et al. 2005).

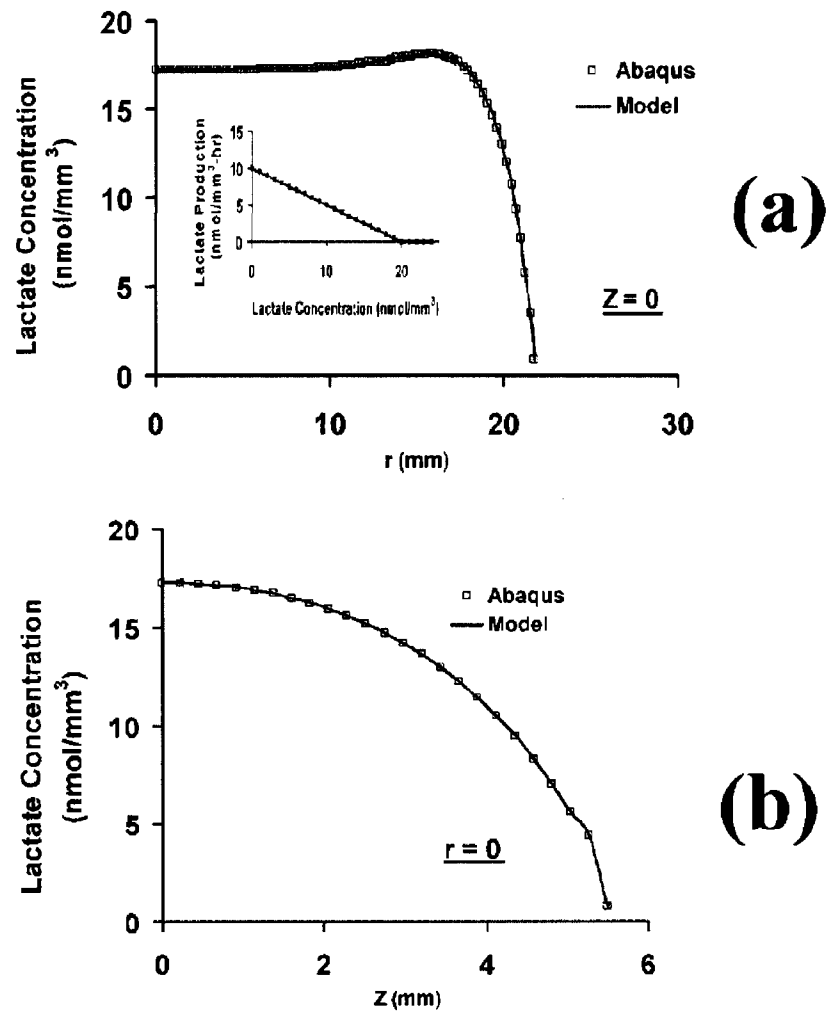


Figure 4.3 : Comparison of lactic acid concentrations computed by the developed in-house program and ABAQUS; (a) along the radius at $z=0$ showing also the variation of the lactic acid production versus lactic acid concentration taken for this case, (b) along the z axis at $r=0$.

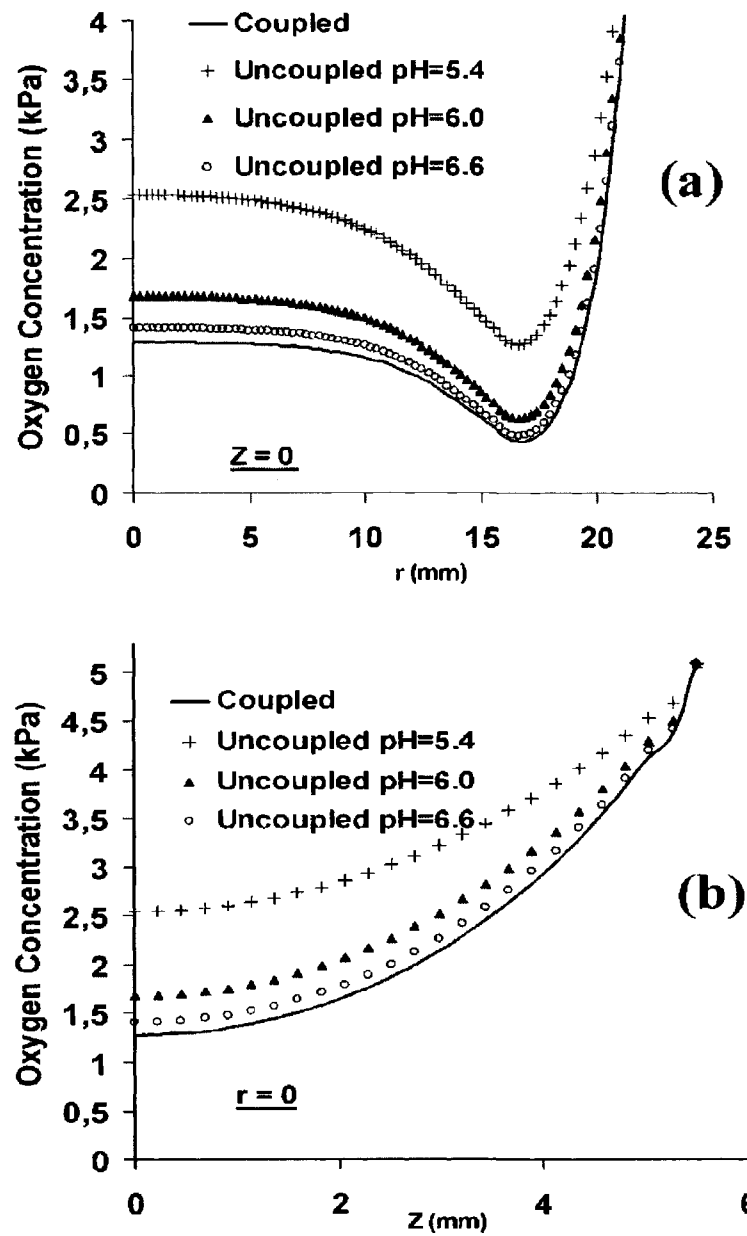


Figure 4.4 : Variation of oxygen concentration computed by the coupled and uncoupled models with constant pH levels of 5.4, 6.0 and 6.6; (a) along the radius at $z=0$, (b) along the z axis at $r=0$.

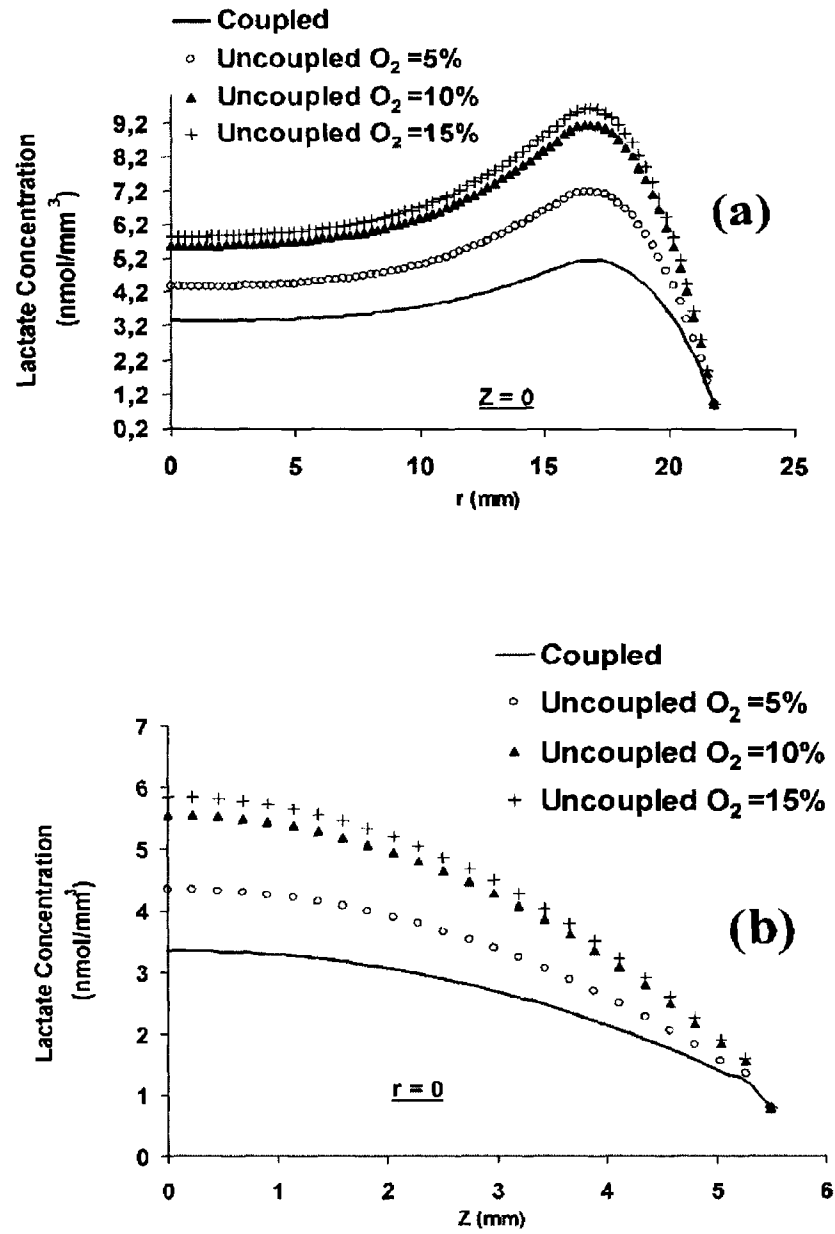


Figure 4.5 : Variation of lactic acid concentration computed by the coupled and uncoupled models with constant oxygen tension of 5, 10 and 15 kPa; (a) along the radius at $z=0$, (b) along the z axis at $r=0$.

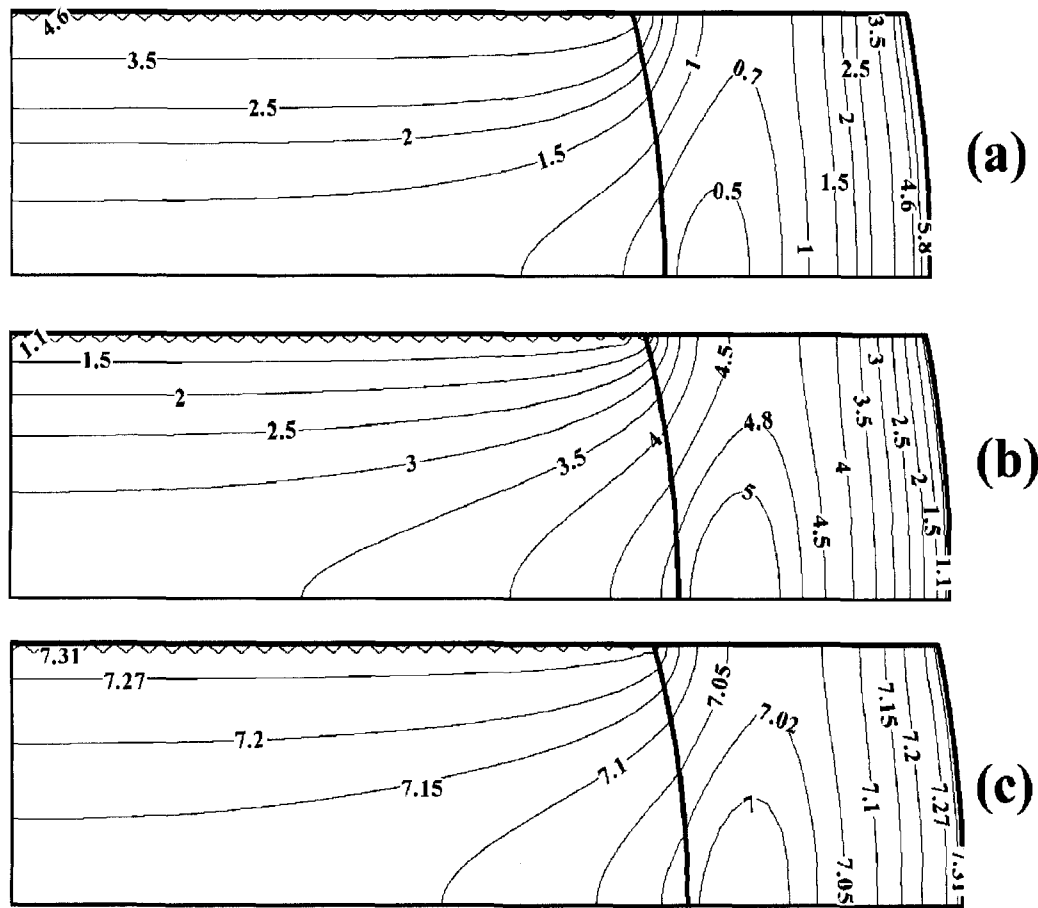


Figure 4.6 : Computed results in the disc in the coupled model (see Table 4.1 for input data); (a) Oxygen concentration in kPa, (b) Lactic acid concentration in nmol/mm³, (c) pH level.

CHAPITRE V

COMPUTATION OF COUPLED DIFFUSION OF OXYGEN, GLUCOSE AND LACTIC ACID IN AN INTERVERTEBRAL DISC

Sommaire

La présente étude numérique est destinée à l'analyse de la nutrition des disques intervertébraux ainsi que les différents facteurs pouvant l'affecter, grâce à l'évaluation des concentrations d'oxygène, de glucose et d'acide lactique dans le disque tout en tenant compte du couplage entre ces différentes espèces via le niveau du pH dans le tissu et les cinétiques non-linéaires de réactions de consommation (pour le glucose et l'oxygène) et de production (pour l'acide lactique). L'effet de tout changement au niveau de la surface d'échange de la plaque cartilagineuse adjacente au noyau et à l'anneau interne (affectant le transport des nutriments) ainsi que toute variation dans la géométrie du disque et dans la diffusivité des tissus (résultat d'une charge de compression) sur la concentration des espèces est étudié. De plus, toute altération de la diffusion des solutés due à une rupture de la plaque cartilagineuse centrale est investiguée. Une géométrie axisymétrique comportant quatre régions distinctes est considérée. Les sources nutritives sont alors situées à la périphérie de l'anneau externe et au dessus des plaques cartilagineuses.

Le couplage entre différents solutés, niveau de pH, la rupture et calcification des plaques cartilagineuses ainsi que les charges mécaniques influent sur la distribution des nutriments dans le disque ainsi que sur leur amplitude et la position de leurs concentrations critiques (maximale pour l'acide lactique et minimale pour l'oxygène et le glucose). Dans les cas de perte de perméabilité et/ou calcification ou rupture au niveau de la plaque cartilagineuse ainsi que tout changement dans la géométrie et de baisse de diffusivité associée au fluide, la concentration des nutriments peut chuter en deçà des

niveaux nécessaires pour maintenir une activité cellulaire ou quasiment la vie des cellules, ce qui peut initier ou accélérer la dégénérescence des disques.

5.1. Abstract

The present numerical study aims to investigate the disc nutrition and factors affecting it by evaluating the concentrations of oxygen, glucose and lactic acid in the disc while accounting for the coupling between these species via the pH level in the tissue and the nonlinear concentration-consumption (for glucose and oxygen) and concentration-production (for lactate) relations. The effects of changes in the endplate exchange area (EA) adjacent to the nucleus or the inner annulus for the transport of nutrients and in the disc geometry as well as tissue diffusivities under static compression loading on species concentrations are also studied. Moreover, alterations in solute diffusion following a central endplate fracture are investigated. An axisymmetric geometry with four distinct regions is considered. Supply sources are assumed at the outer annulus periphery and disc endplates.

Coupling between different solutes, pH level, endplate disruptions (calcifications and fractures) and mechanical loads substantially influenced the distribution of nutrients throughout the disc as well as the magnitude and location of critical concentrations; maximum for the lactic acid and minimum for oxygen and glucose. In cases with loss of endplate permeability and/or disruptions therein, as well as changes in geometry and fall in diffusivity associated with fluid expression, the nutrient concentrations could fall to levels inadequate to maintain cellular activity or viability, thus initiating or accelerating disc degeneration.

5.2. Introduction

Back pain of at least moderate intensity and duration has an annual incidence of 10–15% in the adult population (Andersson 1999); it adversely influences the lives of

those affected causing suffering and disability. Due to loss of productivity as well as insurance and healthcare costs, it is a major economic burden on individuals, industries and the society as a whole. Back pain is closely associated with degeneration of the intervertebral discs (IVDs) that are the largest avascular structures in the human body (Beadle 1931). A nutritional deficiency or disruption can alter the normal functioning of disc cells, hence initiating or accelerating disc degeneration (Grunhagen et al. 2006).

The disc cells make and maintain the disc extracellular matrix and hence regulate the disc's biomechanical function. In need of sufficient nutrients to survive and function, they consume glucose and oxygen to provide energy in the form of adenosine triphosphate (ATP) obtained mainly by the breakdown of glucose to lactic acid (glycolysis) (Holm et al. 1981). Since under low oxygen or glucose or high lactic acid content, cell metabolism and viability are adversely affected (Ishihara et Urban 1999), an adequate supply of nutrients and removal of metabolic by-products is essential for normal cell function. Nutrients are transported into and out of the IVDs mainly by diffusion from the blood vessels at the outer annulus (OA) periphery and cartilaginous endplates (CEP) (Hansen et Ullberg 1960; Holm et al. 1981; Ferguson et al. 2004).

Several factors influence the levels of nutrients reaching the disc cells. Firstly, changes in effective transport from the blood vessels through the endplate to the disc by mechanisms such as bony sclerosis, changes in blood flow or endplate calcification have been shown to influence solute transport significantly (Stairmand et al. 1991; Selard et al. 2003; Rajasekaran et al. 2004; Mokhbi-Soukane et al. 2005). Mechanical loading also likely influences nutrient transport. The contribution to nutrition provided by 'pumping' of small solutes such as glucose or oxygen into the disc through convective flow is tiny (Urban et al. 1982; Katz et al. 1986; Ferguson et al. 2004). Loading can, however, affect nutrient transport by altering disc height and diffusion distance, and also because water expression affects diffusivity and cell activity (Urban 2002; Grunhagen et al. 2006). Cellular activities are also important in regulating nutrients with levels of oxygen or pH

falling as cell density or rates of cell metabolism are increased (Mokhbi-Soukane et al. 2005). These cell metabolic rates are strongly dependent not only on substrate concentrations but also on the entire nutrient metabolite milieu (Bibby et al. 2005). Since this milieu is regulated by the balance between the rate of transport to or from the cells and rates of nutrient consumption and metabolite production, cellular metabolism is critically dependent on mechanisms regulating solute transport.

An understanding of mechanisms, which regulate nutrient transport in the human disc, however, can only partially be obtained by experimental studies. Complementary numerical investigations are needed to analyze the parameters affecting nutrition and predict cell function and viability under various tissue properties and structural conditions. In continuation of our earlier works (Selard et al. 2003; Mokhbi-Soukane et al. 2005), the present investigation using an in-house finite element program aims to evaluate the concentrations of oxygen, glucose and lactate in the disc while accounting for their coupling via the tissue pH and the nonlinear concentration-consumption (for glucose and oxygen) and concentration-production (for lactate) relations. Apart from the consideration of glucose concentrations and the incorporation of the CEP and nonhomogeneous annulus properties, the effects on species concentrations of load-induced alterations in disc geometry and tissue diffusivities under static compression are investigated in this work. Moreover, the influence of changes in endplate exchange areas (EA) and of blockage or fracture thereof as in Schmorl's nodes on the transport of nutrients in-and-out of the disc is studied.

5.3. Methods

5.3.1. Finite Element Model

An axisymmetric model of a lumbar intervertebral disc is considered assuming four distinct regions; CEP, nucleus, inner annulus (IA) and OA (Roberts et al. 1989; Shirazi-Adl 1989) (Fig. 5.1). The system of diffusion equations are solved where the species are coupled by nonlinear equations through the pH (Fig. 5.2). In cylindrical coordinates, the species diffusion equation is given by:

$$D \left[\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 C}{\partial Z^2} \right] = R(C) \quad (5.1)$$

where R (in concentration units/hr) is positive for the production rate and negative for the consumption rate, C is the solute concentration (kPa for oxygen, nmol/mm³ for glucose and lactate) and D is the diffusivity (mm²/hr) given in Table 5.1. The model is subject to two boundary conditions (Fig. 5.1); one on the sides at OA boundary and the other at the CEP. In the present steady-state case, the convergence of the solution is hardly reached due to the severe nonlinearities; a pseudo-transient approach is used by adding a capacity matrix $[CM]$ (Mallison et Davis 1973). As described elsewhere (Mokhbi-Soukane et al. 2005), using the implicit method (Huebner et Thornton 1982), the final system becomes:

$$\left([K] + \frac{1}{\Delta t} [CM] \right) \{C\}^{t+\Delta t} = \{f_o\}^{t+\Delta t} + \frac{1}{\Delta t} [CM] \{C\}^t \quad (5.2)$$

where Δt is the time step. Solving initially for the oxygen and lactate, the glucose concentration throughout the disc is subsequently determined.

5.3.2. Coupling Equations

Based on measurements (Bibby et al. 2005), nonlinear coupling relations are employed (Fig. 5.2) that express oxygen consumption rate (as a function of pH level and oxygen concentration) and lactic acid production rate (as a function of pH and oxygen concentration). The two distinct nonlinear partial differential equations governing the

diffusion of oxygen and lactate are coupled via the tissue pH, which in turn varies nonlinearly with the lactate concentration (Fig. 5.2). As in cartilaginous tissues like the disc, energy production is virtually entirely by glycolysis so that one glucose molecule is broken down into two lactic acid molecules and hence two lactate ions (Holm et al. 1981; Lee et Urban 1997), the ratio between lactate production and glucose consumption is taken as 2.0 throughout the disc (Bibby et al. 2005). The coupling for the glucose, acts, hence, only in one direction. The consumption/production rates reported for the nucleus are extended to the IA, OA and CEP regions accounting for their cell densities relative to the nucleus and assuming constant cell density within each region (Table 5.1).

5.3.3. Parametric Studies

5.3.3.1. Exchange Area:

The disc nutrition is primarily supplied by a capillary network arising from the vertebral arteries and penetrating the subchondral plate to terminate in loops at the bone-CEP junction. The capillaries are surrounded by a dense hyaline CEP which limits transport of large molecules into and out of the disc (Crock et al. 1988). In ageing, degeneration, or disorders such as scoliosis, end-plates tend to calcify acting as a barrier to nutrient transport and a major factor in development of disc degeneration (Nachemson et al. 1970; Roberts et al. 1989; Grunhagen et al. 2006). To account for the effect of changes in CEP EA, the water content of the CEP or equivalently the diffusivity of the medium is altered from 100% (reference case as completely permeable) to 0% (calcified case). Initially, as the reference case, the CEP above the annulus is assumed completely calcified with no source supply passing through (Nachemson et al. 1970). More recent works have, however, suggested that the endplate above the IA may partly be permeable (Crock et al. 1988; Roberts et al. 1989; Oki et al. 1996). Additional parametric studies are hence carried out in which the permeability of this region is varied between 100% (completely permeable) and 0% (completely impermeable as in the reference case) while

the CEP above the nucleus remains permeable. The OA periphery remains completely permeable under all conditions (Urban et al. 1977).

5.3.3.2. *Mechanical Load:*

Even though fluid-induced loading may not contribute directly to nutrient transport of smaller solutes, the loss and regain of fluid itself affects reactive species gradients. The relationship between loading conditions and nutrient gradients are not well known. The influence of long-term compression loading on nutrient concentrations is investigated by alterations in the disc geometry and tissue diffusivities associated with fluid loss. Under constant compression loading for about 2-8 hours (Koeller et al. 1984; McNally et Adams 1992; Shirazi-Adl 1992; Lee et Teo 2004), fluid losses reaching ~11% and 20% of the initial disc fluid volume are assumed (Argoubi et Shirazi-Adl 1996). Accordingly, loss of fluid content in each region and deformed shapes of the disc (Fig. 3) are subsequently estimated. Changes in fluid content also alter diffusivities in different disc constituents.

5.3.3.3. *Endplate Fracture:*

Under axial compression force, especially in rather normal discs, the central regions of end-plates are vulnerable to higher risk of fracture (Perey 1957; Roaf 1960; Eie 1966) that may lead to the extrusion of nuclear material into the adjacent vertebral body forming Schmorl's node which occurrence is frequent (Schmorl et Junghanns 1971; Hilton et al. 1976; Vernon-Roberts 1980; Hamanishi et al. 1994). To investigate the effect of end-plate fracture on disc nutrition, a complete disruption in transport at a region with 4mm radius in the center of CEP above the nucleus is modeled with no source supply passing through.

5.4. Results

Oxygen and glucose concentrations decreased with distance from sources of nutrient supply falling respectively to minimum values of 0.5 kPa and 1.2 nmol/mm³ at the disc mid-height near nucleus-annulus boundary (Figs. 5.4a and b). Inversely, the lactic acid concentration was lowest at the disc margins and highest at the disc mid-height reaching a maximum of 5.3 nmol/mm³ (Fig. 5.4c). The pH varied from pH 7.0 to 7.3.

Solute concentrations were substantially influenced by changes in the EA above the nucleus. At the disc mid height where they reached their extreme values, nonlinear relationships with oxygen and lactate critical concentrations were found altering rapidly for the EA (CEP diffusivity) < ~20% (Fig. 5.5a). This nonlinearity was even more pronounced for glucose that fell rapidly for relative diffusivities < ~50% (Fig. 5.5a). As the EA decreased, the location of the critical zone at the disc mid-height shifted away from the nucleus-annulus boundary towards the nucleus centre (Fig. 5.5b). Changes in the relative diffusivity of CEP over the IA had also a nonlinear effect on the solute concentrations; the critical oxygen and glucose concentrations increased whereas the critical lactate concentration decreased as this region became permeable (Fig. 5.6). The location of minimum glucose concentration, in this case, also shifted away from the nucleus-annulus boundary towards the disc centre.

Mechanical loading influenced concentrations by altering both the disc geometry and tissue fluid content. It had opposing effects on the disc nutrition; on one hand it decreased the disc height which facilitated the transport of nutrients, but on the other it decreased the fluid content that reduced solute diffusivities and, hence, solute transport (Fig. 5.3). The former effect was predominant, resulting in an improved solute transport especially in the nucleus region. The solute concentrations (especially for the glucose), however, fell slightly at the annulus-nucleus boundary (Fig. 5.7).

In the presence of an end-plate fracture (Schmorl's node) and disruption in nutrient transport, the critical locations, i.e., with minimum oxygen and glucose concentrations and maximum lactate concentrations, were also found under the fractured area at the disc centre (Fig. 5.8).

5.5. Discussion

For small solutes such as glucose, lactate and oxygen, gradients in concentration arise depending on the balance between rate of supply from the blood source to the cells and rate of cellular consumption or production (Holm et al. 1981). Previous computational studies have demonstrated that nutrient concentrations could be predicted provided accurate values of material constants were available (Selard et al. 2003; Ferguson et al. 2004). Recent experimental data (Bibby et al. 2005) have indicated that for realistic estimates of nutrient and metabolite gradients across the disc, it is important to consider the coupling between the rates of synthesis and overall local metabolite/nutrient concentrations. In continuation of earlier work (Mokhbi-Soukane et al. 2005) accounting for oxygen-lactate concentrations coupled via the pH level, this study incorporated the coupled nonlinear diffusion of all three solutes in a nonhomogeneous model of the lumbar disc representing four distinct regions. The effect of changes in the CEP-EA and of mechanical loading on solute concentrations were evaluated using recent measurements (Bibby et Urban 2004; Bibby et al. 2005). As lactate concentrations increased, the consequent fall in pH level resulted in a decrease in oxygen consumption and thus an increase in oxygen tension that subsequently increased lactate production and hence lactate concentration thereby completing the coupling cycle. Calcification, fracture and disruption in endplates substantially influenced the transport of nutrients both in terms of the critical values and their locations. Compression loading also influenced the disc nutrition.

In agreement with previous studies (Holm et al. 1982; Stairmand et al. 1991; Selard et al. 2003), oxygen and glucose concentrations decreased with distance from the source of supply at the CEP and OA periphery, while the lactate concentrations varied inversely reaching a maximum at the disc mid-height. The computed minimum oxygen concentration of 0.55 kPa falls within measured range of 0.3-1.1 kPa (Holm et al. 1981) and 0.53-1.06 kPa (Ejeskar et Holm 1979). The glucose concentrations of 1.2-5 nmol/mm³ computed in the annulus compares with 0.5-2.5 nmol/mm³ measured in scoliotic disc annuli (Bibby et al. 2002). The computed maximum lactic concentration of 5.3 nmol/mm³ falls within the measured range of 2-6 nmol/mm³ (Bartels et al. 1998). The predicted pH levels of 7.0-7.3 in the reference case and minimum pH level of 6.65 in presence of nearly impermeable CEP also compare well with 7.14±0.04 and 6.65±0.07 measured in normal and diseased discs, respectively (Kitano et al. 1993).

An insufficient nutrient supply could adversely affect the ability of disc cells to synthesize and maintain the disc's extracellular matrix, threaten cells viability and lead ultimately to disc degeneration (Ishihara et Urban 1999). The CEPs known as the major pathway for disc nutrition, undergo calcification with aging, scoliosis and degeneration (Bernick et Cailliet 1982; Roberts et al. 1993; Grignon et al. 2000; Peng et al. 2001; Benneker et al. 2005a; Benneker et al. 2005b), affecting nutrient transport (Roberts et al. 1996). Here we computed how a fall in the EA arising from such calcification would influence solute concentrations in the disc. A non-linear dependence of species concentrations on exchange area at endplates (Fig. 5.5) was found pointing to a critical threshold below which the disc nutrition may be disrupted significantly, thus confirming the hypothesis that endplate calcification may deprive the cells of nutrients leading to disc degeneration (Nachemson et al. 1970; Boos et al. 2002; Benneker et al. 2005a). The solute concentrations (oxygen and lactate) change dramatically once permeability expressed by relative diffusivity falls below ~20%. For glucose, such event is observed earlier when permeability drops below 40%. It appears, therefore, not only that glucose is a limiting nutrient for survival of disc cells (Bibby et Urban 2004) but also that its

transport to the cells is more precarious than that of oxygen which has previously been a solute of interest (Stairmand et al. 1991). Current results also indicate that disruptions in nutrient supply via the endplates shifts the location of the critical zones (i.e., where nutrient concentrations are at their extreme values) away from the nucleus/annulus boundary towards the center of the disc nucleus, where current studies indicate that disc degeneration is first seen (Haefeli et al. 2006).

The CEP above the IA is another region of interest that has been indicated to be impermeable (Nachemson et al. 1970). More recent studies (Crock et al. 1988; Oki et al. 1996), however, suggest some permeability with less blood supply and marrow contacts than the CEP above the nucleus (Roberts et al. 1989). A parametric study was therefore conducted to evaluate the effect of the presence of any such permeability on solute concentrations by varying the relative diffusivity of this region between 100% (permeable) and 0% (impermeable). In comparison to the reference case (with calcified CEP above the IA), greater permeability nonlinearly increased the glucose (by $< \sim 20\%$) and oxygen (by $< \sim 40\%$) critical concentrations but decreased the lactic acid critical concentration (by $< \sim 15\%$) (Fig. 5.6). The location of critical value for glucose shifted away from the annulus-nucleus boundary to the disc centre as the CEP above the IA became permeable.

In vitro studies have demonstrated that in normal discs capable of developing large nucleus pressures, the central bony endplates and not the disc annulus are the most vulnerable structures to fracture under axial compression (Brown et al. 1957; Perey 1957; Roaf 1960; Rolander et Blair 1975; Adams et Hutton 1982; Brinckmann 1986). Clinical studies have confirmed the high frequency of occurrence of endplate fractures and Schmorl's nodes (Schmorl et Junghanns 1971; Vernon-Roberts 1980; Hamanishi et al. 1994). Here we simulated disruption of the central endplates via Schmorl's nodes, and found that oxygen and glucose concentrations fell to very low levels at the disc centre below the disturbed area (Fig. 5.8) while lactic acid concentrations increased. Such

changes in nutrient supply could adversely affect local cell behavior and hence disc composition leading to the localized loss of proteoglycan and hydration reported in other studies (Roberts et al. 1989). Although the exact correlation between the endplates fractures and low-back pain remains unclear, it is generally recognized that such disruptions predispose the joint to accelerated degeneration (Roaf 1960; Vernon-Roberts 1980; Hamanishi et al. 1994). Apart from the mechanical consequences of such fractures and loss of disc material into adjacent vertebrae (Shirazi-Adl 1992; Przybyla et al. 2006), the current study suggests that these events also markedly disrupt the transport of disc nutrition to cells located away from the supply sources. Combination of mechanical and nutritional parameters could, hence, be responsible for the pathology of disc degeneration.

The influence of compression loading on nutrient concentrations has long been of interest. Although modelling and experiment show that convective flow is insignificant for glucose, oxygen and lactate, loading can influence nutrient transport by other means. Loading influences disc geometry as the disc bulges and loses height; there are also decreases in solute tissue diffusivities associated with fluid loss (Boubriak et al. 2003). The mechanical loading thus appears to have opposing effects on the disc nutrition; on one hand it decreases the disc height which facilitates the transport of nutrients, but on the other, it decreases the fluid content, thus reducing solute diffusivities and transport. The former effect was predominant resulting in an improved solute transport especially in the nucleus (Fig. 5.7). The solute concentrations (especially for glucose), however, slightly fell under compression at the annulus-nucleus boundary. The extent of such changes would depend naturally on the fluid loss and diffusivity considered at different regions. Moreover, the effects of mechanical stress/strain on cell consumption and on diffusivities were not considered due to lack of data, though it is known that change in hydration affects disc cell metabolism (Ishihara et al. 1997).

In conclusion, modeling nutrient transport can substantially aid in understanding how factors such as changes in CEP permeability, loading and Schmorl's nodes affect nutritional profiles through the disc and hence, possibly lead to disc degeneration. Here, interactions between different solutes, pH level, endplate permeability/disruptions and mechanical loads substantially influenced the distribution of nutrients as well as the critical magnitudes and their locations. In situations with (a) loss of endplate permeability and/or disruptions therein, (b) increases in rates of oxygen and glucose consumption or lactic acid production, and (c) fall in diffusivity through long-term fluid expression, the nutrient concentrations could fall to levels inadequate to maintain cellular activity or viability. Such events could hence initiate or trigger disc degeneration. Long-term success of any attempt to biologically repair the disc would also depend on these interactions.

5.6. Acknowledgements:

The work is supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada. J.P.G. Urban is an Arthritis Research Campaign Senior Fellow.

5.7. References

- Adams, M. A. and W. C. Hutton (1982). "Prolapsed intervertebral disc. A hyperflexion injury 1981 Volvo Award in Basic Science." Spine 7(3): 184-91.
- Andersson, G. B. (1999). "Epidemiological features of chronic low-back pain." Lancet 354(9178): 581-5.
- Argoubi, M. and A. Shirazi-Adl (1996). "Poroelastic creep response analysis of a lumbar motion segment in compression." J Biomech 29(10): 1331-9.
- Bartels, E. M., J. C. Fairbank, et al. (1998). "Oxygen and lactate concentrations measured in vivo in the intervertebral discs of patients with scoliosis and back pain." Spine 23(1): 1-7.

- Beadle, O. A. (1931). "The intervertebral discs, Observations on their normal and morbid anatomy in relation to certain spinal deformities." His Majesty's Stationery Office.
- Benneker, L. M., P. F. Heini, et al. (2005a). "2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration." Spine 30(2): 167-73.
- Benneker, L. M., P. F. Heini, et al. (2005b). "Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration." Eur Spine J 14(1): 27-35.
- Bernick, S. and R. Cailliet (1982). "Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae." Spine 7(2): 97-102.
- Bibby, S. R., D. A. Jones, et al. (2005). "Metabolism of the intervertebral disc: effects of low levels of oxygen, glucose, and pH on rates of energy metabolism of bovine nucleus pulposus cells." Spine 30(5): 487-96.
- Bibby, S. R. and J. P. Urban (2004). "Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells." Eur Spine J 13(8): 695-701.
- Boos, N., S. Weissbach, et al. (2002). "Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science." Spine 27(23): 2631-44.
- Boubriak, O. A., R. B. Lee, et al. (2003). Nutrient supply to cells of the intervertebral disc; effect of diurnal hydration changes. ORS.
- Brinckmann, P. (1986). "Injury of the annulus fibrosus and disc protrusions. An in vitro investigation on human lumbar discs." Spine 11(2): 149-53.
- Brown, T., R. J. Hansen, et al. (1957). "Some mechanical tests on the lumbosacral spine with particular reference to the intervertebral discs; a preliminary report." J Bone Joint Surg Am 39-A(5): 1135-1164.
- Crock, H. V., M. Goldwasser, et al. (1988). Vascular Anatomy related to the intervertebral disc. IN: Biology of the intervertebral disc (ed P.Ghosh). Boca Baton, Florida, CRC Press. 1: 109-133.
- Eie, N. (1966). "Load capacity of the low back." J Oslo City Hosp 16(4): 73-98.

- Ejeskar, A. and S. Holm (1979). "Oxygen tension measurements in the intervertebral disc. A methodological and experimental study." Ups J Med Sci 84(1): 83-93.
- Farrell, P. C. and A. L. Babb (1973). "Estimation of the permeability of cellulosic membranes from solute dimensions and diffusivities." J Biomed Mater Res 7(4): 275-300.
- Ferguson, S. J., K. Ito, et al. (2004). "Fluid flow and convective transport of solutes within the intervertebral disc." J Biomech 37(2): 213-221.
- Grignon, B., Y. Grignon, et al. (2000). "The structure of the cartilaginous end-plates in elder people." Surg Radiol Anat 22(1): 13-19.
- Grunhagen, T., G. Wilde, et al. (2006). "Nutrient supply and intervertebral disc metabolism." J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 2: 30-35.
- Haefeli, M., F. Kalberer, et al. (2006). "The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc." Spine 31(14): 1522-1531.
- Hamanishi, C., T. Kawabata, et al. (1994). "Schmorl's nodes on magnetic resonance imaging. Their incidence and clinical relevance." Spine 19(4): 450-453.
- Hamilton, D. J., C. A. Seguin, et al. (2006). "Formation of a nucleus pulposus-cartilage endplate construct in vitro." Biomaterials 27(3): 397-405.
- Hansen, H. J. and S. Ullberg (1960). "Uptake of S35 in the intervertebral discs after injection of S35-sulphate. An autoradiographic study." Acta Orthop Scand 30: 84-90.
- Hilton, R. C., J. Ball, et al. (1976). "Vertebral end-plate lesions (Schmorl's nodes) in the dorsolumbar spine." Ann Rheum Dis 35(2): 127-132.
- Holm, S., A. Maroudas, et al. (1981). "Nutrition of the intervertebral disc: solute transport and metabolism." Connect Tissue Res 8(2): 101-119.
- Holm, S., G. Selstam, et al. (1982). "Carbohydrate metabolism and concentration profiles of solutes in the canine lumbar intervertebral disc." Acta Physiol Scand 115(1): 147-156.
- Huebner, K. H. and E. A. Thornton (1982). *The finite element method for engineers*. New York :, Wiley.

- Ishihara, H. and J. P. Urban (1999). "Effects of low oxygen concentrations and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc." J Orthop Res 17(6): 829-835.
- Ishihara, H., K. Warensjo, et al. (1997). "Proteoglycan synthesis in the intervertebral disk nucleus: the role of extracellular osmolality." Am J Physiol 272(5 Pt 1): C1499-C1506.
- Katz, M. M., A. R. Hargens, et al. (1986). "Intervertebral disc nutrition. Diffusion versus convection." Clin Orthop Relat Res(210): 243-245.
- Kitano, T., J. E. Zerwekh, et al. (1993). "Biochemical changes associated with the symptomatic human intervertebral disk." Clin Orthop Relat Res(293): 372-377.
- Koeller, W., F. Funke, et al. (1984). "Biomechanical behavior of human intervertebral discs subjected to long lasting axial loading." Biorheology 21(5): 675-686.
- Lee, K. K. and E. C. Teo (2004). "Poroelastic analysis of lumbar spinal stability in combined compression and anterior shear." J Spinal Disord Tech 17(5): 429-438.
- Lee, R. B. and J. P. Urban (1997). "Evidence for a negative Pasteur effect in articular cartilage." Biochem J 321 (Pt 1): 95-102.
- Mallison, G. D. and G. d. V. Davis (1973). "The method of false transients for the solution of coupled elliptic equations." J Comput Ph 12: 435-461.
- Maroudas, A., R. A. Stockwell, et al. (1975). "Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro." J Anat 120(Pt 1): 113-130.
- McNally, D. S. and M. A. Adams (1992). "Internal intervertebral disc mechanics as revealed by stress profilometry." Spine 17(1): 66-73.
- Mokhbi-Soukane, D., A. Shirazi-Adl, et al. (2005). "Analysis of nonlinear coupled diffusion of oxygen and lactic acid in intervertebral discs." J Biomech Eng 127(7): 1121-1126.
- Nachemson, A., T. Lewin, et al. (1970). "In vitro diffusion of dye through the end-plates and the annulus fibrosus of human lumbar inter-vertebral discs." Acta Orthop Scand 41(6): 589-607.

- Oki, S., Y. Matsuda, et al. (1996). "Morphologic differences of the vascular buds in the vertebral endplate: scanning electron microscopic study." Spine 21(2): 174-177.
- Peng, B., S. Hou, et al. (2001). "The relationship between cartilage end-plate calcification and disc degeneration: an experimental study." Chin Med J (Engl) 114(3): 308-312.
- Perey, O. (1957). "Fracture of the vertebral end-plate in the lumbar spine; an experimental biochemical investigation." Acta Orthop Scand(Suppl 25): 1-101.
- Przybyla, A., P. Pollintine, et al. (2006). "Outer annulus tears have less effect than endplate fracture on stress distributions inside intervertebral discs: relevance to disc degeneration." Clin Biomech (Bristol, Avon) 21(10): 1013-9.
- Rajasekaran, S., J. N. Babu, et al. (2004). "ISSLS prize winner: A study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs." Spine 29(23): 2654-2667.
- Roaf, R. (1960). "A study of the mechanics of spinal injuries." J Bone Joint Surg Am 42B: 810-823.
- Roberts, S., J. Menage, et al. (1993). "The cartilage end-plate and intervertebral disc in scoliosis: calcification and other sequelae." J Orthop Res 11(5): 747-757.
- Roberts, S., J. Menage, et al. (1989). "Biochemical and structural properties of the cartilage end-plate and its relation to the intervertebral disc." Spine 14(2): 166-174.
- Roberts, S., J. P. Urban, et al. (1996). "Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification." Spine 21(4): 415-420.
- Rolander, S. D. and W. E. Blair (1975). "Deformation and fracture of the lumbar vertebral end plate." Orthop Clin North Am 6(1): 75-81.
- Schmorl, G. and H. Junghanns (1971). *The human spine in health and disease*. New York and London, Grune and Stratton.
- Selard, E., A. Shirazi-Adl, et al. (2003). "Finite element study of nutrient diffusion in the human intervertebral disc." Spine 28(17): 1945-1953.

- Shirazi-Adl, A. (1989). "On the fibre composite material models of disc annulus--comparison of predicted stresses." J Biomech 22(4): 357-365.
- Shirazi-Adl, A. (1992). "Finite-element simulation of changes in the fluid content of human lumbar discs. Mechanical and clinical implications." Spine 17(2): 206-212.
- Stairmand, J. W., S. Holm, et al. (1991). "Factors influencing oxygen concentration gradients in the intervertebral disc. A theoretical analysis." Spine 16(4): 444-449.
- Urban, J. (1977). Fluid and solute transport in the intervertebral disc. London, London University. PhD.
- Urban, J. (2002). "The role of the physicochemical environment in determining disc cell behaviour." Biochem Soc Trans 30(Pt 6): 858-864.
- Urban, J., S. Holm, et al. (1977). "Nutrition of the intervertebral disk. An in vivo study of solute transport." Clin Orthop Relat Res(129): 101-114.
- Urban, J., S. Holm, et al. (1982). "Nutrition of the intervertebral disc: effect of fluid flow on solute transport." Clin Orthop Relat Res(170): 296-302.
- Urban, J. and A. Maroudas (1979). "Measurement of the fixed charge density and partition coefficients in the intervertebral disc." Biochimica et Biophysica Acta 586: 166-178.
- Vernon-Roberts, B. (1980). The pathology and interaction of intervertebral disc lesions, osteoarthritis of apophyseal joints, Lumbar spondylosis and low back pain. The lumbar spine and back pain. M. Jayson. Kent, Pitman Medical Publishing Company: 83-114.

	$\mathcal{E}(\%)$	Cell Density (10^3 cells/mm ³)	Oxygen		Lactic acid		Glucose	
			D(mm ² /hr)	C _i (kPa)	D(mm ² /hr)	C _i (nmol/mm ³)	D(mm ² /hr)	C _i (nmol/mm ³)
CEP	60 ■	15▲	2.81 □	5.1	1.13 □	0.8	0.76 □	4.0
Nucleus	80 ◇	4.0 ▲	5.0 ◇		2.02 □		1.36 □	
IA	73 ●	6.0 ▲	4.16 ●		1.68 □		1.13 □	
OA	66 ●	12.0 ▲	3.4 ●	5.8	1.37 □	0.9	0.92 ▲	5.0

Table 5.1 : Disc properties in the model (diffusivity D, boundary concentrations C_i, i=1 for the CEP on top of the nucleus and IA, i=2 for the OA periphery, $\mathcal{E}$ is the fluid volume fraction)

$C_1 = 0.8 C_0$ for oxygen and lactate, $C_1 = 0.71 C_0$ for glucose, $C_2 = 0.9 C_0$ (Urban et al. 1979) where: $C_{0_Oxygen} = \sim 6.4$ kPa, $C_{0_Glucose} = \sim 5.6$ nmol/mm³, $C_{0_Lactate} = \sim 1.0$ nmol/mm³ (Maroudas et al. 1975; Holm et al. 1981)

The aqueous diffusivity for lactate and glucose are respectively, 5 nmol/mm³ and 3.36 nmol/mm³ (Farrell et Babb 1973)

□ Based on $D_{tissue}/D_{aqueous} = 0.63 \mathcal{E}^2$ (Urban 1977), ▲ (Maroudas et al. 1975);

◇ (Holm et al. 1981) ● Based on $D_{Nucleus}/D_{annulus} = (\mathcal{E}_{nucleus} / \mathcal{E}_{annulus})^2$ (Urban 1977), ■ (Roberts et al. 1989).

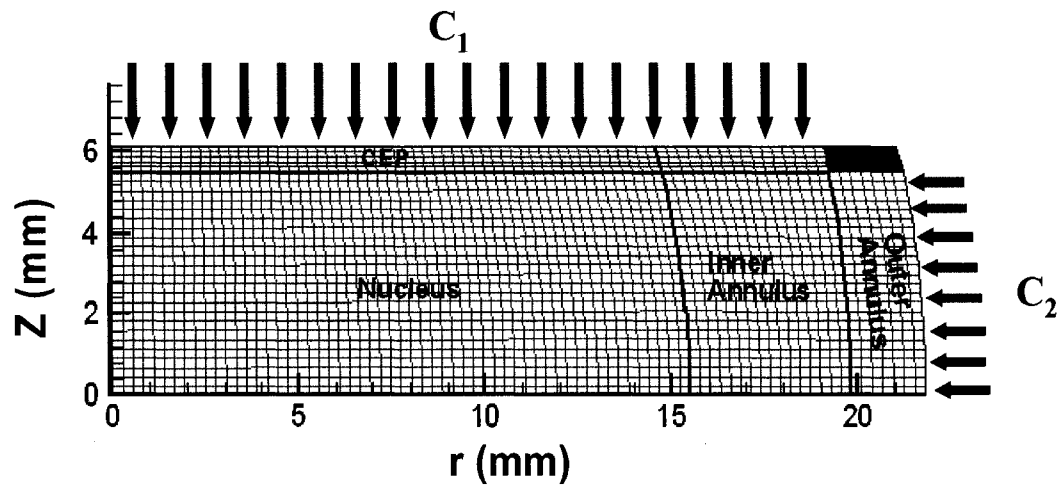


Figure 5.1 : Axisymmetric finite element model of the intervertebral disc composed of nucleus, inner annulus, outer annulus and cartilaginous end-plate (CEP), with source supply from the outer annulus periphery and the CEP. For the reference case, the portion of the CEP above the inner annulus is assumed completely impermeable with no source supply. In all cases, the CEP above the outer annulus region remains impermeable.

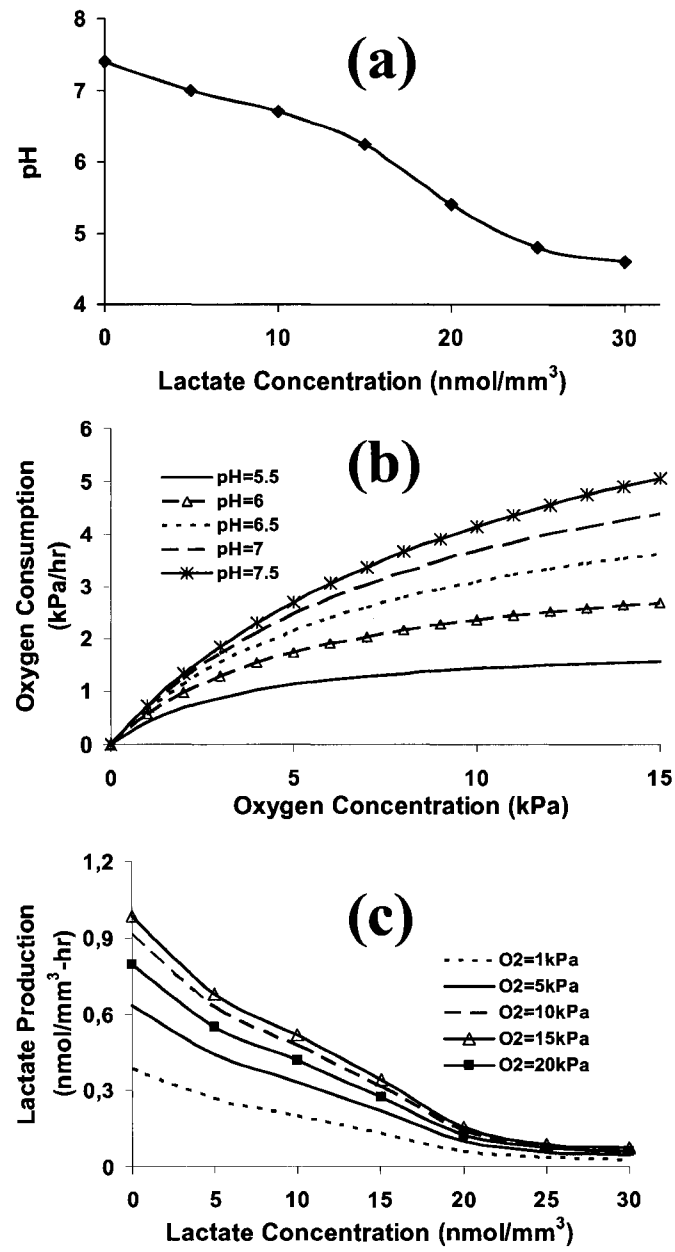


Figure 5.2 : Coupling relationships in the disc nucleus of the model; (a) pH and lactic acid concentration; (b): oxygen consumption and oxygen concentration; (c): lactate production and lactate concentration (Bibby et al. 2005)

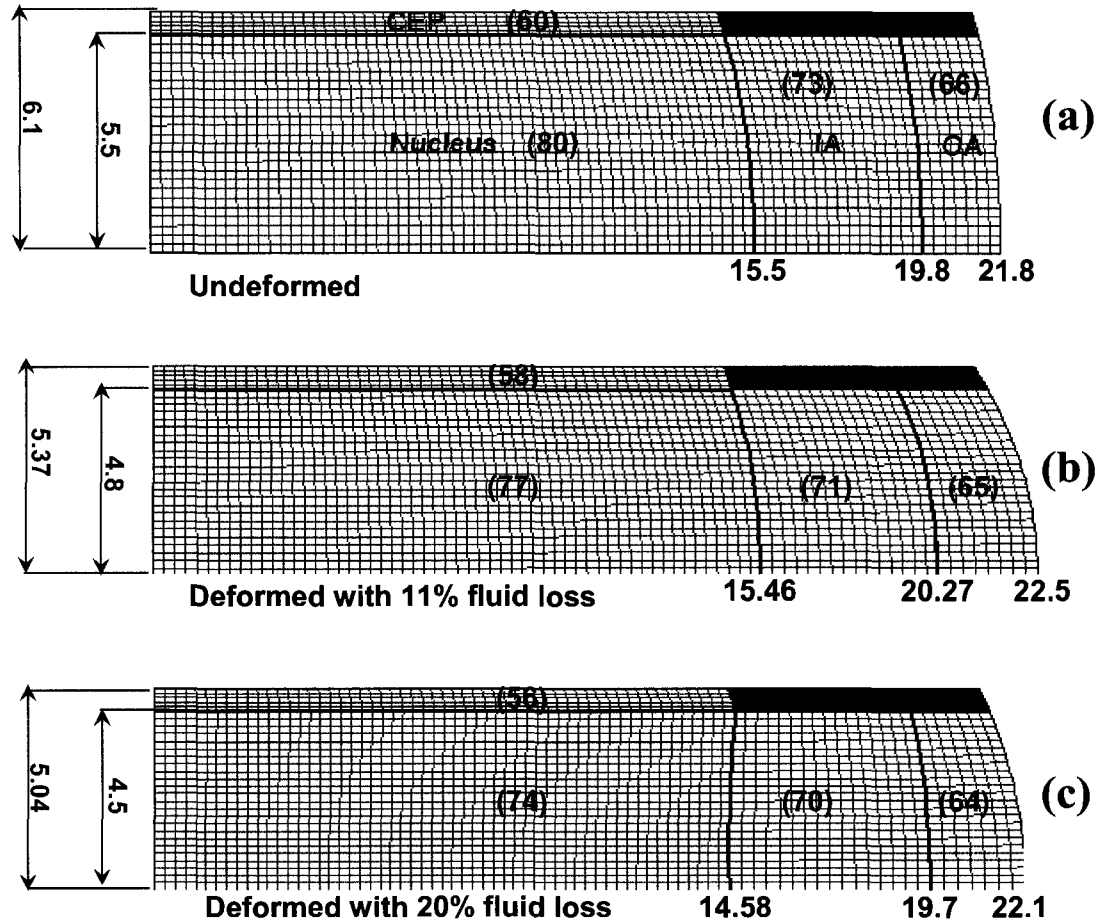


Figure 5.3 : Axisymmetric finite element mesh of the IVD (a) before deformation, (b) after compression deformation with $\sim 11\%$ fluid loss, (c) after compression deformation with $\sim 20\%$ fluid loss. The fluid content in each region is given in brackets (as % of corresponding volume). The total fluid losses are partitioned among different regions with the maximum loss at the nucleus and minimum at the OA (Argoubi and Shirazi-Adl, 1996). Dimensions are all in mm.

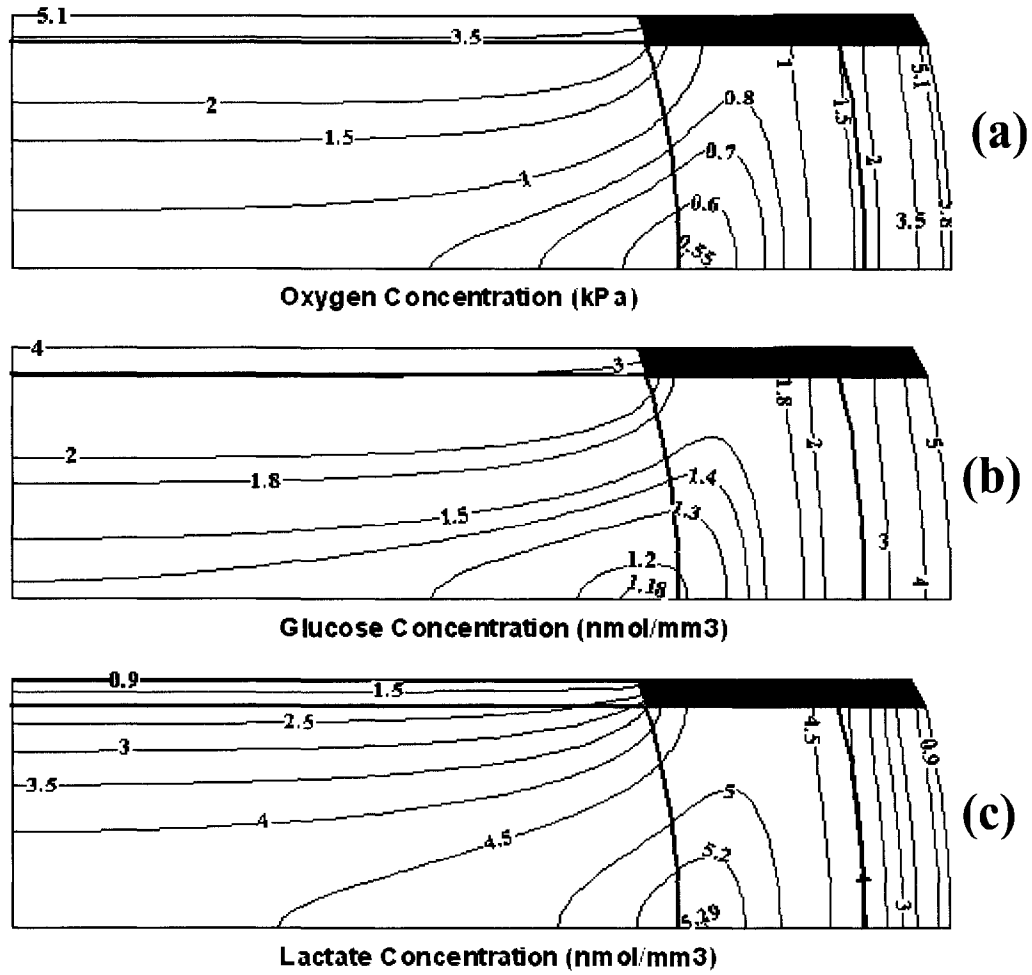


Figure 5.4 : Computed concentration profiles in the disc for the reference case with the CEP above the inner annulus taken as impermeable; (a) oxygen concentration in kPa, (b) glucose concentration in nmol/mm^3 , (c) lactic acid concentration in nmol/mm^3 .

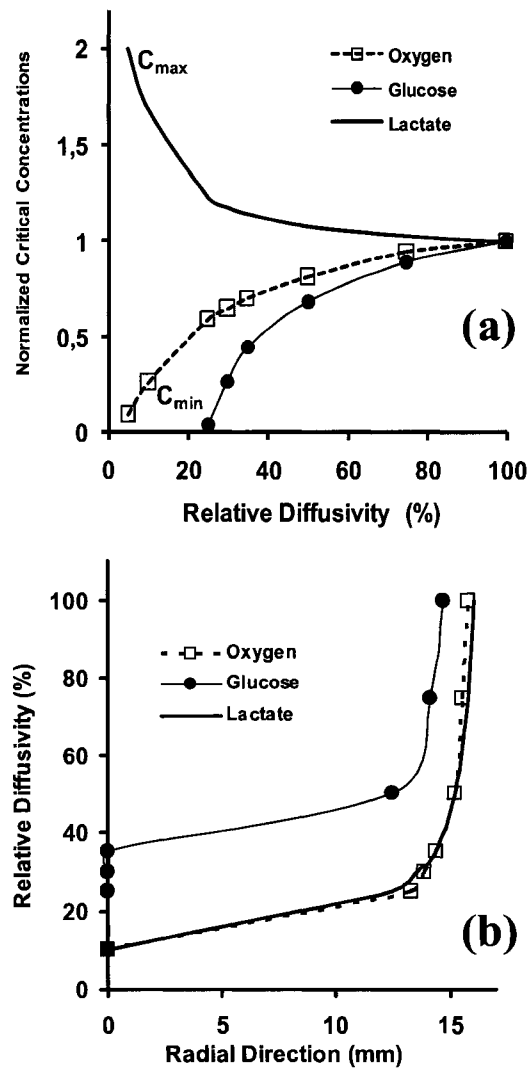


Figure 5.5 : The effect of changes in endplate EA (simulated by changes in relative diffusivity) on extreme concentrations of nutrients/metabolites; (a) effect on magnitude of solute critical values. Concentrations are normalized to their corresponding values for the reference case with fully permeable CEP above the nucleus, (b) effect on radial location of solute critical values along the disc mid-height showing the shift from the annulus-nucleus boundary towards the disc centre as the EA diminishes. In these cases, the CEP above the inner annulus remains impermeable.

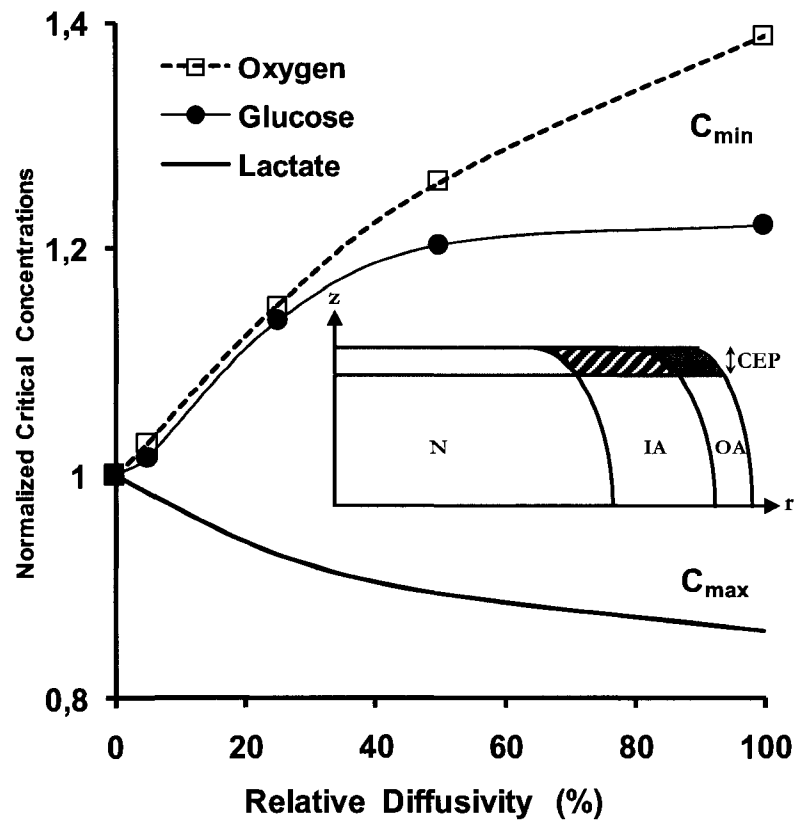


Figure 5.6 : The effect of changes in end-plate EA (simulated by changes in relative diffusivity) at the CEP above the inner annulus (the hatched area) on solute critical values. The CEP above the nucleus remains completely permeable for these cases. Concentrations are normalized to their corresponding values for the reference case with fully impermeable CEP above the inner annulus.

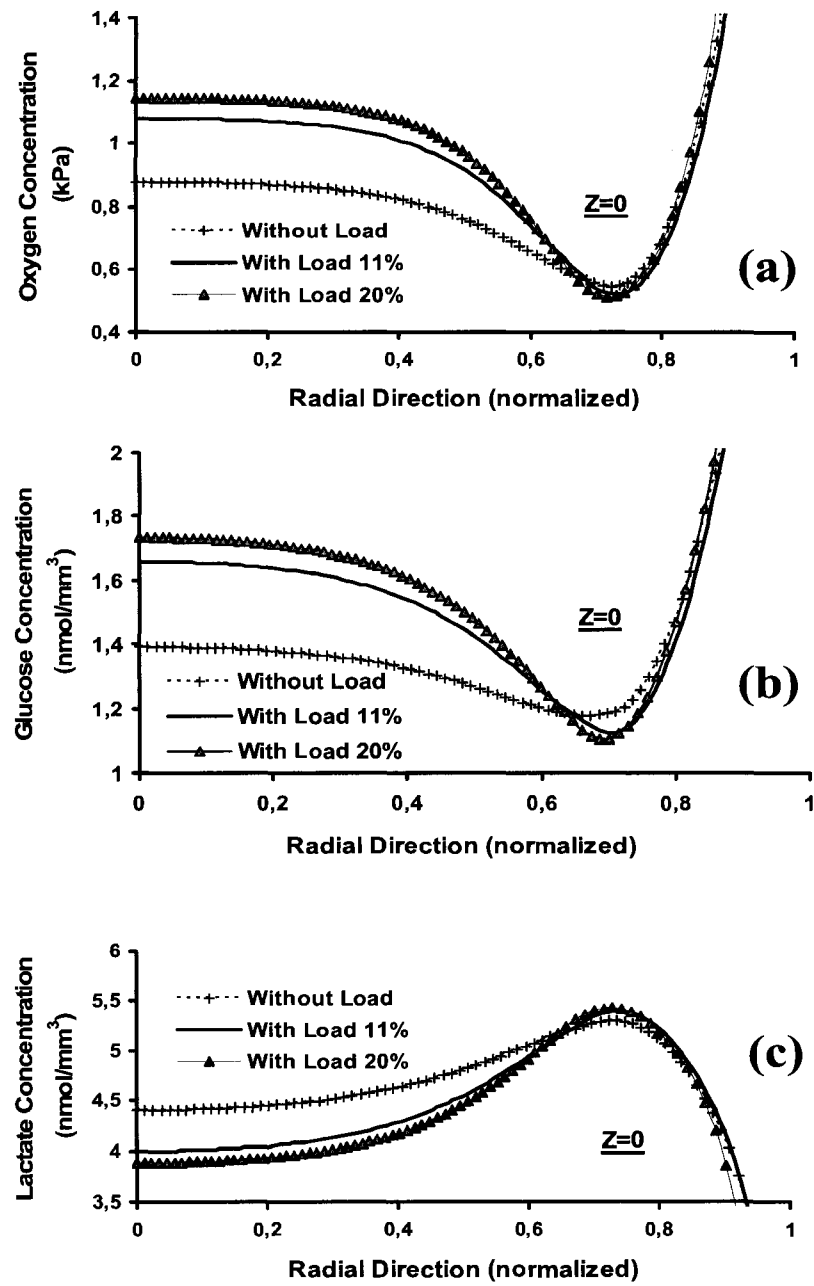


Figure 5.7 : Variation of solute concentrations in the radial direction at the disc mid-height $z=0$, for an unloaded disc (reference case) and loaded ones with $\sim 11\%$ and $\sim 20\%$ fluid loss; (a) oxygen, (b) glucose, (c) lactic acid.

CHAPITRE VI

INVESTIGATION OF SOLUTE CONCENTRATIONS IN A 3D MODEL OF INTERVERTEBRAL DISC

Sommaire

Comme le disque est la plus grande structure avasculaire de l'organisme, les cellules du disque dépendent pour leur fonction normale sur une offre suffisante de nutriments (oxygène et de glucose) et de l'élimination des sous-produits métaboliques (acide lactique) en passant par les vaisseaux sanguins au dessus des plaques cartilagineuses et à la périphérie de l'anneau. Un gradient de concentration se développe en fonction de l'équilibre entre les taux de transport et les taux d'activité cellulaire. Puisque la consommation et les taux de production sont couplés via le pH extracellulaire, les gradients sont interdépendants.

Cette étude représente une nouveauté puisque le modèle prend en compte la géométrie 3D réaliste du disque lombaire L5-S1 dans la résolution des équations de diffusion non linéaires et couplées. Les effets des perturbations des plaques cartilagineuses (calcification, sclérose), de l'augmentation des taux métabolique des cellules suivant l'injection de facteurs de croissance, de la posture lombaire (cyphotique ou lordotique) sur les valeurs extrêmes des concentrations de nutriments et sur leur positions sont étudiés. Les concentrations des solutés, en particulier celles du glucose, diminuent sensiblement à la suite des perturbations de l'apport nutritif au niveau des plaques cartilagineuses, de l'augmentation du taux de métabolisme cellulaire ou dans le cas d'une posture plus lordotique. Les résultats, lorsque comparés à ceux des modèles simplifiés axisymétriques, démontrent l'importance de la considération d'une telle géométrie 3D réaliste du disque intervertébral.

6.1. Abstract

As the disc is the largest avascular structure in the body, disc cells depend for their normal function on an adequate supply of nutrients (oxygen and glucose) and the removal of metabolic by-products (lactic acid) via blood vessels at the cartilaginous endplates and annulus periphery. Concentration gradients develop depending on the balance between the rates of transport and rates of cellular activity. Since consumption and production rates are coupled via extracellular pH, the gradients are interdependent.

This is a novel model study which takes into account the realistic 3D geometry of a L5-S1 lumbar disc in solving the nonlinear coupled diffusion equations. Effects of perturbations (calcification, sclerosis) of endplates, increases in cell metabolic rates following growth factor injection and effects of lumbar posture (kyphotic or lordotic) on extreme values of nutrient and metabolite concentrations and their spatial locations are investigated. Solute concentrations, particularly those of glucose, substantially diminished as a consequence of disturbances of supply at the endplates, increase in cell metabolic rates and more lordotic postures. Results, when compared to those from simplified axisymmetric models, demonstrate the importance of consideration of a realistic 3D disc geometry.

Keywords: 3D Disc Geometry; Finite Element Method; Non Linear Diffusion; Oxygen; Glucose

6.2. Introduction

Low-back pain is a major cause of disability and a health problem which places immense social and economic burdens on industrialized societies (Kurtz et Edidin, 2006; Pope et al., 2002). Although its aetiology is poorly understood, most cases appear strongly associated with degeneration of the intervertebral discs (IVDs) (Battie et Videman, 2006). The IVDs are the largest avascular structures in the human body

(Beadle, 1931) being largely aneural, sparsely populated with cells (Alini et al., 2002; Kurtz et Edidin, 2006) and supplied by blood vessels only at their margins. The IVDs consist of an annulus fibrosus (AF) rich in collagen fibres that resist tension, a nucleus pulposus (NP) rich in proteoglycans that retain water and resist compression, and cartilaginous endplates (CEPs) that separate the disc from adjacent vertebral bodies (Oegema, 1993). Discs must be stiff enough to maintain loads and provide stability whereas soft enough to allow for spinal flexibility in different directions (Kurtz et Edidin, 2006). In degenerate discs, these functions are impaired due to biochemical and biomechanical alterations. Although earlier studies regarded mechanical injuries as a major factor in causing degeneration, it is now recognised that genotype underpins degenerative change (Battie et Videman, 2006; Videman et al., 1998) and that degeneration is driven by adverse changes in activity of the disc cells, responsible for making and maintaining important components such as collagen and proteoglycans (Urban et Roberts, 2003).

Failure of nutrient supply to the disc cells has long been recognized as an important factor in the pathogenesis of disc degeneration (Grunhagen et al., 2006; Horner et Urban, 2001; Nachemson et al., 1970; Urban et al., 1977). Solutes are transported into and out of the IVDs mainly by diffusion from blood vessels at the AF periphery and capillaries at CEPs (Ferguson et al., 2004; Hansen et Ullberg, 1960; Holm et al., 1981). Disc cells consume glucose and oxygen to provide energy in the form of adenosine triphosphate (ATP) by the breakdown of glucose to lactic acid (glycolysis) (Holm et al., 1981). An adequate supply of nutrients and removal of metabolic by-products is essential for normal cell function (Grunhagen et al., 2006; Masuda et An, 2004) as low oxygen and glucose and high lactic acid contents, adversely affect matrix turnover (Ishihara et Urban, 1999; Razaq et al., 2003) and even cell viability (Bibby et Urban, 2004). Despite numerous experimental studies into factors influencing nutrient transport in the human disc (Bartels et al., 1998; Bibby et al., 2005; Ejekkar et Holm, 1979; Urban et al., 1977, 1982), there

remains ample need for reliable models to complement measurements in advancing our understanding of this complex phenomenon.

Earlier model studies (Ferguson et al., 2004; Mokhbi-Soukane et al., 2005; Mokhbi-Soukane et al., 2007; Selard et al., 2003) have been limited to axisymmetric geometries of the IVD that, amongst others, neglect disc height variations present in the sagittal plane especially for the lower lumbar discs. These geometries also place restrictions on realistic simulation of conditions of interest such as local endplate fractures/calcifications and changes in the posture. Recent model studies of disc nutrition under compression, while neglecting the upper and lower cartilaginous end-plates, have either assumed an axisymmetric geometry (Huang et Gu, 2008) or considered a 3D geometry but with a constant height along the disc and a single non-metabolised solute (Yao et Gu, 2007). Hence, the primary objective of this study is to develop a novel, fully 3D finite-element model (FEM) of a lumbar L5-S1 disc to investigate the solute transport within the disc tissue under different conditions. This would be one of the first attempts to account for the 3D characteristic of the transport problem. The concentrations of oxygen, glucose and lactate in the disc are computed while accounting for their coupling via tissue pH and the nonlinear concentration-consumption (for glucose and oxygen) and concentration-production (for lactate) relations (Bibby et al., 2005). The disc non-homogeneity is accounted by considering 5 distinct regions (Inner AF, outer AF, NP, upper CEP and lower CEP). The 3D model allows for realistic investigation of the effects on species concentrations of changes in endplates exchange area, due to calcification or sclerosis following fracture, in one or both CEPs. The current 3D model also allows for the study of the changes in the disc geometry associated with more lordotic (as in standing) or more kyphotic (as in sitting) postures by altering the sagittal rotation by either $\pm 2^\circ$ or $\pm 4^\circ$ (Anderson et al., 2005; Fahrni, 1975). Moreover, the effect of an increase in cellular metabolism following say growth factor injection in the AF or in the NP on nutrient gradients is analysed by augmenting the solute consumption/production rates by 25%, 50% or 100% under normal and calcified CEP conditions. It is hypothesized that the

concentration gradients are markedly affected by the 3D consideration of the disc geometry.

6.3. Methods

6.3.1. Finite Element Model:

Finite Element Model: An existing detailed CT-based reconstructed model of the entire lumbar spine (Breau et al., 1991) was used to develop a 3D model of a lumbar L5-S1 disc with distinct regions: lower/upper CEPs, NP, inner AF and outer AF was used for the current model study. The sagittal and lateral diameters were ~34 mm and 52 mm, respectively. The disc height at the sagittal plane varied from a minimum of ~8 mm at the posterior region to a maximum of ~18 mm (including CEPs with 0.6 mm height each (Roberts et al., 1989)) at the anterior region making a wedge angle of ~16° (Shirazi-Adl, 1994a, 1994b) (Fig. 6.1).

In Cartesian coordinates, the species nonlinear diffusion equation is expressed as:

$$D \left[\frac{\partial^2 C}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial Y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial Z^2} \right] = R(C) \quad (6.1)$$

where $R(C)$ is the production rate (positive) of metabolic by-products or consumption rate (negative) of nutrient species, respectively, given in concentration units/hr, C is the solute concentration (kPa for oxygen, nmol/mm³ for glucose and lactate) and D is the diffusivity (mm²/hr) (Mokhbi-Soukane et al., 2005; Mokhbi-Soukane et al., 2007) (see Table 1 for input data). The model is subject to boundary conditions (Fig. 1); at the AF periphery, on the upper CEP, and on the lower CEP. These (C_1 on CEPs and C_2 at the annulus periphery, Fig. 6.1) are related to solute concentrations in the blood C_0 (Urban et Maroudas, 1979); $C_1 = 0.8 C_0$ for oxygen and lactic acid, $C_1 = 0.71 C_0$ for glucose, $C_2 = 0.9 C_0$ for all solutes where $C_{0\text{-Oxygen}} = \sim 6.4$ kPa, $C_{0\text{-Glucose}} = \sim 5.6$ nmol/mm³ and $C_{0\text{-Lactate}} = \sim 1.0$ nmol/mm³ (Holm et al., 1981; Maroudas et al., 1975). Water volume fractions in the tissues (ϵ) (Holm et al., 1981; Roberts et al., 1989) and average cell densities varied from a region to another based on the literature (Maroudas et al., 1975), see Table 6.1.

Recent measurements in disc AF, using fluorescein (molecular weight of 332 daltons) and photobleaching (FRAP) technique, have indicated a lower diffusion coefficient in the radial than axial and circumferential directions (Travascio et al., 2008; Travascio et Gu, 2007). This solute is, however, very sensitive to proteoglycan concentrations and is excluded from the AF to a significantly greater extent than are the solutes used in the current work (molecular weights of 180, 90 and 16 daltons respectively for glucose, lactate and oxygen). Moreover, the directional resistance to diffusion for low molecular weight nutrients remains controversial as it has been shown in some studies (Jackson et al., 2008) but not in others (Boubriak et al., 2003); we thus assumed isotropic diffusion in each region of the disc (Maroudas et al., 1975).

As described earlier (Mokhbi-Soukane et al., 2005; Mokhbi-Soukane et al., 2007), the convergence of the present steady-state case was hardly reached due to severe nonlinearities; therefore a pseudo-transient approach was employed by adding a capacity matrix [CM] (Mallison et Davis, 1973) to the conventional matrix [K] while using the implicit method (Huebner et Thornton, 1982). The final system in the matrix form is given as:

$$\left([K] + \frac{1}{\Delta t} [CM] \right)^{t+\Delta t} \{C\}^{t+\Delta t} = \{f_Q\}^{t+\Delta t} + \frac{1}{\Delta t} [CM] \{C\}^t \quad (6.2)$$

where Δt is the time step. The transport load vector $\{f_Q\}$ is a function of unknown concentrations.

An in-house nonlinear finite element code was developed to solve the current 3D nonlinear coupled equations using a refined mesh with ~100K nodes (Fig. 1). Solving initially for the oxygen and lactate, the glucose concentration throughout the disc was determined in a subsequent step.

6.3.2. Coupling Equations:

The nonlinear equations governing the diffusion of oxygen and lactate were coupled via tissue pH which was in turn dependent on the lactic acid concentration. Based on measurements (Bibby et al., 2005), nonlinear coupling relations (Eqs. 3 and 4) express, respectively, oxygen consumption rate Q_{O_2} (as a function of pH level and oxygen concentration $[O_2]$) and lactic acid production rate Q_L (as a function of pH level and oxygen concentration $[O_2]$), both measured in the disc NP region. Consumption/production rates of species were extended to other disc regions (inner AF, outer AF, upper CEP and lower CEP) based on relative cell densities in different regions (Mokhbi-Soukane et al., 2007).

$$Q_{O_2} = 7.28 [O_2] (pH - 4.95) / (1.46 + [O_2] + 4.03 (pH - 4.95)) \quad (6.3)$$

$$Q_L = \exp(-2.47 + 0.93 pH + 0.16 [O_2] - 0.0058 [O_2]^2) \quad (6.4)$$

Because the energy production in the disc is virtually entirely by glycolysis where each glucose molecule is broken down into two lactic acid molecules and hence two lactate ions (Holm et al., 1981; Lee et Urban, 1997), the ratio between lactate production and glucose consumption is taken as 2.0 throughout the disc (Bibby et al., 2005). The coupling for the glucose acts, therefore, only in one direction.

6.3.3. Parametric Studies

6.3.3.1. Exchange Area:

Capillaries penetrating the marrow cavities and abutting over ~10% of the endplate surface (Maroudas et al., 1975), are surrounded by a dense hyaline CEP which limits transport of large molecules into and out of the disc (Crock et al., 1988; Roberts et al., 1996). With ageing and degeneration, vascular channels are gradually occluded

(Bernick et Cailliet, 1982) as endplates calcify (Perey, 1957; White et Panjabi, 1978) leading to a decrease in CEP permeability. This calcification acts as a barrier to nutrient transport (Grunhagen et al., 2006; Nachemson et al., 1970; Roberts et al., 1989; Roberts et al., 1996). In the current study, the CEPs which cover the entire NP and inner AF (Crock et al., 1988; Holm et al., 1981; Oki et al., 1996; Roberts et al., 1989) are considered permeable whereas the CEP above the outer AF remains completely calcified. To account for the effect of changes in CEP exchange areas, the water content of the CEP adjacent to the NP and inner AF or equivalently its diffusivity is diminished gradually from 100% (reference case as completely permeable) to a minimum of 5% (calcified case). The AF periphery remains completely permeable under all conditions (Urban et al., 1977). The foregoing changes are applied either at the one CEP alone or simultaneously at both CEPs.

6.3.3.2. Endplate Fractures:

Endplate fractures adjacent to the NP space have frequently been observed and can be due to excessive compressive force on a normal healthy disc causing Schmorl's nodes (Hamanishi et al., 1994; Hilton et al., 1976; Perey, 1957; Schmorl et Junghanns, 1971; Vernon-Roberts, 1980). These and other endplate disruptions can initially lead to increases in vascular contact but subsequent healing frequently results in sclerosis (Katz, M. et al., 1988) and hence a localised region of the endplate which provides no nutrient exchange. To investigate the effect of such localized endplate disruptions on disc nutrition, a complete blockage in transport at a region with a 4mm radius in the upper CEP above the nucleus is modeled with no source of supply passing through. The effect of the position on solute concentrations is also studied by shifting this impermeable region away from the centre anteriorly towards the NP/AF boundary above the NP space.

6.3.3.3. Increase in cell metabolism:

With aging and degeneration, the PG content of the extracellular matrix and the synthesis of PGs tend to decrease markedly in the IVD (Boos et al., 2002; Buckwalter,

1995). One proposed strategy to reverse this process is to shift the metabolic activity of the disc cells from catabolism to anabolism by stimulating the cells with the injection of growth factors (Masuda et An, 2006). Growth factors, however, also increase rate of energy metabolism (Razaq, 2002). To investigate the effect of such increase in metabolic rate in the NP and AF on concentration profiles, cell activity was increased (by increasing cell density) by 25%, 50% and 100 % in either NP or AF assuming both fully and partially (30%) permeable CEPs.

6.3.3.4. *Changes in posture:*

The lordotic lumbar posture has been associated with the high occurrence of disc narrowing in western societies (Fahrni, 1975). To investigate the likely role of daily postural changes expected in lordotic (standing) and kyphotic (sitting) positions (Lord et al., 1997) on disc nutrition, the reference geometry of the model was modified to account for either $\pm 2^\circ$ or $\pm 4^\circ$ sagittal rotations. The lordotic postures in upright standing are, hence, simulated by extending the upper CEP by 2° or 4° whereas the kyphotic postures in sitting are modeled by forward flexion of the upper CEP by 2° or 4° .

6.4. Results

Under all conditions tested, oxygen and glucose concentrations decreased with distance from supply sources whereas lactic acid concentrations were highest in the disc central region (Fig. 6.2a). For discs in the reference state (100% permeable CEPs and initial geometry), the maximum lactic acid concentration (5.45 nmol/mm^3) and lowest oxygen concentration (0.43 kPa) were found at the antero-lateral region of the inner AF whereas the lowest glucose concentration (0.94 nmol/mm^3) occurred at the NP/AF interface (Fig. 6.2a); the minimum nutrient and maximum lactic acid concentrations are henceforward referred to as ‘extreme’ values of each species. The value of pH was directly related to lactic acid concentration and varied throughout the disc from pH 6.9 to pH 7.3.

Solute concentrations were markedly influenced by changes in the CEP exchange areas (Figs. 6.2-6.4); oxygen and lactate extreme concentrations (minimum for oxygen and maximum for lactate) varied nonlinearly and fell rapidly once the exchange area was decreased to below 30% (Fig. 6.3). This nonlinearity was even more pronounced for glucose where the rapid fall in concentration was noted at exchange areas lower than 50% (Fig. 6.3). When the lower CEP was gradually blocked and its permeability decreased (Fig. 6.4), the critical zone of minimum glucose concentrations shifted towards it reaching almost zero concentration over ~50% of the nucleus space as the lower CEP exchange area fell to below 10%. In the presence of an endplate sclerosis (centered or off-centered) and subsequent disruption in nutrient transport, the extreme concentrations dropped noticeably by as much as 16% (Fig. 6.2).

An increase in the rate of cell metabolism either in the nucleus or annulus adversely influenced values of extreme concentrations increasing lactic acid concentrations while diminishing those of oxygen and glucose (Fig. 6.5). The effect on the glucose was most striking; glucose concentrations fell to nil under a two-fold increase in cell metabolism even in presence of fully permeable CEPs; or even under smaller increases in cell metabolic rate but with less permeable CEPs (Fig. 6.5). The location of extreme concentrations was, however, affected by the zone in which the metabolic rate was increased (Fig. 6.6).

Flexion of the upper CEP influenced solute concentrations positively by increasing oxygen and glucose minimum concentrations by ~8% and 15% under 2° and 4° rotations, respectively. Extension had the opposite effect; the minimum oxygen concentration fell by 7% or 13% and the glucose minimum concentration by 9% or 18% when the disc was extended by 2° or 4° respectively. The effects on lactic acid concentration were less pronounced; it altered only by around 4% in all cases.

6.5. Discussion

Genetics, ageing and the mechanical environment all influence disc structure and properties and, hence, may be involved in disc degeneration and failure processes (Adams et Roughley, 2006); disruption in nutrient transport appears particularly important in progression of degeneration. Since the disc is largely avascular (Beadle, 1931), nutrients are delivered to the disc cells mainly by diffusion as the convective contribution by ‘pumping’ of small solutes such as glucose or oxygen is relatively small (Ferguson et al., 2004; Katz, M. M. et al., 1986; Urban et al., 1982). Disc cells use oxygen and glucose and produce lactic acid thus causing concentration gradients whose magnitude depend on the balance between the rates of transport and cellular activity. As consumption and production rates are coupled (Bibby et al., 2005), their gradients are interdependent. Results of the current study confirm the hypothesis that the 3D geometry of the disc, as compared with previously-employed simplified axisymmetric models, markedly influences the predicted transport of nutrients and metabolites. Moreover, results clearly indicate that perturbations in transport through the CEPs, increases in rate of cell metabolism, and lordotic (extension) postures adversely influence the concentration gradients.

In comparison with earlier models which assumed simplified axisymmetric geometry (Ferguson et al., 2004; Mokhbi-Soukane et al., 2005; Mokhbi-Soukane et al., 2007; Selard et al., 2003), the present study is the first to compute the 3D concentrations of oxygen, glucose and lactic acid in a human lumbar L5-S1 disc model. Although the trends of predicted concentrations remained overall similar, the magnitude and location of extreme concentrations were markedly altered when using the 3D geometry for the disc. The computed minimum oxygen concentration of 0.43 kPa, found for the reference case (i.e., fully permeable CEPs) at the antero-lateral region of the inner AF, falls within measured range of 0.3-1.1 kPa (Holm et al., 1981) and 0.53-1.06 kPa (Ejeskar et Holm, 1979). It is; however, lower than 0.75 kPa computed at the nucleus centre in our earlier axisymmetric model studies (Mokhbi-Soukane et al., 2007) and 0.49 kPa (Huang et Gu,

2008) evaluated in an axisymmetric disc with 50% permeable end-plate adjacent to the NP under a 10% nominal axial compressive strain. The computed maximum lactic concentration of 5.45 nmol/mm^3 at the antero-lateral region of AF is also within the measured range of $2\text{-}6 \text{ nmol/mm}^3$ (Bartels et al., 1998) but greater than the maximum predictions of 4.56 nmol/mm^3 at the nucleus center (Mokhbi-Soukane et al., 2007) and 4.38 nmol/mm^3 in the AF region (Huang et Gu, 2008) using axisymmetric models. The extreme glucose concentration of 0.94 nmol/mm^3 at the nucleus/annulus interface compares with $0.5\text{-}2.5 \text{ nmol/mm}^3$ measured in scoliotic disc annuli (Bibby et al., 2002). It is, however, much smaller than 1.4 nmol/mm^3 computed at nucleus centre for the axisymmetric model of the disc (Mokhbi-Soukane et al., 2007). The predicted pH levels of 6.9-7.3 in the reference case and minimum pH level of 6.8 with nearly impermeable lower CEP compare well with 7.14 ± 0.04 and 6.65 ± 0.07 measured in normal and diseased discs, respectively (Kitano et al., 1993).

The transport of nutrients via CEPs to disc cells can be significantly influenced by bony endplate sclerosis and changes in blood flow (Rajasekaran et al., 2004). Calcification of CEPs with ageing, scoliosis and degeneration (Benneker et al., 2005; Buckwalter, 1995), implicated in the pathogenesis of disc degeneration, also disrupts transport of nutrients. With advanced degeneration, pronounced calcification and reduced proteoglycan content have been detected in lower CEPs as compared with upper ones (Acosta et al., 2007). Accordingly, effects on solute concentrations of impeding transport at the lower CEP or at both CEPs were investigated in this work. Computations demonstrated a non-linear dependence of species concentrations on exchange area at the endplates; results pointed to a critical threshold below which the disc nutrition is disrupted significantly. This strongly supports the hypothesis that endplate calcification, by depriving cells of nutrients, is involved in progress of disc degeneration (Benneker et al., 2005; Nachemson et al., 1970; Roberts et al., 1996). While oxygen and lactic concentrations altered dramatically once CEP effective diffusivity fell below $\sim 25 \%$, glucose was more sensitive to such an event as its concentration fell steeply once CEP

effective diffusivity fell below ~40% (Fig. 6.3). The nonlinearity was even more pronounced when diffusivity was altered at both CEPs. Current results also indicate that endplate calcification could drop glucose concentrations to almost zero when relative diffusivity diminishes in lower CEP to <10% or in both CEPs to <25% suggesting a likely cell death scenario (Fig. 6.3). In the former condition, the extreme zone approached the lower CEP where the source supply was blocked. Results offer further support to the idea that glucose could therefore be a limiting nutrient for survival of disc cells (Bibby et Urban, 2004).

In vitro studies have demonstrated that in healthy discs capable of developing large nucleus pressures, the central bony endplates and not the disc annulus are the most vulnerable structures to fracture under axial compression (Battie et Videman, 2006; Perey, 1957; Roaf, 1960; Rolander et Blair, 1975). Clinical studies have confirmed the high frequency of occurrence of such fractures as Schmorl's nodes (Hamanishi et al., 1994; Schmorl et Junghanns, 1971; Vernon-Roberts, 1980). Disruption of the endplate, while initially allowing contact of the disc with the blood supply, appears to lead long-term to a region of endplate sclerosis (Katz, M. et al., 1988) with local disruption of transport through the CEP. In this study, the disruption of the upper CEP in presence of a single centrally-placed region of sclerosis was found to diminish the critical glucose concentration by only ~4% that increased to ~16% when the fracture site shifted off-centre. The effects on extreme oxygen and lactate concentrations were negligible (Fig 6.2). A decrease in glucose concentration could adversely affect local cell behavior and hence disc composition leading to the loss of proteoglycan and hydration (Roberts et al., 1989). Although the exact correlation between the endplate fractures and low-back pain remains unclear, it is generally agreed that such alterations predispose the disc to degeneration (Hamanishi et al., 1994; Roaf, 1960; Vernon-Roberts, 1980).

Studies on the effect of growth factors on the metabolism of disc cells suggest the potential usefulness of growth factor injection as a therapeutic agent for the treatment of

degenerated discs (Masuda et An, 2004). The anabolic response of disc cells is crucial for maintaining the matrix homeostasis (Masuda et al., 2004). One way to decelerate and reverse the progression of disc degeneration is to switch the metabolic activity from catabolic to anabolic by stimulating the cells with growth factors. However growth factors also stimulate glucose consumption and lactic acid production in the disc and other cartilaginous tissues significantly (Stefanovic-Racic et al., 1994). In the current study, increases in cellular metabolism were simulated by increasing species production/consumption rates by 25%, 50% or 100% either in the nucleus or in the annulus in presence of fully or partially (30%) permeable CEPs. Results suggest that an increase in cell metabolic rates following growth factor stimulation will substantially lower nutrient concentrations especially for glucose where concentrations reach as low as zero in the disc (Fig. 6.5); under such conditions the cells would not survive (Bibby et Urban, 2004; Horner et Urban, 2001). The results also demonstrate that the increased metabolism in the NP as compared with the AF leads to lower glucose concentrations and a much greater critical zone with almost no glucose present (Fig. 6.6). Thus, injection of growth factors, rather than stimulating resident cells, increases the demand for nutrients that may adversely affect viability of existing cells even in a normal disc where the CEP is very permeable. In a degenerate disc where the nutrient supply is already disrupted, simulations show that the effects of metabolic stimulation are even more severe and growth factor injection may accelerate disc degeneration rather than reversing it.

Alterations in lumbar posture influence not only the muscle exertions and stresses in passive tissues (Arjmand et Shirazi-Adl, 2005; Pope et al., 2002) but also disc nutrition. Lumbar lordosis is indicated to increase by $\sim 3^\circ$ at each lumbar level on moving from a sitting posture to a standing one (Lord et al., 1997). In this study, the reference geometry was thus altered by $\pm 2^\circ$ or $\pm 4^\circ$ to simulate changes in the lower lumbar levels likely to occur during daily sitting and standing postures. Upright standing positions were represented by lordotic postures while sitting positions by kyphotic ones. Simulations indicated that a kyphotic posture associated with forward flexion increased extreme

oxygen and glucose concentrations in the reference configuration whereas these concentrations fell under backward flexion. These relative differences were magnified if a flexed posture was compared directly with an extended rather than a neutral posture. It should be emphasized however that the current study accounted only for the changes in the disc geometry with no consideration for associated alterations in fluid content, blood flow and spinal loads (Arjmand et Shirazi-Adl, 2005; Mokhbi-Soukane et al., 2007). In regular daily and occupational activities, the lowermost lumbar disc in comparison with upper discs is subject to largest compression and shear forces (Arjmand et Shirazi-Adl, 2005; El-Rich et al., 2004). Mechanical loads influence the transport of nutrients and their by-products by altering disc geometry, tissue fluid content (Huang et Gu, 2008; Mokhbi-Soukane et al., 2007) and possibly blood flow and cell metabolism. These latter effects are however less understood and quantified at the present time.

In conclusion, the current results demonstrate the crucial role of the realistic 3D geometry of the disc, endplate perturbations (calcification, fracture), stimulation by growth factors of disc cells, and lumbar posture on extreme magnitude and location of solute concentrations. Glucose transport appears to be most sensitive to such perturbations.

6.6. Acknowledgements:

The work is supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Arthritis Research Campaign.

6.7. References

Acosta FL, Rodriguez AG, et al. (2007). Lumbar endplate degeneration is more pronounced at the inferior vertebral surface. SRS 39th Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina.

- Adams MA, Hutton WC (1983). The effect of posture on the fluid content of lumbar intervertebral discs. *Spine* 8: 665-71.
- Adams MA, Roughley PJ (2006). What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine* 31: 2151-61.
- Alini M, Roughley PJ, et al. (2002). A biological approach to treating disc degeneration: not for today, but maybe for tomorrow. *Eur Spine J* 11 Suppl 2: S215-20.
- Arjmand N, Shirazi-Adl A (2005). Biomechanics of changes in lumbar posture in static lifting. *Spine* 30: 2637-48.
- Bartels EM, Fairbank JC, et al. (1998). Oxygen and lactate concentrations measured in vivo in the intervertebral discs of patients with scoliosis and back pain. *Spine* 23: 1-7.
- Battie MC, Videman T (2006). Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *Journal of Bone and Joint Surgery. J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 2: 3-9.
- Beadle OA (1931). The intervertebral discs, Observations on their normal and morbid anatomy in relation to certain spinal deformities. His Majesty's Stationery Office.
- Benneker LM, Heini PF, et al. (2005). 2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration. *Spine* 30: 167-73.
- Bernick S, Cailliet R (1982). Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae. *Spine* 7: 97-102.
- Bibby SR, Fairbank JC, et al. (2002). Cell viability in scoliotic discs in relation to disc deformity and nutrient levels. *Spine* 27: 2220-8; discussion 2227-8.
- Bibby SR, Urban JP (2004). Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells. *Eur Spine J* 13: 695-701.
- Bibby SR, Jones DA, et al. (2005). Metabolism of the intervertebral disc: effects of low levels of oxygen, glucose, and pH on rates of energy metabolism of bovine nucleus pulposus cells. *Spine* 30: 487-96.
- Boos N, Weissbach S, et al. (2002). Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 27: 2631-44.

- Boubriak OA, Urban JPG (2003). Nutrient supply to cells of the intervertebral disc. Transactions, Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, 28:1127.
- Breau C, Shirazi-Adl A, et al. (1991). Reconstruction of a human ligamentous lumbar spine using CT images--a three-dimensional finite element mesh generation. Annals of biomedical engineering 19: 291-302.
- Buckwalter JA (1995). Aging and degeneration of the human intervertebral disc. Spine 20: 1307-1314.
- Crock HV, Goldwasser M, et al. (1988). Vascular Anatomy related to the intervertebral disc. IN: Biology of the intervertebral disc (ed P.Ghosh).In.CRC Press. Boca Baton, Florida, 1: 109-133.
- Ejeskar A,Holm S (1979). Oxygen tension measurements in the intervertebral disc. A methodological and experimental study. Ups J Med Sci 84: 83-93.
- El-Rich M, Shirazi-Adl A, et al. (2004). Muscle activity, internal loads, and stability of the human spine in standing postures: combined model and in vivo studies. Spine 29: 2633-42.
- Fahrni WH (1975). Conservative treatment of lumbar disc degeneration: our primary responsibility. Orthop Clin North Am 6: 93-103.
- Farrell PC, Babb AL (1973). Estimation of the permeability of cellulosic membranes from solute dimensions and diffusivities. J Biomed Mater Res 7: 275-300.
- Ferguson SJ, Ito K, et al. (2004). Fluid flow and convective transport of solutes within the intervertebral disc. J Biomech 37: 213-221.
- Grunhagen T, Wilde G, et al. (2006). Nutrient supply and intervertebral disc metabolism. J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 2: 30-35.
- Hamanishi C, Kawabata T, et al. (1994). Schmorl's nodes on magnetic resonance imaging. Their incidence and clinical relevance. Spine 19: 450-453.
- Hansen HJ,Ullberg S (1960). Uptake of S35 in the intervertebral discs after injection of S35-sulphate. An autoradiographic study. Acta Orthop Scand 30: 84-90.
- Hilton RC, Ball J, et al. (1976). Vertebral end-plate lesions (Schmorl's nodes) in the dorsolumbar spine. Ann Rheum Dis 35: 127-132.

- Holm S, Maroudas A, et al. (1981). Nutrition of the intervertebral disc: solute transport and metabolism. *Connect Tissue Res* 8: 101-119.
- Horner HA,Urban J (2001). 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine* 26: 2543-2549.
- Huang CY,Gu WY (2008). Effects of mechanical compression on metabolism and distribution of oxygen and lactate in intervertebral disc. *Journal of biomechanics* 41: 1184-96.
- Huebner KH,Thornton EA (1982). The finite element method for engineers. New York :, Wiley.
- Ishihara H,Urban JP (1999). Effects of low oxygen concentrations and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc. *J Orthop Res* 17: 829-835.
- Jackson AR, Yuan TY, et al. (2008). Strain-Dependent and Anisotropic Glucose Diffusion in Annulus Fibrosus, 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, CA.
- Katz M, Teitelbaum SL, et al. (1988). Radiologic and pathologic patterns of end-plate-based vertebral sclerosis. *Invest Radiol* 23: 447-454.
- Katz MM, Hargens AR, et al. (1986). Intervertebral disc nutrition. Diffusion versus convection. *Clin Orthop Relat Res* 243-245.
- Kitano T, Zerwekh JE, et al. (1993). Biochemical changes associated with the symptomatic human intervertebral disk. *Clin Orthop Relat Res* 372-377.
- Kurtz SM,Edidin AA (2006). *Spine Technology Handbook*.
- Lee RB,Urban JP (1997). Evidence for a negative Pasteur effect in articular cartilage. *Biochem J* 321 (Pt 1): 95-102.
- Lord MJ, Small JM, et al. (1997). Lumbar lordosis. Effects of sitting and standing. *Spine* 22: 2571-4.
- Mallison GD,Davis GdV (1973). The method of false transients for the solution of coupled elliptic equations. *J Comput Ph* 12: 435-461.

- Maroudas A, Stockwell RA, et al. (1975). Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro. *J Anat* 120: 113-130.
- Masuda K, An HS (2004). Growth factors and the intervertebral disc. *Spine J* 4: 330S-340S.
- Masuda K, Oegema TR, Jr., et al. (2004). Growth factors and treatment of intervertebral disc degeneration. *Spine* 29: 2757-2769.
- Masuda K, An HS (2006). Prevention of disc degeneration with growth factors. *Eur Spine J* 15 Suppl 3: S422-32.
- Mokhbi-Soukane D, Shirazi-Adl A, et al. (2005). Analysis of nonlinear coupled diffusion of oxygen and lactic acid in intervertebral discs. *J Biomech Eng* 127: 1121-1126.
- Mokhbi-Soukane D, Shirazi-Adl A, et al. (2007). Computation of coupled diffusion of oxygen, glucose and lactic acid in an intervertebral disc. *J Biomech* 40: 2645-54.
- Nachemson A, Lewin T, et al. (1970). In vitro diffusion of dye through the end-plates and the annulus fibrosus of human lumbar inter-vertebral discs. *Acta Orthop Scand* 41: 589-607.
- Oegema TR, Jr. (1993). Biochemistry of the intervertebral disc. *Clin Sports Med* 12: 419-39.
- Oki S, Matsuda Y, et al. (1996). Morphologic differences of the vascular buds in the vertebral endplate: scanning electron microscopic study. *Spine* 21: 174-177.
- Perey O (1957). Fracture of the vertebral end-plate in the lumbar spine; an experimental biochemical investigation. *Acta Orthop Scand* 1-101.
- Pope MH, Goh KL, et al. (2002). Spine ergonomics. *Annu Rev Biomed Eng* 4: 49-68.
- Rajasekaran S, Babu JN, et al. (2004). ISSLS prize winner: A study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs. *Spine* 29: 2654-2667.
- Razaq MS (2002). Effects of extracellular pH on metabolism and turnover of cartilaginous tissues. DPhil thesis, Oxford University.

- Razaq S, Wilkins RJ, et al. (2003). The effect of extracellular pH on matrix turnover by cells of the bovine nucleus pulposus. *Eur Spine J* 12: 341-349.
- Roaf R (1960). A study of the mechanics of spinal injuries. *J Bone Joint Surg Am* 42B: 810-823.
- Roberts S, Menage J, et al. (1989). Biochemical and structural properties of the cartilage end-plate and its relation to the intervertebral disc. *Spine* 14: 166-174.
- Roberts S, Urban JP, et al. (1996). Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification. *Spine* 21: 415-420.
- Rolander SD, Blair WE (1975). Deformation and fracture of the lumbar vertebral end plate. *Orthop Clin North Am* 6: 75-81.
- Schmorl G, Junghanns H (1971). The human spine in health and disease. New York and London, Grune and Stratton.
- Selard E, Shirazi-Adl A, et al. (2003). Finite element study of nutrient diffusion in the human intervertebral disc. *Spine* 28: 1945-1953.
- Shirazi-Adl A (1994). Nonlinear stress analysis of the whole lumbar spine in torsion--mechanics of facet articulation. *J Biomech* 27: 289-99.
- Shirazi-Adl A (1994). Biomechanics of the lumbar spine in sagittal/lateral moments. *Spine* 19: 2407-14.
- Stefanovic-Racic M, Stadler J, et al. (1994). Nitric oxide and energy production in articular chondrocytes. *J Cell Physiol* 159: 274-280.
- Travascio F, Gu WY (2007). Anisotropic diffusive transport in annulus fibrosus: experimental determination of the diffusion tensor by FRAP technique. *Annals of biomedical engineering* 35: 1739-48.
- Travascio F, Brown MD, et al. (2008). Anisotropic and Inhomogeneous Diffusion in Human Lumbar Annulus Fibrosus: Characterization of Diffusion Tensor and Correlation to Tissue Morphology. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society.
- Urban J (1977). Fluid and solute transport in the intervertebral disc. London, London University. PhD.

- Urban J, Holm S, et al. (1977). Nutrition of the intervertebral disk. An in vivo study of solute transport. Clin Orthop Relat Res 101-114.
- Urban J, Holm S, et al. (1978). Diffusion of small solutes into the intervertebral disc: as in vivo study. Biorheology 15: 203-21.
- Urban J, Maroudas A (1979). Measurement of the fixed charge density and partition coefficients in the intervertebral disc. Biochim Biophys Acta 586: 166–178.
- Urban J, Holm S, et al. (1982). Nutrition of the intervertebral disc: effect of fluid flow on solute transport. Clin Orthop Relat Res 296-302.
- Urban J, Roberts S (2003). Degeneration of the intervertebral disc. Arthritis Res Ther 5: 120-130.
- Vernon-Roberts B (1980). The pathology and interaction of intervertebral disc lesions, osteoarthritis of apophyseal joints, Lumbar spondylosis and low back pain. In Jayson M The lumbar spine and back pain. Pitman Medical Publishing Company. Kent: 83-114.
- Videman T, Leppavuori J, et al. (1998). Volvo Award winner in basic science studies - Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration. Spine 23: 2477-2485.
- White AA, Panjabi MM (1978). Clinical biomechanics of the spine. Philadelphia :, J.B. Lippincott.
- Yao H, Gu WY (2007). Three-dimensional inhomogeneous triphasic finite-element analysis of physical signals and solute transport in human intervertebral disc under axial compression. Journal of biomechanics 40: 2071-7.

			Oxygen		Lactic acid		Glucose	
	ϵ (%)	Cell Density (10^3 cells/mm ³)	D (mm ² /hr)	C _i (kPa)	D (mm ² /hr)	C _i (nmol/mm ³)	D (mm ² /hr)	C _i (nmol/mm ³)
CEP	60 ^a	15 ^d	2.81 ^e	5.1	1.13 ^e	0.8	0.76 ^e	4.0
Nucleus	80 ^b	4.0 ^d	5.0 ^b		2.02 ^e		1.36 ^e	
IA	73	6.0 ^d	4.16 ^c		1.68 ^e		1.13 ^e	
OA	66	12.0 ^d	3.4 ^c	5.8	1.37 ^e	0.9	0.92 ^d	5.0

Table 6.1 : Disc properties in the model (D : diffusivity , C_i : boundary concentrations with i=1 for the upper and lower CEPs and i=2 for the outer annulus periphery, ϵ : fluid volume fraction)

C₁ = 0.8 C₀ for oxygen and lactate, C₁ = 0.71 C₀ for glucose, C₂ = 0.9 C₀ (Urban et al. 1979) where: C_{0_Oxygen} = ~6.4 kPa, C_{0_Glucose} = ~5.6 nmol/mm³, C_{0_Lactate} = ~1.0 nmol/mm³ (Maroudas et al. 1975; Holm et al. 1981). The aqueous diffusivity for lactate and glucose are respectively, 5 nmol/mm³ and 3.36 nmol/mm³ (Farrell et Babb 1973)

^a (Roberts et al. 1989), ^b (Holm et al. 1981), ^c Based on $D_{\text{nucleus}}/D_{\text{annulus}} = (\epsilon_{\text{nucleus}} / \epsilon_{\text{annulus}})^2$ (Urban 1977). ^d (Maroudas et al. 1975), ^e Based on $D_{\text{tissue}}/D_{\text{aqueous}} = 0.63 \epsilon^2$ (Urban 1977)

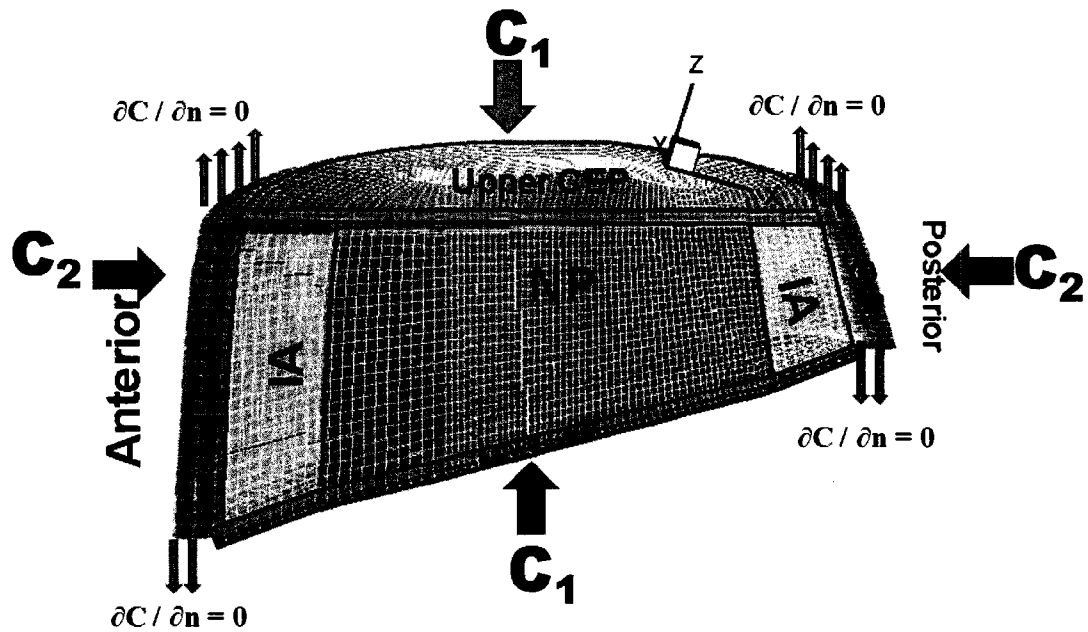


Figure 6.1 : A view of the 3D mesh of the lumbar L5-S1 with a cut nearly at the mid-sagittal plane to depict various regions with distinct properties: (NP) nucleus pulposus, (IA) inner annulus fibrosus, (OA) outer annulus fibrosus and upper/lower cartilaginous endplates (CEPs).

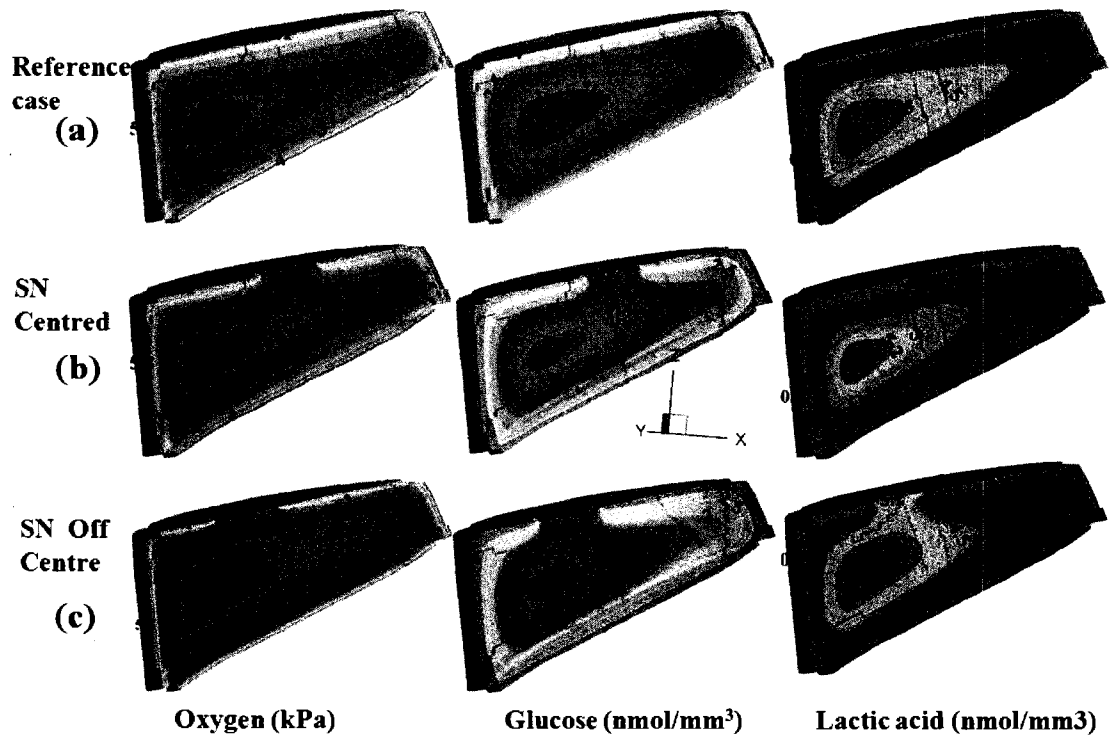


Figure 6.2 : Effect of Schmorl's node on concentration profiles at the sagittal plane ($y=0$), (a): Disc with fully permeable endplates (reference case), (b): Disc with a Schmorl's node at the upper CEP center, (c): disc with a Schmorl's node off-centred at the upper CEP. Left profiles: Oxygen (kPa), Centre profiles: Glucose (nmol/mm³), Right profiles: Lactic acid (nmol/mm³).

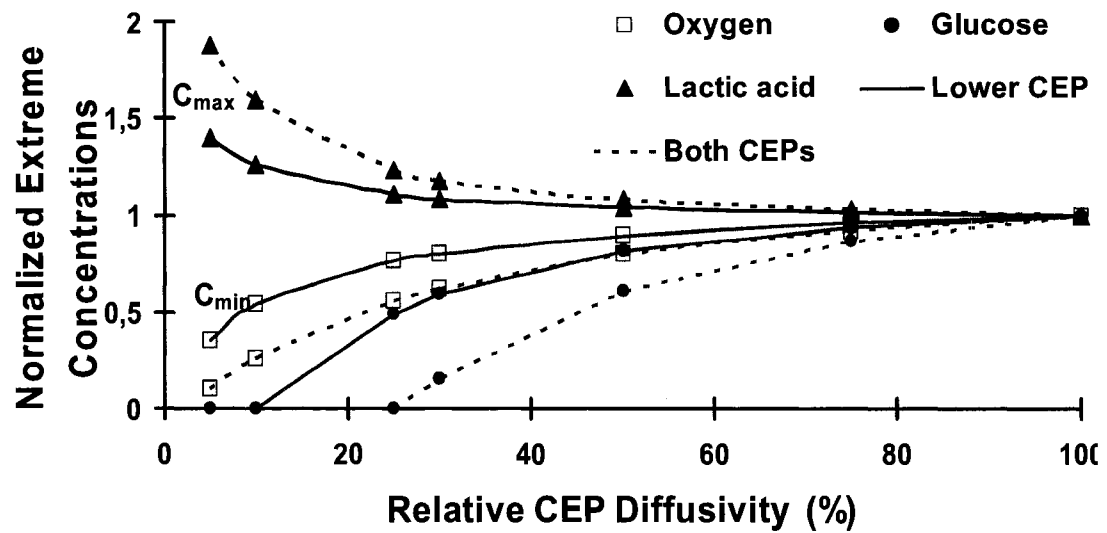


Figure 6.3 : The Effect of changes in exchange area (EA, simulated by changes in relative diffusivity at endplates) either on lower or both upper/lower CEPs on extreme concentration values.

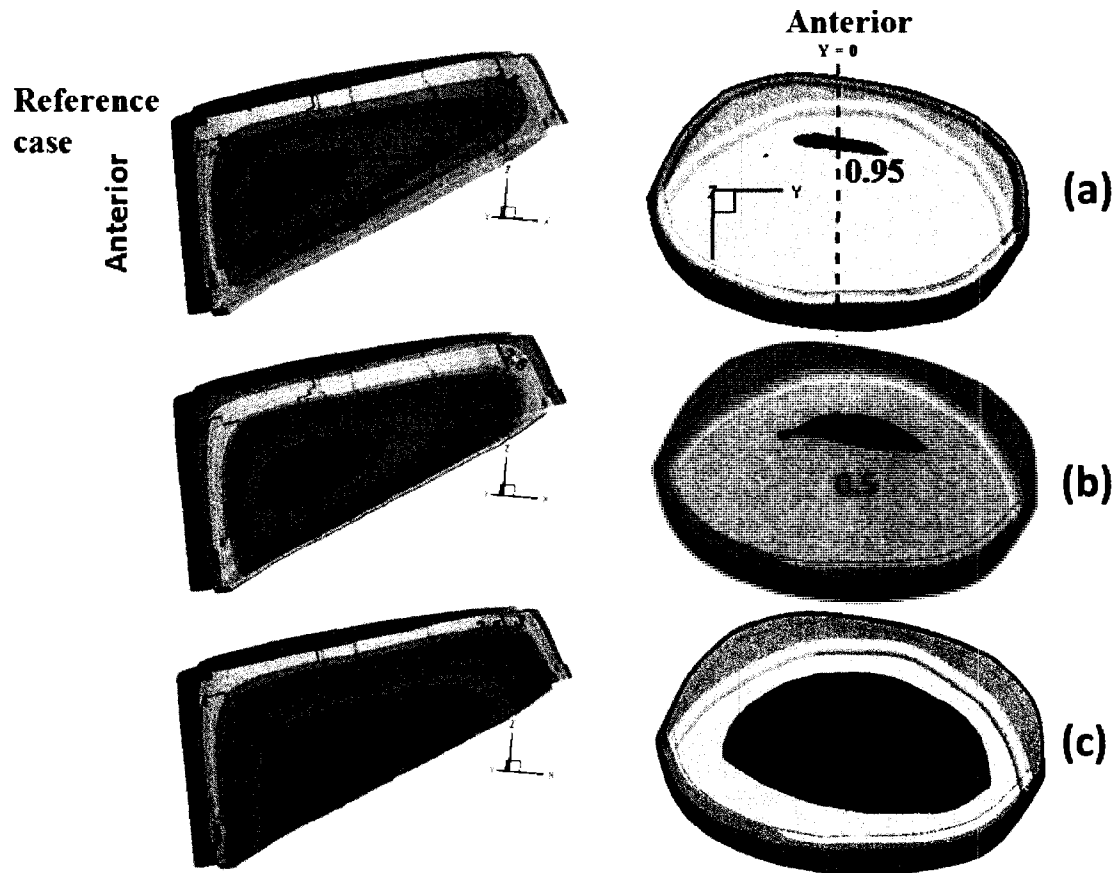


Figure 6.4 : Effect of changes in relative diffusivity in lower CEP on Glucose concentration profiles (darker areas at the center indicate critical regions). On the left are mid-sagittal views of solute profile ($y=0$) and on the right are the horizontal views showing the glucose extreme regions. (a) Reference case with 100% CEPs permeability, (b) Reduced lower CEP exchange area at 25% of the reference case, (c) Reduced lower CEP exchange area at 5% of the reference case. Glucose extreme values are given in (nmol/mm^3)

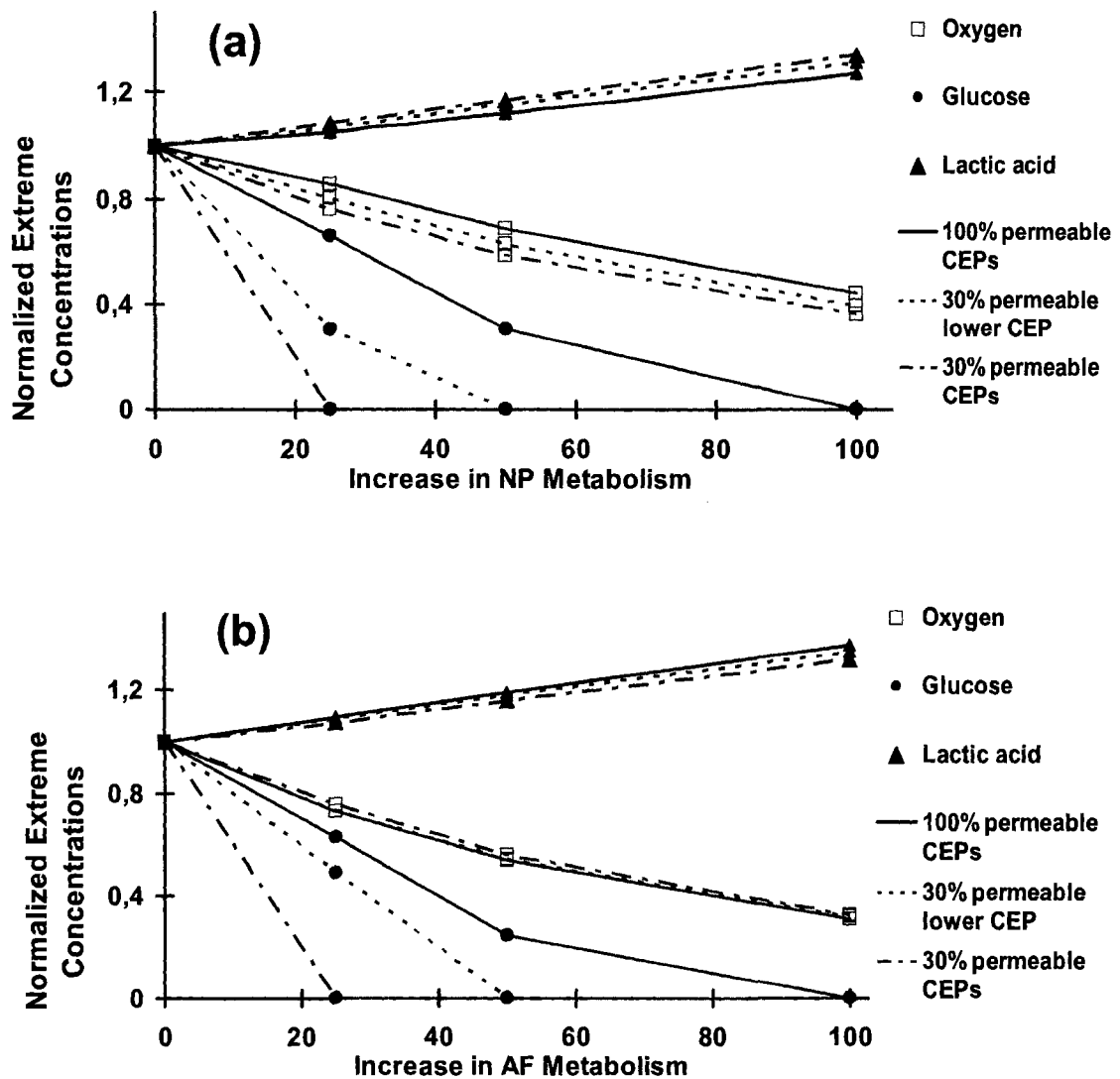


Figure 6.5 : The Effect of increases in cellular metabolism (simulating growth factor injection) in either the nucleus pulposus (a) or annulus fibrosus (b) on extreme concentrations for three disc CEP conditions; disc with fully permeable CEPs, disc with a 30% relative diffusivity at lower CEP, and disc with 30% relative diffusivity at both lower and upper CEPs.

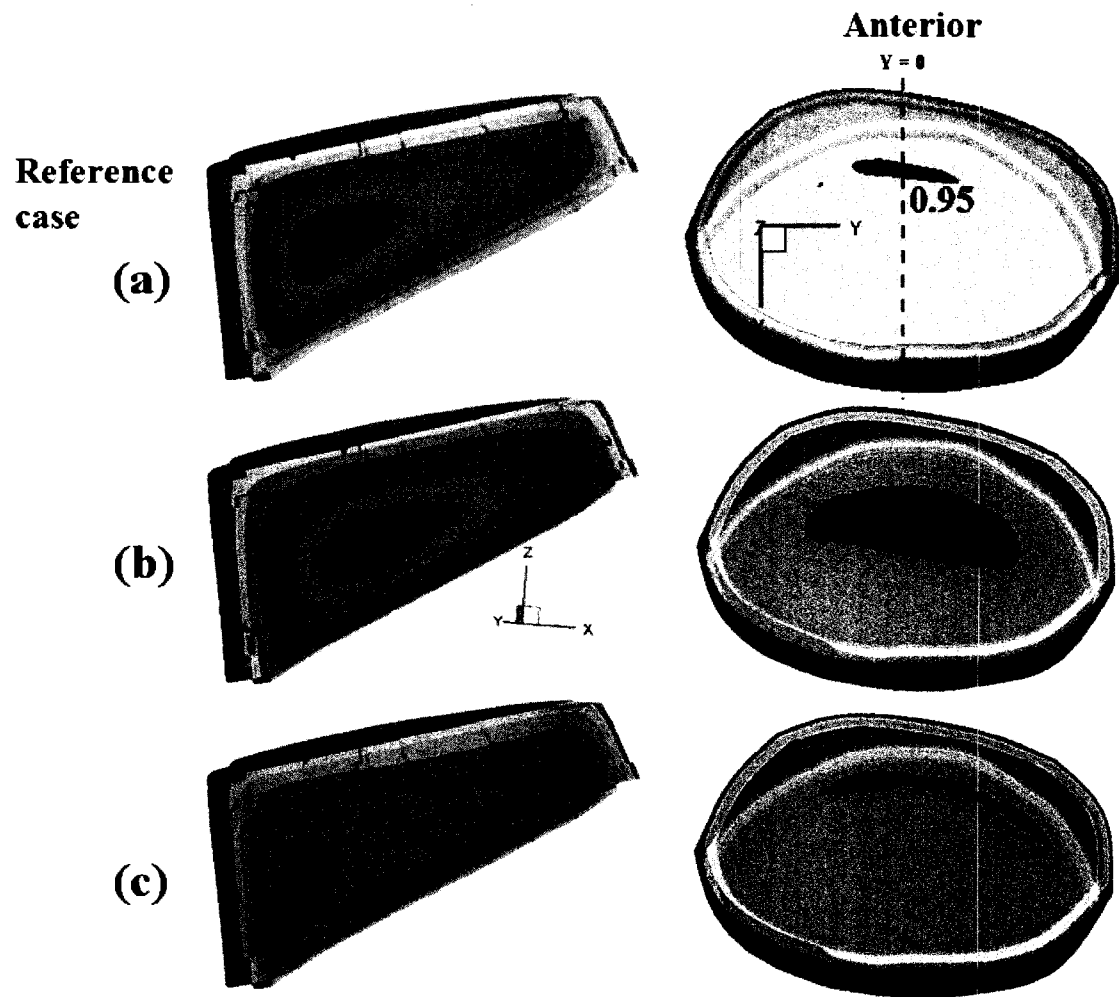


Figure 6.6 : The Effect of increase in cellular metabolism by 50% (simulating growth factor injection) on extreme glucose concentrations (nmol/mm^3). Mid-sagittal views are shown on the left whereas the horizontal views are on the right. (a) Reference case with 100% permeable CEPs, (b) increase in the nucleus with a 30% relative diffusivity at lower CEP, and (c) increase in the annulus region with a 30% relative diffusivity at lower CEP.

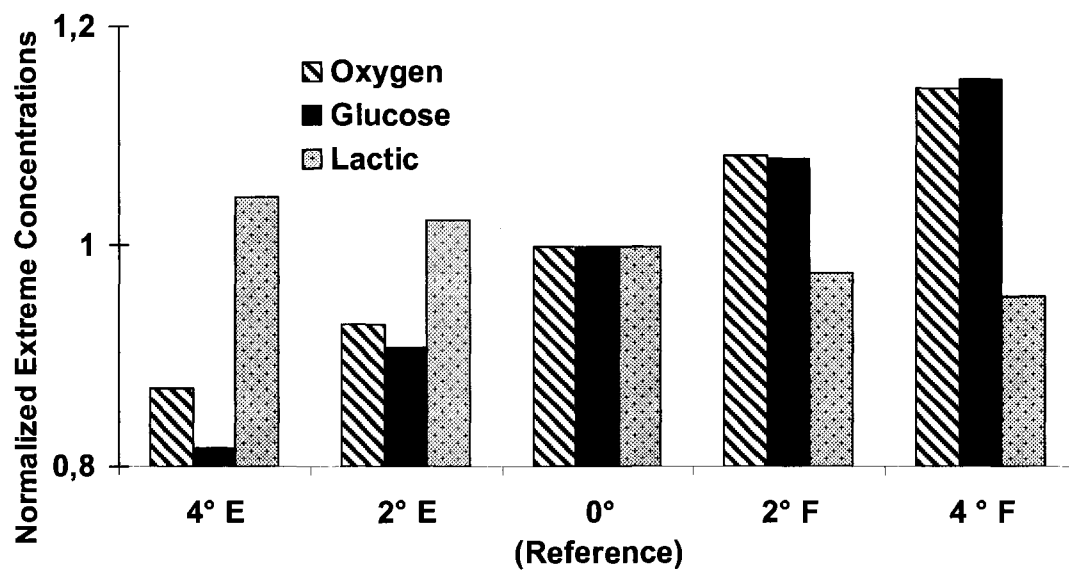


Figure 6.7 : The effect on solute extreme concentrations of alterations in disc posture (i.e, changes in sagittal disc wedge angle) when flexing forward (F) or extending backward (E) by 2° and 4°. The reference case refers to the unaltered initial geometry.

CHAPITRE VII

DISCUSSION

Dans cette recherche, la nutrition du disque intervertébral ainsi que les facteurs qui l'influencent, ont été étudiés en évaluant les concentrations d'oxygène, glucose et d'acide lactique dans le disque, en prenant en compte le couplage entre ces espèces via le pH du tissu et la non-linéarité de leurs cinétiques de réaction. Les taux métaboliques des espèces proviennent de mesures expérimentales effectuées sur le noyau bovin (Bibby et al. 2005) et sont extrapolés vers les autres régions du disque en considérant le rapport de leurs densités cellulaires. L'effet des altérations dans la géométrie du disque, des diffusivités des solutés, de l'hydratation des plaques cartilagineuses, de leur calcification, ou encore du taux métabolique sur le transport des nutriments du et vers le disque a été investigué. Un programme en FORTRAN 90 a été créé pour résoudre les équations différentielles non-linéaires qui régissent la diffusion des solutés.

7.1. Validation du programme développé

Pour calculer les concentrations des solutés dans le disque, les équations différentielles sont discrétisées en utilisant la méthode des éléments finis, et sont mises sous forme matricielle. Le système d'équations est ensuite résolu par la méthode du gradient bi-conjugué. Les conditions aux limites, prises de la littérature sont appliquées aux bords du disque. Ces étapes sont expliquées en détail dans l'annexe à la fin de ce manuscrit.

Au moment où cette recherche a été entamée, les logiciels commerciaux disponibles tels que (ABAQUS) ou (FEMLAB) ne permettait pas l'incorporation des équations de couplage non-linéaires, ce qui a donc suscité la création d'un code de calcul domestique. Dû aux fortes non-linéarités des termes sources, la résolution du système

d'équations différentielles a nécessité l'usage d'une approche pseudo-transitoire pour atteindre la convergence. Un pas de temps de 10^{-2} hr assure la convergence vers une solution stable. Le temps d'exécution varie entre 30 mn et 45 mn sur un Pentium 4 à 2 GHZ.

Pour la validation du code de calcul développé, l'équation de production de l'acide lactique a été initialement résolue par le code de calcul et par le logiciel commercial (ABAQUS 2004) en utilisant les paramètres mentionnés dans le tableau 4.1, et la relation non-linéaire entre la production de l'acide lactique et sa concentration telle que montré par la figure 4.3. Comme le montre la même figure, des résultats similaires sont obtenus par les deux simulations, ce qui confirme la validité de la méthode utilisée dans ce code de calcul.

7.2. Sensibilité au maillage

Des études sur la sensibilité de la solution en fonction des maillages sont essentielles comme première étape pour évaluer le niveau de raffinement nécessaire pour une solution numérique convergée. Ce raffinement peut être global ou local. Dans ce contexte, l'étude de sensibilité a été entreprise d'abord pour le modèle axisymétrique et ensuite pour le modèle tridimensionnel.

Au début de cette recherche (chapitre IV), pour modéliser la porosité de la plaque cartilagineuse de 50% au dessus du noyau, on a posé un flux nul au bord $\partial C / \partial z = 0$ pour simuler la calcification, en alternance avec $C = C_1$ (C_1 étant la concentration du soluté au bord au dessus du noyau) (figure 4.1) comme préalablement modélisé par Sélard et collègues (2003). Cette hypothèse a été vérifiée pour plusieurs maillages allant de 1800 nœuds jusqu'à 5000 nœuds. On a noté que les concentrations des solutés étaient sensibles au raffinement du maillage pour une porosité inférieure à 50%. Dans le chapitre V, une étude paramétrique a été effectuée où l'effet de la porosité de la plaque cartilagineuse au

dessus du noyau et de l'anneau interne sur la concentration des solutés a été évalué. Ici la porosité a été variée entre 100% (cas parfaitement perméable) jusqu'à 0% (cas complètement calcifié). L'hypothèse citée plus haut n'étant donc plus valable, on a d'abord raffiné le maillage localement sur la couche de l'approvisionnement au dessus du noyau (figure 7.1) où chaque élément au bord au dessus du noyau est subdivisé en quatre éléments quadrilatères à quatre nœuds. L'étude de la sensibilité à ce maillage révèle que quelque soit la taille de celui-ci, il existe toujours une instabilité de la solution lorsque la porosité est en dessous de 50%. Pour remédier à ce problème, la porosité a donc été modélisée différemment. Dorénavant, la porosité de la plaque cartilagineuse est introduite grâce à la diffusivité de celle-ci puisque la diffusivité du milieu est directement reliée à la fraction d'eau contenue dans ce milieu (Urban 1977) (équation A.119).

Une étude de sensibilité à la taille du maillage a été élaborée pour le modèle tridimensionnel (chapitre VI), où le maillage a été raffiné de 2000 nœuds jusqu'à plus de 100000 nœuds. On remarque que la solution se stabilise à partir de 70000 nœuds (figure 7.2). Pour la suite des calculs, on a choisi le maillage le plus raffiné soit de 102692 nœuds.

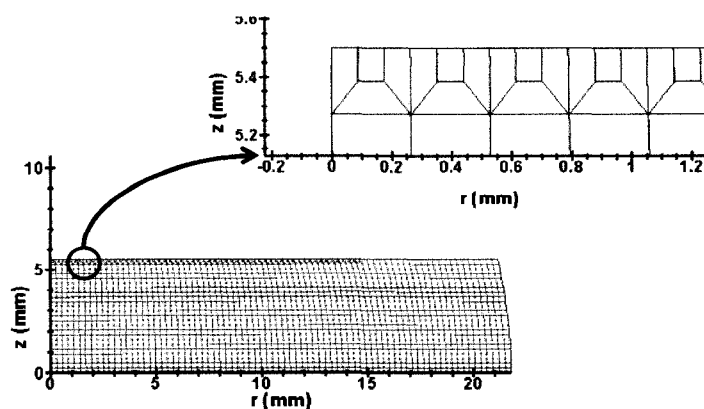


Figure 7.1 : Raffinement local du maillage du modèle axisymétrique d'un disque intervertébral.

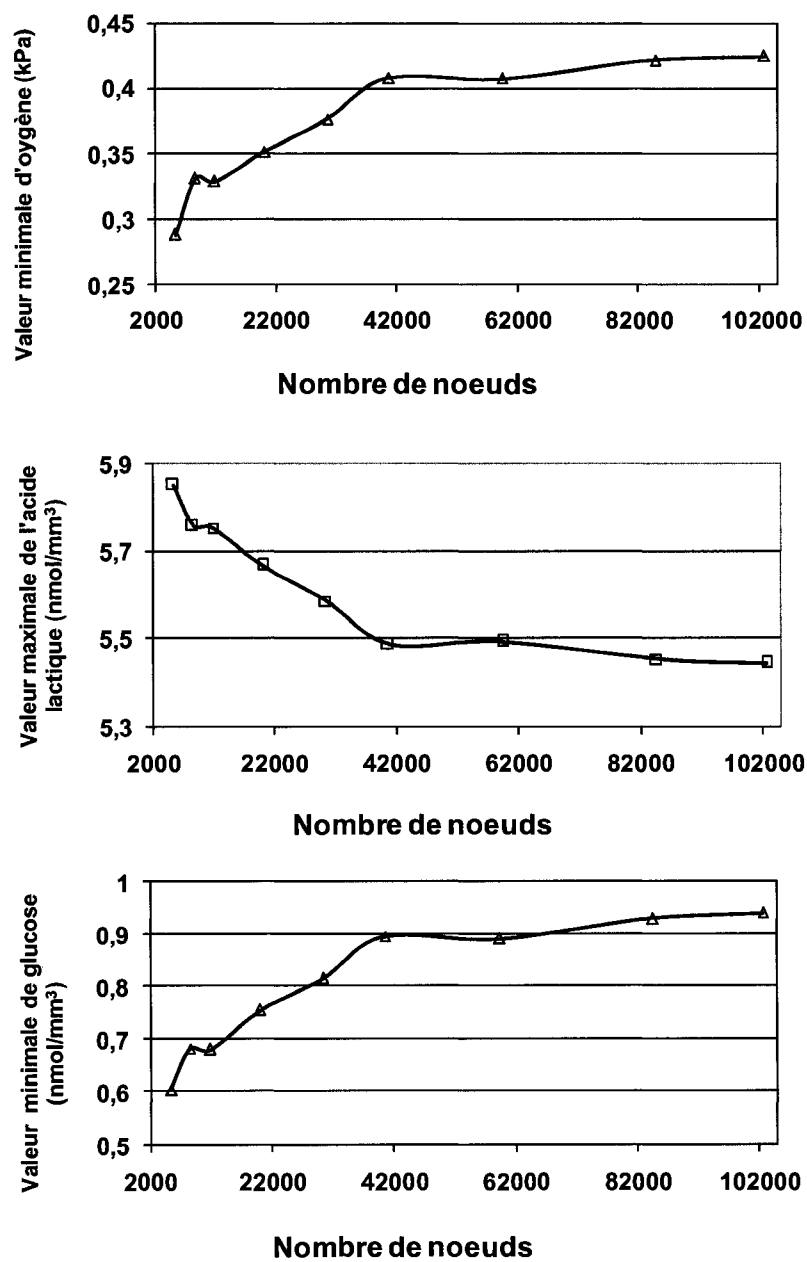


Figure 7.2 : Sensibilité au maillage d'un modèle 3D du disque intervertébral.

7.3. Évaluation du modèle

7.3.1. Importance du couplage

Cette étude est la continuation d'une étude antérieure réalisée par Sélard et collègues (2003). Les auteurs ont créé un modèle axisymétrique en éléments finis en utilisant le logiciel commercial (ABAQUS 2004) pour étudier le transport des petits solutés, en considérant la non-linéarité des taux de consommation-concentration pour l'oxygène et le glucose et de production-concentration pour l'acide lactique sans considérer le couplage qui les relie. Des mesures récentes ont confirmé l'existence d'un tel couplage (Bibby et al. 2005) en fournissant des données constitutives utiles pour de telles études numériques.

Au début de cette étude, l'importance du couplage jusque là inconnue, entre la production de l'acide lactique et la consommation de l'oxygène, a été investiguée sur un modèle axisymétrique du disque avec deux régions (le noyau et l'anneau). Pour ce faire, les cas de non couplage suivants ont été analysés: pour l'oxygène, les courbes à pH constant de 5.4, 6.0 et 6.6 ont été considérées et pour l'acide lactique, les courbes à oxygène constant de 5, 10 et 15 kPa ont été considérées (figures 5.2.b et 5.2.c). Ces courbes ont été tracées à partir des équations (4.7) et (4.9). Les résultats ainsi obtenus ont été comparés aux résultats obtenus lorsque les équations de couplage sont utilisées. La différence est plus prononcée au centre du disque à l'interface noyau/anneau que dans la région de l'anneau, entre les cas de couplage et les cas de non couplage. Les concentrations minimales d'oxygène évaluées à différent niveaux de pH de 5.4, 6.0 et 6.6, ont été trouvées au centre de l'anneau interne, atteignant les valeurs respectives de 1.2 kPa, 0.6 kPa et 0.5 kPa pour les cas non-couplés, alors que cette valeur est de 0.4 kPa lorsque le couplage est considéré (figures 4.4.a et 4.6.a). Les concentrations maximales d'acide lactique évaluées pour des concentrations d'oxygène de 5 kPa, 10 kPa et 15 kPa également atteintes au centre de l'anneau interne sont respectivement de 7 nmol/mm³, 9 nmol/mm³ and 10 nmol/mm³ dans les cas non couplés, alors que cette valeur pour le cas

couplé diminue considérablement à 5 nmol/mm^3 (figures 4.5.a et 4.6.b). D'après ces résultats, le couplage entre l'acide lactique et l'oxygène paraît important et tend à influencer la concentration des solutés à travers le disque. Évidemment, l'ampleur de la différence entre les résultats des solutions avec et sans couplage dépend directement des valeurs de la concentration d'oxygène et des valeurs du pH fixées pour les cas non couplés. La solution couplée a généré des concentrations d'oxygène proches de celles obtenues dans le cas non couplé lorsque le pH est de 6.6, ce qui n'est pas le cas pour des niveaux plus acides (pH=5.4 et pH=6.0). Ceci est dû au fait que le pH calculé par l'approche couplée varie entre 7.0 et 7.3 (figure 4.6.c) ce qui est plus proche de la valeur de 6.6 que des valeurs de pH plus acides. D'autre part, les concentrations de lactate calculées par le couplage sont très proches de celles données par la solution non-couplée quand les concentrations d'oxygène sont basses (de l'ordre de 1-5 kPa). Ceci est principalement dû au fait que les concentrations de l'acide lactique calculées (figures 4.5.a et 4.5.b) se situent dans le même ordre de grandeur comparées aux valeurs de 10 kPa et 15 kPa considérées dans les deux autres cas non-couplés. Les changements sont particulièrement évidents au niveau de la frontière noyau/anneau à la mi-hauteur du disque, où les valeurs extrêmes de ces solutés ont été prédites.

Le couplage entre l'oxygène et l'acide lactique semble influencer les concentrations à travers le disque. Pour une estimation plus précise des nutriments et du gradient de leurs métabolites⁷ au centre du disque, on doit prendre en considération le couplage entre les taux métaboliques et les concentrations des nutriments.

7.3.2. Comparaison du modèle avec les modèles précédents

Les premiers modèles dans la littérature étaient de simples modèles analytiques unidimensionnels où le taux de consommation des cellules est considéré comme grandeur constante. Plus tard, quelques études de modélisation ont été effectuées sur différents solutés avec des géométries différentes, comme résumé dans le tableau.7.1.

⁷ Produit intermédiaire formé au cours du métabolisme cellulaire.

La présente étude a été élaborée dans le but de modéliser le transport de l'oxygène, le glucose et l'acide lactique dans le disque intervertébral. Ce transport, étant essentiellement par diffusion, ce modèle résout les équations de transport de ces solutés en régime permanent, avec terme source non-linéaire, et dont les réactions sont couplées entre elles par une cinétique chimique via le pH du milieu. Le couplage entre les taux métaboliques, n'a pas pu être introduit dans un logiciel commercial disponible au moment où cette recherche a été entamée. Ceci a donc suscité la création d'un code de calcul pour la résolution d'un tel système d'équations. A cet effet, un programme en FORTRAN 90 a été créé pour résoudre le système d'équations. La génération du maillage se fait via le logiciel commercial ABAQUS pour le modèle axisymétrique et GAMBIT pour le modèle tridimensionnel cartésien. Les coordonnées des nœuds et les informations topologiques ainsi générées sont insérées dans le programme.

Le disque a été initialement modélisé par une géométrie axisymétrique, et en prenant avantage de sa symétrie, seule la moitié du disque a été prise en compte (chapitres IV et V). Les équations de diffusion ont été exprimées en coordonnées cylindriques ou en coordonnées cartésiennes (chapitre VI), puis discrétisées et mises sous forme matricielle.

Auteurs	Étude du transport	Solutés	Modèle	Méthode	Taux de glycolyse	Couplage cinétique
(Maroudas et al. 1975)	Diffusion	Glucose 180 Da	Analytique : Cartésien Cylindrique	Analytique	Constant	Nul
(Stairmand et al. 1991)	Diffusion	Oxygène 16 Da	Numérique : 2D	Code- Différences finies	Non- linéaire	Nul
(Selard et al. 2003)	Diffusion	Glucose (180 Da) Oxygène (16 Da) Acide lactique (90 Da)	Numérique : axisymétrique	Éléments finis : (ABAQUS 2004)	Non- linéaire	Nul
(Ferguson et al. 2004)	Diffusion Convection	400 Da- 40 kDa	Numérique : Poroélastique- axisymétrique	Éléments finis : (ABAQUS 2004)	Nul	Nul
(Yao et Gu 2007)	Diffusion	IGF-1 7.6 kDa	Numérique 3D. Hauteur constante	FEMLAB	Nul	Tri- phasique
(Huang et Gu 2008)	Diffusion	Oxygène (16 Da) Acide lactique (90 Da)	Numérique : Poroélastique 3D	Code- Éléments finis	Non- linéaire Le même pour noyau et anneau	Non- linéaire
Modèle actuel	Diffusion	Glucose (180 Da) Oxygène (16 Da) Acide lactique (90 Da)	Numérique : Axisymétrique 3D	Éléments finis : Code de calcul + (ABAQUS 2004)	Non- linéaire Varie selon la région du disque	Non- linéaire

Tableau 7.1 : Comparaison du modèle actuel avec les modèles précédents. La masse moléculaire des solutés est donnée en kilo Dalton (kDa).

7.3.3. Évaluation du modèle : géométries, propriétés et conditions aux rives

Les données utilisées dans cette étude sont prises de la littérature, certaines d'entre elles, ont été mesurées expérimentalement tandis que d'autres ont été déduites grâce à des relations empiriques. On justifie dans ce qui suit le choix de certaines valeurs des paramètres utilisés dans le programme numérique, ainsi que les hypothèses considérées.

Les dimensions du rayon et de la hauteur du disque dans la géométrie axisymétrique proviennent du modèle de Shirazi-Adl (1989) (Figure 4.1). La hauteur des plaques cartilagineuses varie entre 0.1 mm jusqu'à 1.6 mm (Roberts et al. 1989). Cependant dans cette étude une valeur moyenne de 0.6 mm telle que suggérée par les mêmes auteurs, a été considérée sur toute la surface du disque. La géométrie du modèle tridimensionnel provient d'un modèle existant (Breau et al. 1991) où les auteurs ont reconstruit la géométrie de la colonne vertébrale (L1-S1) à partir d'un cadavre humain en utilisant des images de scanographie (CT scans). Le joint lombosacré étant le joint le plus bas et le plus incliné de la colonne vertébrale, il est donc sujet à une compression axiale et à des forces de cisaillement antéropostérieures très importantes (Arjmand et Shirazi-Adl 2005). C'est pour cette raison que la pression intra-discale maximale est enregistrée à ce niveau. Dans une série d'études numériques en utilisant la méthode des éléments finis (El-Rich et al. 2004; Arjmand et Shirazi-Adl 2005; Arjmand et Shirazi-Adl 2006), les auteurs ont démontré que la force de cisaillement maximale se trouve au niveau L5-S1 alors que la compression axiale est évaluée aux niveaux L4-L5 ou L5-S1. En conséquent, le joint L5-S1 se trouve à être le joint le plus vulnérable de la colonne vertébrale. Dans cette étude le choix s'est donc porté sur la modélisation du disque lombosacré. En utilisant le logiciel commercial GAMBIT, on a pu extraire la géométrie du disque L5-S1. Le maillage de la géométrie s'est fait en utilisant le logiciel commercial ABAQUS.

Les densités cellulaires proviennent d'études expérimentales (Maroudas et al. 1975) où le comptage a été effectué sur des spécimens horizontaux et verticaux du tissu. Ces densités ne sont pas homogènes puisque les cellules sont plus nombreuses vers le cartilage et dans la périphérie de l'anneau alors qu'elles sont plutôt parsemées vers le noyau. Même s'il existe une variation dans le sens radial du disque (Stairmand et al. 1991) ou locale dans la densité cellulaire due à des regroupements de cellules (Maroudas et al. 1975), une moyenne de densité peut être considérée pour chaque région du tissu du disque. En conséquent, dans cette étude les densités cellulaires sont supposées constantes dans une même région mais varient d'une région à une autre.

Les concentrations aux sources (conditions aux limites C_1 étant la concentration du soluté au bord au dessus du noyau et de l'anneau interne, C_2 à la périphérie de l'anneau externe : figures 4.1, 5.1 et A.2) sont déduites à partir des concentrations des solutés dans le sang C_0 , en utilisant les rapports calculés par Urban et Maroudas (1979), $C_1 = 0.8 C_0$ pour l'oxygène et l'acide lactique, $C_1 = 0.71 C_0$ pour le glucose, $C_2 = 0.9 C_0$ pour les trois solutés où: $C_{0_Oxygen} = \sim 6.4 \text{ kPa}$, $C_{0_Glucose} = \sim 5.6 \text{ nmol/mm}^3$, $C_{0_Lactate} = \sim 1.0 \text{ nmol/mm}^3$ (Maroudas et al. 1975; Holm et al. 1981). Les fractions volumiques de l'eau dans les tissus (ϵ) ont été prises de la littérature (Holm et al. 1981; Roberts et al. 1989).

Des études expérimentales récentes sur le transport des solutés et des ions dans le disque, montrent que la diffusion dans l'anneau est anisotrope, du fait qu'elle soit sensible à la région du disque (antérieure et postérieure) puisqu'il existe un ratio d'environ 1.15 entre la diffusivité antérieure et postérieure dans la région de l'anneau et à la direction (axiale, circonférentielle et radiale) où la diffusivité axiale est deux fois et demi plus élevée que la diffusivité radiale dans la région antérieure de l'anneau (Jackson et al. 2006; Travascio et Gu 2007; Jackson et al. 2008; Travascio et al. 2008). Dans tous les cas, les auteurs n'ont pas noté de différence significatives entre la direction axiale et circonférentielle. Dans l'analyse expérimentale destinée à évaluer les coefficients de diffusion du glucose dans l'anneau de disques humains (Maroudas et al. 1975), les

auteurs ont procédé à des coupes horizontales et verticales des spécimens. Les paramètres ainsi évalués sont en fait une moyenne de perméabilités et de diffusivités axiales et radiales. Par conséquent, les coefficients de diffusion utilisés dans cette étude ont été considérés constants dans une même région, et varient d'une région à une autre. Les coefficients de diffusion des solutés (D) ont été mesurés pour certains solutés et déduits pour d'autres à partir des relations empiriques $D_{tissu}/D_{aqueux} = 0.63 \varepsilon^2$ et $D_{noyau}/D_{anneau} = (\varepsilon_{noyau}/\varepsilon_{anneau})^2$ introduites par Urban (1977). La diffusivité aqueuse pour l'acide lactique et le glucose sont respectivement, 5 nmol/mm³ et 3.36 nmol/mm³ (Farrell et Babb 1973), et la diffusivité du glucose dans l'anneau est de 2.5 cm²/s (Maroudas et al. 1975). La table A.1 résume toutes ces données ainsi que leurs sources.

Les relations entre le taux de consommation/production en fonction de la concentration des solutés ainsi que les relations de couplage sont basées sur des mesures expérimentales effectuées au laboratoire de recherche de Urban de l'université d'Oxford (Bibby et al. 2005). Ces relations ont été mesurées dans la région du noyau et pour des disques bovins. Les cellules du noyau bovin sont phénotypiquement similaires à celles du noyau humain (Horner et al. 2002; Bibby et Urban 2004); ces taux métaboliques peuvent donc être extrapolés des animaux vers l'être humain. Les taux métaboliques (consommation pour l'oxygène et production pour l'acide lactique) (équations A.117 et A.118) mesurées dans le noyau, sont étendues aux autres régions, en les multipliant par le rapport de leurs densités cellulaires par rapport à celle du noyau (Holm et al. 1981). Ce rapport prendra donc la valeur de 1.5 pour l'anneau interne, de 3 pour l'anneau externe et de 3.75 pour les plaques cartilagineuses (voir Tableau A.1 pour les valeurs des densités cellulaires).

Comme préalablement modélisée par Sélard et collègues (2003), la porosité de la plaque cartilagineuse de 50% au dessus du noyau, a été modélisée en posant un flux nul (porosité nulle) $\partial C/\partial z = 0$ pour simuler la calcification, en alternance avec $C = C_1$ (C_1

étant la concentration du soluté au bord au dessus du noyau) (figure 4.1). Lorsqu'une étude de sensibilité au maillage a été effectuée, (voir section 7.2), on a noté que les concentrations des solutés étaient sensibles au raffinement du maillage pour une porosité inférieure à 50%. Cependant, dans les chapitres V et VI, une étude paramétrique a été effectuée où la porosité a été variée entre 100% (cas parfaitement perméable) jusqu'à 0% (cas complètement calcifié) dans les plaques cartilagineuses au dessus du noyau et/ou au dessus de l'anneau interne. Pour remédier à ce problème, la porosité a donc été modélisée différemment. Elle est dorénavant introduite grâce à la diffusivité de celle-ci. Ainsi pour l'oxygène par exemple, le coefficient de diffusion dans les plaques cartilagineuses à 100% de perméabilité est de $2.8 \text{ mm}^2 / \text{hr}$ (cas de référence). Pour le cas où la perméabilité est de 50%, la diffusivité relative sera de $1.4 \text{ mm}^2 / \text{hr}$, correspondant à 50% de la valeur de référence. En utilisant cette même équation, les coefficients de diffusion des solutés dans les différentes régions du disque ont été déduits pour le cas de déformation du disque lorsque soumis à une charge de compression constante. Les géométries du disque, après déformation sont construites en utilisant la déformation axiale et radiale correspondantes à la perte de fluide de 11% et de 20% calculées par (Argoubi et Shirazi-Adl 1996). Suivant cette perte de fluide, les nouvelles fractions d'eau dans les régions du tissu sont déterminées en utilisant l'équation (A.119), et subséquemment leurs diffusivités correspondantes.

7.3.4. Géométrie axisymétrique versus tridimensionnelle

Les résultats de l'étude actuelle confirment l'hypothèse que la géométrie tridimensionnelle du disque, comparée aux modèles axisymétriques, influence nettement le transport des nutriments et leurs métabolites. En comparaison avec des modèles antérieurs qui ont considéré des géométries simplifiées axisymétriques (Selard et al. 2003; Ferguson et al. 2004), cette étude est la première à évaluer les concentrations tridimensionnelles de l'oxygène, glucose et de l'acide lactique dans le disque intervertébral L5-S1. Bien que les tendances de la concentration prédite restent

globalement similaires, l'ampleur et l'emplacement des concentrations extrêmes ont été nettement modifiés lors de l'utilisation de la géométrie 3D pour le disque.

La concentration minimale d'oxygène calculée pour le cas d'un disque complètement perméable est de 0.43 kPa pour le modèle 3D mesurée dans la région antérolatérale de l'anneau interne (chapitre VI), est considérablement inférieure à 0.75 kPa mesurée au centre du noyau dans le modèle axisymétrique (chapitre V). La concentration maximale de l'acide lactique de 5.45 nmol/mm³ mesurée également dans la région antérolatérale pour le modèle 3D est nettement supérieure à 4.56 nmol/mm³ mesurée au centre du noyau dans le modèle axisymétrique. La valeur minimale de glucose 0.94 nmol/mm³ calculée à l'interface noyau/anneau est nettement inférieure à la valeur de 1.4 nmol/mm³ calculée au centre du noyau dans le modèle axisymétrique.

La diffusion est influencée par la distance entre le centre du disque et les bords par lesquels entrent les solutés. Dans le modèle axisymétrique, cette distance axiale est fixée à environ 12.2 mm sur tout le disque alors qu'elle varie entre 6.7 mm postérieurement jusqu'à 16.8 mm antérieurement. Cette différence dans la hauteur va favoriser la diffusion dans le côté où la distance est la plus courte, en l'occurrence le côté postérieur du disque au dépend de la partie antérieure où les concentrations extrêmes des solutés sont observées dans le modèle 3D.

Lorsque l'effet de la fracture des plaques cartilagineuses sur la concentration des solutés, tel qu'observé dans le nœud de Schmorl, a été étudié dans le modèle axisymétrique, la géométrie choisie ne donnait d'autre choix que de placer le nœud au centre des plaques adjacentes au noyau au dessus et en dessous du disque, dû à la symétrie. Cependant, la considération d'un modèle 3D permet une certaine flexibilité quant au choix de la position d'un tel nœud ; il peut donc être placé n'importe où sur la plaque supérieure, inférieure ou sur les deux en même temps. De même que pour le changement de posture de la colonne vertébrale qui a été simulée par la rotation de la plaque cartilagineuse supérieure autour d'un axe horizontal normal au plan mi-sagittal

situé à environ 4mm postérieur au centre du disque. La simulation d'une telle rotation a été possible en considérant une géométrie tridimensionnelle et non pas axisymétrique.

7.4. Validation des résultats avec les études antérieures

En accord avec les études antérieures (Holm et al. 1982; Stairmand et al. 1991; Selard et al. 2003; Ferguson et al. 2004), les concentrations d'oxygène et de glucose diminuent avec la distance par rapport à la source d'approvisionnement des plaques-cartilagineuses et de la périphérie de l'anneau externe, tandis que la concentration de lactate varie d'une manière inverse en atteignant un maximum à la mi-hauteur du disque. Les valeurs minimales de la concentration d'oxygène calculées de 0.55 kPa au centre du disque et de 0.43 kPa dans la région antérolatérale de l'anneau interne avec les géométries axisymétriques et 3D simultanément, sont en accord avec les plages mesurées de 0.3-1.1 kPa (Holm et al. 1981) et de 0.53-1.06 kPa (Ejeskar et Holm 1979). Les concentrations de glucose calculées ($1.2 - 5 \text{ nmol/mm}^3$) dans l'anneau ainsi que la concentration minimale de glucose de 0.94 nmol/mm^3 calculée à l'interface noyau/anneau par le modèle 3D sont comparables aux valeurs de $0.5-2.5 \text{ nmol/mm}^3$ mesurées dans l'anneau du disque scoliotique (Bibby et al. 2002). Les concentrations maximales d'acide lactique calculées au centre du disque (5.3 nmol/mm^3) ainsi que celle mesurée dans la région antérolatérale par le modèle 3D (5.45 nmol/mm^3) sont également en accord avec la gamme de $2-6 \text{ nmol/mm}^3$ mesurée (Bartels et al. 1998). Les pH (6.9-7.3) prédits dans les cas de référence et le pH minimal de 6.65 en présence d'une plaque-cartilagineuse quasi-imperméable sont aussi en accord avec les valeurs de 7.14 ± 0.04 et 6.65 ± 0.07 mesurées respectivement dans des disques normaux et malades (Kitano et al. 1993). La chute du pH avec l'augmentation de la concentration de l'acide lactique résulte en une diminution de la consommation d'oxygène et par conséquent une hausse de la concentration de ce dernier augmentant la production de l'acide lactique et sa concentration, complétant ainsi le cycle de couplage.

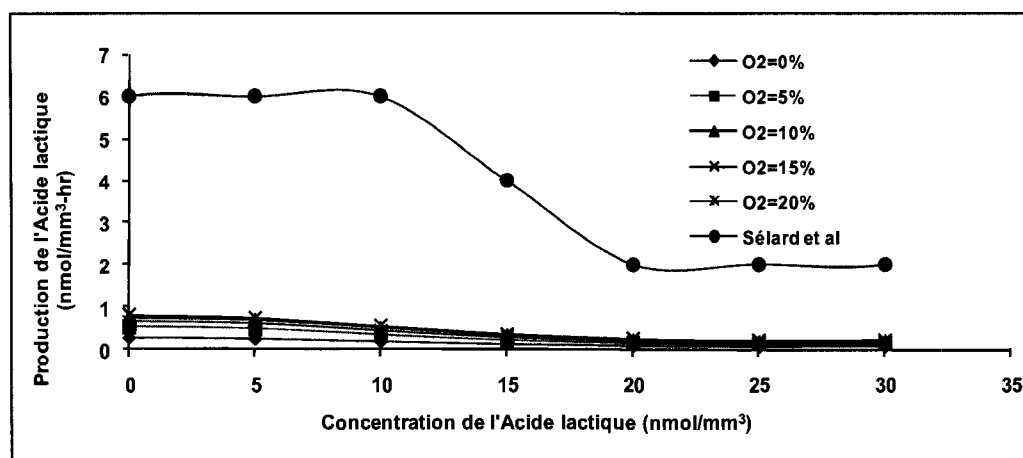


Figure 7.3 : Relations entre la production de l'acide lactique et sa concentration, utilisées par Sélard et collègues (2003), et dans le modèle actuel (Bibby et al. 2005).

Les valeurs de l'acide lactique obtenues dans ce modèle et validées plus hauts, sont 10 fois plus petites que les valeurs obtenues par (Selard et al. 2003). Ceci est dû principalement au fait que ces auteurs ont considéré un taux de production de l'acide lactique beaucoup plus important que celui pris en compte dans cette étude, comme le montre la figure 7.3.

7.5. Implications cliniques

7.5.1. Effet de la perturbation de la plaque : Calcification des plaques (porosité) :

En ce qui concerne la calcification de la plaque cartilagineuse, il n'est pas clair si la calcification précède ou suit la dégénérescence. Cependant, il semble évident, que certains cas de dégénérescence du disque émanent directement à cause d'une diminution en approvisionnement en sang vers les bords du disque (Urban et al. 2004). Les plaques-cartilagineuses considérées comme étant le chemin majeur pour la nutrition du disque se calcifient avec l'âge, subissant scoliose et dégénérescence (Bernick et Cailliet 1982;

Roberts et al. 1993; Grignon et al. 2000; Peng et al. 2001; Benneker et al. 2005a; Benneker et al. 2005b), affectant alors le transport des nutriments (Roberts et al. 1996). Un apport nutritif insuffisant peut affecter l'aptitude des cellules du disque à synthétiser et maintenir sa matrice extracellulaire, menaçant ainsi la vie des cellules et menant à la dégénérescence du disque (Ishihara et Urban 1999). A part les perturbations dans l'apport en sang, les nutriments peuvent ne pas atteindre les cellules du disque en présence de sclérose de l'os sous-chondral ou dans le cas où les plaques cartilagineuses sont calcifiées (Nachemson et al. 1970; Roberts et al. 1996; Rajasekaran et al. 2004; van der Werf et al. 2007); une intense calcification des plaques cartilagineuses est aperçue dans les disques scoliotiques par exemple où la perte du transport d'un gaz traceur est observée (Urban et al. 2001a; Bibby et al. 2002). L'analyse par IRM de disques provenant de 39 donneurs humains montre que l'occlusion des ouvertures dans les plaques cartilagineuses (particulièrement de la taille des terminaisons capillaires) peut priver les cellules de se nourrir causant ainsi une maintenance insuffisante de la matrice extracellulaire et donc la dégénérescence du disque (Benneker et al. 2005a). Certains chercheurs ont intentionnellement initié des endommagements des plaques cartilagineuses dans le but d'en étudier les conséquences sur la nutrition du disque et sa dégénérescence. Des blessures induites dans des plaques cartilagineuses de disques porcins causaient au tissu des changements dégénératifs dont la sévérité s'avère être liée à la sévérité de ces blessures (Cinotti et al. 2005). Récemment, l'effet de fractures induites dans les disques de lapins sur la viabilité des cellules a été investigué (Haschtmann et al. 2008). Il s'avère que de telles fractures causaient la nécrose et l'apoptose des cellules dans le noyau et l'anneau du disque. Il apparaît clairement que l'état des plaques cartilagineuses a un impact important sur la nutrition du disque et sa dégénérescence.

Dans cette étude on a prédit comment une baisse dans la surface d'échange résultant d'une calcification des plaques pourrait influencer la concentration des solutés dans le disque. Pour modéliser l'effet de la porosité de la plaque sur les concentrations des solutés, la fraction volumique de l'eau ou d'une manière équivalente la diffusivité du

milieu est variée de 100% (cas de référence complètement perméable) à 0% (cas calcifié). Les résultats du modèle axisymétrique révèle une dépendance non-linéaire des concentrations des espèces dans la surface d'échange des plaques-cartilagineuse (figure 5.5.a), montrant ainsi une valeur critique en dessous de laquelle la nutrition du disque pourrait être interrompue d'une manière significative. Ceci confirme l'hypothèse selon laquelle la calcification des plaques cartilagineuses priverait la nutrition menant alors à la dégénérescence du disque. (Nachemson et al. 1970; Boos et al. 2002; Benneker et al. 2005b). La concentration des solutés (oxygène et acide lactique) change fortement lorsque la perméabilité exprimée par la diffusivité relative chute en dessous de ~20%. Pour le glucose, un tel événement a été observé quand la perméabilité chutait en dessous de 40%. Il semblerait alors que non seulement le glucose est un élément nutritif limitant pour la survie des cellules du disque (Bibby et Urban 2004) mais aussi que son transport est plus difficile que celui de l'oxygène à qui on portait plus d'intérêt (Stairmand et al. 1991). Les résultats actuels indiquent aussi que les interruptions en nutriments à travers les plaques-cartilagineuses déplaçaient la position des zones critiques (i.e., où les concentrations des solutés atteignent les valeurs maximales pour l'acide lactique et minimales pour oxygène et glucose) loin de l'interface anneau/noyau vers le centre du noyau du disque (figure 5.5.b) où les études actuelles indiquent la naissance probable de la dégénérescence du disque (Haefeli et al. 2006).

La plaque au dessus de l'anneau interne, montrée auparavant comme étant imperméable (Nachemson et al. 1970) est aussi une région suscitant de l'intérêt. Des études plus récentes (Crock et al. 1988; Oki et al. 1996), suggèrent une légère perméabilité avec un apport plus faible en sang comparée aux plaques au dessus du noyau (Roberts et al. 1989). Une étude paramétrique a alors été menée pour évaluer l'effet de la présence d'une telle perméabilité sur la concentration des solutés en variant la diffusivité relative de cette région entre 100% (perméable) et 0% (imperméable) tout en assurant la perméabilité au dessus du noyau. La périphérie de l'anneau externe reste en tout temps complètement imperméable (Urban et al. 1977). En comparaison avec le cas de référence

(plaque calcifiée au dessus de l'anneau interne), une plus grande perméabilité accroît non-linéairement la concentration critique du glucose (par $< \sim 20\%$) et de l'oxygène (par $< \sim 40\%$) mais diminue la concentration critique de l'acide lactique (par $< \sim 15\%$) (figure 5.6), ceci s'explique par le fait que la perméabilité de cette région accroît la surface de l'apport nutritif, et donc favorise la diffusion dans le disque. Plus la plaque au dessus de l'anneau interne est perméable, plus la position de la valeur critique du glucose est déplacée de l'interface anneau/noyau vers le centre du noyau.

Avec la dégénérescence avancée, une perte de protéoglycanes associée à une calcification prononcée ont été détectées dans les plaques cartilagineuses inférieures comparées aux plaques supérieures (Acosta et al. 2007). En conséquence, les effets sur la concentration des solutés de l'entrave du transport au niveau de la plaque inférieure ou sur les deux plaques ont été investigués dans le modèle tridimensionnel. Les calculs ont démontré une dépendance non-linéaire entre la surface d'échange et la concentration des solutés (figure 6.4), les résultats pointent vers un seuil en dessous duquel la nutrition du disque est considérablement perturbée. Ceci est fortement en accord avec l'hypothèse qui stipule que la calcification des plaques cartilagineuses, en privant les cellules de leurs nutriments, est impliquée dans la progression de la dégénérescence du disque (Nachemson et al. 1970; Roberts et al. 1996; Urban et al. 2001b; Benneker et al. 2005a; van der Werf et al. 2007). Les concentrations d'oxygène et d'acide lactique changent dramatiquement lorsque la diffusivité relative de la plaque cartilagineuse inférieure tombe en dessous de 25 %. Un tel événement est observé plutôt pour la concentration du glucose, puisque cette dernière chute considérablement lorsque la diffusivité relative tombe en dessous de 40%. Cette non-linéarité est encore plus prononcée lorsque la diffusivité est altérée sur les deux plaques cartilagineuses. Les résultats courants indiquent également que la calcification des plaques cartilagineuses peut conduire la concentration de glucose à des niveaux presque nuls lorsque la diffusivité relative chute en dessous de 10% sur la plaque inférieure ou en dessous de 25% sur les deux plaques. Un tel niveau suggère la possibilité de nécrose des cellules.

Lorsque le transport des solutés est perturbé sur la plaque inférieure, la zone extrême du glucose se situe près du fond de cette plaque où le transport a été bloqué (figure 6.4c). Les résultats des deux modèles confirment que le glucose peut être le nutriment limitant pour la survie des cellules du disque (Bibby et Urban 2004).

7.5.2. Effet de la fracture de la plaque : nœud de Schmorl

Les études *in-vitro* démontrent que dans des disques normaux capables de développer de larges pressions de noyau, les plaques cartilagineuses au-dessus du noyau et non pas l'anneau fibreux du disque sont les structures les plus vulnérables pouvant se fracturer sous compression axiale (Brown et al. 1957; Perey 1957; Roaf 1960; Rolander et Blair 1975; Adams et Hutton 1982; Brinckmann 1986). Des études cliniques ont confirmé la rupture très fréquente des plaques et des nœuds de Schmorl (Schmorl et Junghanns 1971; Vernon-Roberts 1980; Hamanishi et al. 1994). La perturbation des plaques cartilagineuses, tout en permettant le contact du disque avec l'apport en sang, semble à long terme mener à une sclérose régionale des plaques cartilagineuses avec une perturbation locale du transport via les plaques (Katz et al. 1988). Par conséquent, l'interruption des plaques via les nœuds de Schmorl a été simulée dans cette étude. Les résultats du modèle axisymétrique montrent que les concentrations d'oxygène et de glucose décroissent à de très bas niveaux au centre du disque en dessous de la zone perturbée (figure 5.8) alors que les concentrations d'acide lactique augmentent. Dans le modèle tridimensionnel, la perturbation de la plaque supérieure en présence d'une seule région de sclérose centrée, se trouve à diminuer la concentration critique de glucose par seulement ~4%, cette diminution va augmenter à 16% lorsque le nœud de Schmorl est déplacé vers la partie antérieure de la plaque. L'effet d'un tel nœud sur les valeurs extrêmes d'oxygène et d'acide lactique paraît toutefois négligeable. De tels changements dans l'apport nutritif peuvent affecter le comportement des cellules résidentes et donc la composition du disque menant ainsi à une perte locale de protéoglycanes et de teneur en eau tel que rapporté dans d'autres études (Roberts et al. 1989). Bien que l'exacte

corrélation entre la rupture des plaques et les douleurs au bas du dos ne sont toujours pas claires, il est généralement reconnu que de telles interruptions prédisposent la dégénérescence du joint (Roaf 1960; Vernon-Roberts 1980; Hamanishi et al. 1994). Mis à part les conséquences mécaniques de telles ruptures et la perte de la matière du disque dans les vertèbres adjacentes (Shirazi-Adl 1992), l'étude actuelle suggère que ces événements aussi interrompent le transport des nutriments du disque vers les cellules situées loin de la source d'approvisionnement. La combinaison des paramètres mécaniques et nutritionnels pourraient alors être responsables de la pathologie de dégénérescence du disque.

7.5.3. Effet du chargement mécanique : charge de compression

L'influence de la charge de compression sur la concentration des nutriments a longtemps suscité de l'intérêt. Bien que la modélisation et l'expérience montrent que la convection est insignifiante pour le glucose, l'oxygène et le lactate, la charge peut influencer le transport des espèces par d'autres manières. La charge influence la géométrie du disque qui se bombe et diminue en hauteur; il en résulte aussi une diminution de la diffusivité des solutés dans les tissus, associée à la perte de fluide (Boubriak et al. 2003). La charge de compression apparaît donc comme ayant des effets opposés sur la nutrition du disque; d'une part elle diminue la hauteur du disque ce qui facilite le transport des solutés mais d'une autre part décroît la quantité de fluide réduisant ainsi la diffusivité des solutés et donc leur transport. Le premier effet s'avère prédominant, résultant en une amélioration du transport des solutés spécialement dans le noyau (figure 5.7). Par contre, la concentration des solutés (particulièrement le glucose) diminue légèrement sous la compression à l'interface anneau/noyau. L'étendue de telles charges dépend naturellement de la perte de fluide et des diffusivités dans différentes régions. De plus, les effets mécaniques contrainte/déformation sur la consommation de la cellule et sur les diffusivités n'ont pas été considérés à cause du manque de données, bien qu'il soit connu qu'un changement de teneur en eau affecte le métabolisme des cellules du disque (Ishihara et al. 1997). Ceci est en désaccord avec une étude récente où l'effet

de la compression sur la distribution de l'oxygène et de l'acide lactique et de leur métabolisme dans le disque intervertébral a été analysé en utilisant un modèle poroélastique tridimensionnel (Huang et Gu 2008). Leurs résultats montrent que la compression statique diminue la concentration d'oxygène et augmente la concentration de l'acide lactique dans le disque en baissant le niveau du pH du milieu et que la compression dynamique favorise la consommation de l'oxygène ainsi que la production de l'acide lactique. Cette différence est probablement due au fait que ces auteurs n'aient considéré que 2 régions distinctes (noyau et anneau) et négligé l'épaisseur des plaques cartilagineuses.

7.5.4. Effet de la posture : cyphotique versus lordotique

Les altérations dans la posture lombaire influencent non seulement l'effort des muscles et les contraintes dans les tissus passifs (Pope et al. 2002; Arjmand et Shirazi-Adl 2005) mais également la nutrition du disque. La lordose lombaire est indiquée à augmenter par $\sim 3^\circ$ à chaque niveau lombaire en changeant d'une position assise vers une position debout (Lord et al. 1997). Dans cette étude, la géométrie de référence a donc été altérée par $\pm 2^\circ$ ou $\pm 4^\circ$ pour simuler les changements dans le plus bas niveau lombaire qui tendent à se produire durant les positions (debout et assises) quotidiennes prolongées. Les positions droites debout, ont été représentées par des postures lordotiques alors que les positions assises ont été simulées par des postures cyphotiques. Les simulations indiquent qu'une posture cyphotique associée à une flexion avant, augmente les concentrations critiques de glucose et d'oxygène comparées aux valeurs de référence, alors que ces concentrations diminuaient sous l'effet d'une extension. Ces différences relatives seront amplifiées si la posture fléchie est directement comparée avec une posture en extension plutôt qu'avec une posture neutre (figure 6.7). Il est à noter cependant, que cette étude ne tient compte que des changements dans la géométrie du disque sans prendre en considération les altérations associées au fluide, écoulement du sang ou les charges spinales (Arjmand et Shirazi-Adl 2005).

7.5.5. Effet de l'augmentation du taux métabolique : injection des facteurs de croissance

Les études sur l'effet des facteurs de croissance sur le métabolisme des cellules du disque, suggèrent l'immense intérêt de l'injection des facteurs de croissance comme agent thérapeutique pour le traitement des disques dégénérés (Masuda et An 2004). La réponse anabolique des cellules du disque est cruciale pour le maintien de l'homéostasie⁸ de la matrice extracellulaire (Masuda et al. 2004). Une façon de ralentir et d'inverser la progression de la dégénérescence du disque est de faire passer l'activité métabolique catabolique vers une activité anabolisante en stimulant les cellules avec des facteurs de croissance. Cependant, les facteurs de croissance stimulent également la consommation de glucose et d'oxygène et la production d'acide lactique dans le disque et les autres tissus cartilagineux d'une façon importante (Stefanovic-Racic et al. 1994). Dans ce modèle, l'augmentation du métabolisme cellulaire a été simulée en augmentant le taux de consommation/production des espèces de 25%, 50% ou 100% soit dans le noyau ou dans l'anneau en présence de plaques cartilagineuses complètement perméables ou partiellement perméables à 30% de diffusivité relative. Les résultats suggèrent que l'augmentation du taux métabolique cellulaire suivant la stimulation des facteurs de croissance diminue considérablement la concentration des solutés, spécialement celle du glucose où la concentration atteint le niveau nul dans certaines régions du disque (figure 6.5). Sous de telles conditions les cellules manqueraient de survivre (Horner et Urban 2001; Bibby et Urban 2004). Les résultats démontrent également que l'augmentation du taux métabolique dans la région du noyau comparée à la région de l'anneau générerait de plus basses concentrations de glucose, avec des zones plus étalées de valeurs extrêmes avec un taux de glucose quasiment nul (figure 6.6). En conséquent, l'injection des facteurs de croissance, en stimulant les cellules résidentes, augmente la demande des nutriments et peut au détriment des cellules existantes affecter leur viabilité même dans des disques normaux où la perméabilité est normale. Dans les cas de dégénérescence

⁸ Du grec « homoios », semblable, et « stasis », position, tendance de l'organisme à maintenir constantes les conditions physiologiques du milieu intérieur

avancée du disque, où l'apport nutritif est déjà perturbé, ces simulations montrent que l'effet de la stimulation métabolique est encore plus sévère, et que l'injection de facteurs de croissance peut accélérer la dégénérescence du disque plutôt que d'inverser la situation.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les nutriments, essentiels à la viabilité cellulaire, sont transportés vers le disque par les vaisseaux sanguins. La malnutrition du disque influence négativement le fonctionnement des cellules et pourrait être un facteur important dans la pathogénèse de la dégénérescence de celui-ci. La nutrition du disque se voit perturbée avec l'âge par la calcification des plaques cartilagineuses, en affectant le passage vers l'extérieur du disque des déchets cellulaires qui tendent alors à s'accumuler. De plus, le métabolisme cellulaire est affecté par les basses concentrations d'oxygène, de glucose et le bas niveau de pH associé aux concentrations élevées d'acide lactique mesurées au centre du disque. L'acidité du milieu peut ainsi causer la nécrose des cellules. La diffusion est le moyen de transport principal des petits solutés comme l'oxygène, le glucose ou l'acide lactique dans le disque intervertébral, due au gradient de concentration qui résulte du métabolisme des cellules.

Pour mieux comprendre le mécanisme de transport, Il existe des modèles mathématiques sur la diffusion des petits solutés dans le disque intervertébral, allant du simple modèle analytique unidimensionnel avec un taux de consommation des cellules comme grandeur constante (Maroudas et al. 1975), jusqu'au modèle axisymétrique en éléments finis en utilisant un logiciel commercial en considérant la non-linéarité des taux métaboliques et la concentration des solutés (Selard et al. 2003). Cependant, le travail réalisé au cours de cette thèse représente une nouveauté quant à la considération du couplage qui existe entre l'oxygène et l'acide lactique via le pH du milieu. Ce couplage a été mesuré expérimentalement par Bibby et collègues (2005) sur des noyaux de disques bovins. L'utilisation d'un tel couplage dans cette étude a nécessité une extrapolation des données vers les différentes régions du disque humain en considérant le rapport des densités cellulaires relatives à chaque région.

Une partie du travail consistait à élaborer initialement un code de calcul qui pouvait résoudre le système d'équations différentielles à terme source non-linéaire et couplées entre elles par une cinétique chimique. Un programme a été créé en FORTRAN' 90, et validé pour certains cas simples avec le logiciel commercial ABAQUS, qui a également servi de mailleur pour la suite du travail. La convergence de ce programme a nécessité l'utilisation d'une approche pseudo-transitoire pour un cas en régime permanent. Cette technique sert d'amortissement pour atteindre la solution d'une façon progressive jusqu'à convergence. Ce modèle a été appliqué sur une géométrie axisymétrique, à deux régions ou quatre régions avec des propriétés différentes avec un maillage de ~2000 nœuds, puis sur une géométrie tridimensionnelle cartésienne avec cinq régions à propriétés différentes avec ~100000 nœuds. L'implication clinique de telles simulations, a suscité plusieurs études paramétriques effectuées sur ces modèles. Les déductions relatives à cette étude sont énumérées comme suit :

- La validation du programme numérique avec un programme commercial a généré des résultats similaires confirmant ainsi la validité de la méthode numérique utilisée.
- Les concentrations des solutés ainsi que le pH calculés dans le disque sont en parfait accord avec ceux trouvés dans la littérature pour des disques sains ou dégénérés.
- Les concentrations d'oxygène et de glucose diminuent avec la distance loin des sources d'approvisionnement (plaques cartilagineuses et périphérie de l'anneau externe), atteignant un minimum au centre du disque. Inversement, la concentration d'acide lactique est plus élevée au centre du disque et minimale aux sources d'approvisionnement.
- Le couplage influence les concentrations d'oxygène et d'acide lactique dans le disque, en particulier le gradient des concentrations à la mi-hauteur du disque, à l'interface noyau/anneau où les solutés atteignent leurs valeurs extrêmes, minimales pour l'oxygène et le glucose et maximale pour l'acide lactique. Pour une estimation réaliste

des nutriments et des gradients métaboliques dans le disque, il serait donc important de considérer le couplage entre les taux métaboliques et les concentrations des solutés.

- Même si l'allure des concentrations prédites par le modèle tridimensionnel reste la même que celle des modèles axisymétriques, l'amplitude et la position des valeurs extrêmes sont sensiblement modifiées lorsque comparées à celles obtenues par les modèles axisymétriques, démontrant ainsi l'importance de la considération d'une géométrie tridimensionnelle.

- Une baisse dans la surface d'échange résultant d'une calcification des plaques peut influencer significativement la concentration des solutés dans le disque. On a remarqué une dépendance non-linéaire des concentrations des espèces en fonction de la surface d'échange des plaques-cartilagineuse. La concentration des solutés (oxygène et acide lactique) change fortement lorsque la perméabilité exprimée par la diffusivité relative chute en dessous de ~20%. Pour le glucose, un tel événement est observé lorsque la diffusivité relative chute en dessous de 40%. Lorsque le transport des solutés est perturbé sur la plaque inférieure, la zone extrême du glucose se rapproche du fond de cette plaque où le transport a été bloqué.

- La perturbation de la plaque cartilagineuse supérieure en présence d'une seule région de sclérose centrée (nœud de Schmorl), se trouve à diminuer la concentration extrême du glucose par seulement ~4%, cette diminution augmente à 16% lorsque le nœud de Schmorl est déplacé vers la partie antérieure de la plaque. L'effet d'un tel nœud sur les valeurs extrêmes d'oxygène et d'acide lactique paraît toutefois négligeable.

- Il semblerait alors à travers les résultats des deux modèles que non seulement le glucose est un élément nutritif limitant pour la survie des cellules du disque mais aussi que son transport est plus difficile que celui de l'oxygène à qui on portait dans la littérature plus d'intérêt.

- Lorsque le disque est soumis à une charge de compression constante, on observe des effets opposés sur sa nutrition : d'une part la hauteur du disque diminue, ce qui facilite le transport des solutés mais d'une autre part la quantité de fluide décroît réduisant ainsi la diffusivité des solutés et donc leur transport. Le premier effet s'avère prédominant, il en résulte une amélioration du transport des solutés spécialement dans la région du noyau. Par contre, la concentration des solutés (particulièrement le glucose) diminue légèrement sous la compression à l'interface anneau/noyau.

- Une posture cyphotique associée à une flexion avant comme dans une position assise augmente les concentrations extrêmes de glucose et d'oxygène lorsque comparées aux valeurs de référence (position neutre). Inversement, ces concentrations diminuent sous l'effet d'une extension comme dans une position debout. Ces différences relatives sont amplifiées lorsque la posture fléchie est comparée directement avec une posture en extension plutôt qu'avec une posture neutre.

- L'augmentation du taux métabolique cellulaire suivant la stimulation des facteurs de croissance diminue considérablement la concentration des solutés, spécialement celle du glucose où elle atteint le niveau nul dans certaines régions du disque. L'augmentation du taux métabolique dans la région du noyau comparée à la région de l'anneau génère de plus basses concentrations de glucose, avec des zones plus étalées de valeurs extrêmes où le taux de glucose est quasiment nul. Dans les cas de dégénérescence avancée de disques, où l'apport nutritif est déjà perturbé, ces simulations montrent que l'effet de la stimulation métabolique est encore plus sévère, et que l'injection de facteurs de croissance peut accélérer la dégénérescence du disque plutôt que d'inverser la situation.

- Comme la diffusivité et la densité cellulaire ne sont pas constantes dans les régions du disque, il serait intéressant d'incorporer cette non homogénéité dans un programme tridimensionnel en considérant toutefois l'aspect poroélastique du disque. À quoi seront ajouté le couplage et la non linéarité des taux métaboliques. L'application

d'un tel modèle peut éventuellement s'étendre à d'autres disques, vertèbres ou cartilages, admettant que leurs géométries ainsi que leurs paramètres chimiques et mécaniques soient disponibles.

- En conséquent, la modélisation du transport des nutriments peut aider considérablement à comprendre comment des facteurs tels que des changements de la perméabilité des plaques, la charge mécanique et les nœuds de Schmorl peuvent affecter les profils nutritionnels à travers le disque et possiblement mener à sa dégénérescence. Ici, les interactions entre les différents solutés, le niveau du pH, la porosité et la rupture des plaques ainsi que les charges mécaniques influencent la distribution des nutriments (leurs valeurs extrêmes et leurs positions). Dans des situations où il y a (a) perte de perméabilité et/ou interruption au niveau des plaques (b) augmentation des taux de consommation d'oxygène et de glucose ou de production d'acide lactique et (c) diminution de la diffusivité par une perte de fluide à long terme, la consommation des nutriments peut chuter à des niveaux ne pouvant maintenir l'activité cellulaire ou même la vie des cellules. De tels événements pourraient alors initier ou déclencher la dégénérescence du disque. Le succès à long terme de toute tentative de réparation biologique du disque dépendra de telles interactions.

RÉFÉRENCES

- [1] ABAQUS (2004). Finite element software, Hibbit Karlsson, Sorensen.
- [2] ACOSTA, F. L., A. G. RODRIGUEZ and J. C. LOTZ (2007). Lumbar endplate degeneration is more pronounced at the inferior vertebral surface. SRS 39th ann meet, Buenos Aires, Argentina.
- [3] ADAMS, M. A., N. BOGDUK, K. BURTON and P. DOLAN (2002). The biomechanics of Back Pain. Edinburg, UK, Churchill Livingstone.
- [4] ADAMS, M. A. and W. C. HUTTON (1982). "Prolapsed intervertebral disc. A hyperflexion injury 1981 Volvo Award in Basic Science." Spine 7(3): 184-91.
- [5] ADAMS, M. A. and W. C. HUTTON (1983). "The effect of posture on the fluid content of lumbar intervertebral discs." Spine 8(6): 665-71.
- [6] ADAMS, M. A. and W. C. HUTTON (1986). "The effect of posture on diffusion into lumbar intervertebral discs." J Anat 147: 121-34.
- [7] ADAMS, M. A. and P. J. ROUGHLEY (2006). "What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?" Spine 31(18): 2151-61.
- [8] ALINI, M., P. J. ROUGHLEY, J. ANTONIOU, T. STOLL and M. AEBI (2002). "A biological approach to treating disc degeneration: not for today, but maybe for tomorrow." Eur Spine J 11 Suppl 2: S215-20.
- [9] ANDERSSON, G. B. (1999). "Epidemiological features of chronic low-back pain." Lancet 354(9178): 581-5.
- [10] ANTONIOU, J., T. STEFFEN, F. NELSON, N. WINTERBOTTOM, A. P. HOLLANDER, R. A. POOLE, M. AEBI and M. ALINI (1996). "The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration." The Journal of clinical investigation 98(4): 996-1003.
- [11] ARGOUBI, M. and A. SHIRAZI-ADL (1996). "Poroelastic creep response analysis of a lumbar motion segment in compression." J Biomech 29(10): 1331-9.

- [12] ARJMAND, N. and A. SHIRAZI-ADL (2005). "Biomechanics of changes in lumbar posture in static lifting." Spine 30(23): 2637-48.
- [13] ARJMAND, N. and A. SHIRAZI-ADL (2006). "Model and in vivo studies on human trunk load partitioning and stability in isometric forward flexions." Journal of biomechanics 39(3): 510-21.
- [14] AYAD, S. and J. B. WEISS (1986). Biochemistry of the intervertebral disc. The lumbar spine and back pain. M. JAYSON. New York, Churchill Livingstone: 100-137.
- [15] AYOTTE, D. C., K. ITO and S. TEPIC (2001). "Direction-dependent resistance to flow in the endplate of the intervertebral disc: an ex vivo study." Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society 19(6): 1073-7.
- [16] BARTELS, E. M., J. C. FAIRBANK, C. P. WINLOVE and J. P. URBAN (1998). "Oxygen and lactate concentrations measured in vivo in the intervertebral discs of patients with scoliosis and back pain." Spine 23(1): 1-7.
- [17] BATTIE, M. C. and T. VIDEMAN (2006). "Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. Journal of Bone and Joint Surgery." J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 2: 3-9.
- [18] BATTIE, M. C., T. VIDEMAN, E. LEVALAHTI, K. GILL and J. KAPRIO (2007). "Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. (Abstract)." Pain in press.
- [19] BEADLE, O. A. (1931). "The intervertebral discs, Observations on their normal and morbid anatomy in relation to certain spinal deformities." His Majesty's Stationery Office.
- [20] BENNEKER, L. M., P. F. HEINI, M. ALINI, S. E. ANDERSON and K. ITO (2005). "2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration." Spine 30(2): 167-73.

- [21] BENNEKER, L. M., P. F. HEINI, S. E. ANDERSON, M. ALINI and K. ITO (2005). "Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration." Eur Spine J 14(1): 27-35.
- [22] BERLEMANN, U., N. C. GRIES and R. J. MOORE (1998). "The relationship between height, shape and histological changes in early degeneration of the lower lumbar discs." Eur Spine J 7(3): 212-7.
- [23] BERNICK, S. and R. CAILLIET (1982). "Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae." Spine 7(2): 97-102.
- [24] BIBBY, S. R., J. C. FAIRBANK, M. R. URBAN and J. P. URBAN (2002). "Cell viability in scoliotic discs in relation to disc deformity and nutrient levels." Spine 27(20): 2220-8; discussion 2227-8.
- [25] BIBBY, S. R., D. A. JONES, R. M. RIPLEY and J. P. URBAN (2005). "Metabolism of the intervertebral disc: effects of low levels of oxygen, glucose, and pH on rates of energy metabolism of bovine nucleus pulposus cells." Spine 30(5): 487-96.
- [26] BIBBY, S. R. and J. P. URBAN (2004). "Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells." Eur Spine J 13(8): 695-701.
- [27] BICK, E. M. and J. W. COPEL (1950). "Longitudinal growth of the human vertebra; a contribution to human osteogeny." J Bone Joint Surg Am 32(A:4): 803-14.
- [28] BOGDUK, N. and L. T. TWOMEY (1987). *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine*. New York, Churchill Livingstone.
- [29] BOOS, N., S. WEISSBACH, H. ROHRBACH, C. WEILER, K. F. SPRATT and A. G. NERLICH (2002). "Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science." Spine 27(23): 2631-44.
- [30] BOUBRIAK, O. A., R. B. LEE and J. P. G. URBAN (2003). Nutrient supply to cells of the intervertebral disc; effect of diurnal hydration changes. ORS.

- [31] BREAU, C., A. SHIRAZI-ADL and J. DE GUISE (1991). "Reconstruction of a human ligamentous lumbar spine using CT images--a three-dimensional finite element mesh generation." Annals of biomedical engineering 19(3): 291-302.
- [32] BRINCKMANN, P. (1986). "Injury of the annulus fibrosus and disc protrusions. An in vitro investigation on human lumbar discs." Spine 11(2): 149-53.
- [33] BROBERG, K. B. (1993). "Slow deformation of intervertebral discs." J Biomech 26(4-5): 501-12.
- [34] BRODIN, H. (1955). "Paths of nutrition in articular cartilage and intervertebral discs." Acta Orthop Scand 24(3): 177-83.
- [35] BROWN, T., R. J. HANSEN and A. J. YORRA (1957). "Some mechanical tests on the lumbosacral spine with particular reference to the intervertebral discs; a preliminary report." J Bone Joint Surg Am 39-A(5): 1135-1164.
- [36] BUCKWALTER, J. A. (1995). "Aging and degeneration of the human intervertebral disc." Spine 20(11): 1307-1314.
- [37] CAMPANA, S. (2004). Evaluation des relations entre proprietes biomécaniques et imagerie: Etude in vitro du disque intervertebral. Montreal, Canada, Ecole de Technologie Supérieure. Ph.D: 163.
- [38] CASSINELLI, E. H., R. A. HALL and J. D. KANG (2001). "Biochemistry of intervertebral disc degeneration and the potential for gene therapy applications." Spine J 1(3): 205-14.
- [39] CINOTTI, G., C. DELLA ROCCA, S. ROMEO, F. VITTUR, R. TOFFANIN and G. TRASIMENI (2005). "Degenerative changes of porcine intervertebral disc induced by vertebral endplate injuries." Spine 30(2): 174-80.
- [40] CRC (1977). CRC handbook of chemistry and physics Cleveland, Ohio, Chemical Rubber Pub. Co.
- [41] CROCK, H. V., M. GOLDWASSER and H. YOSHIZAWA (1988). Vascular Anatomy related to the intervertebral disc. IN: Biology of the intervertebral disc (ed P.Ghosh). Boca Baton, Florida, CRC Press. 1: 109-133.

- [42] DIAMANT, B., J. KARLSSON and A. NACHEMSON (1968). "Correlation between lactate levels and pH in discs of patients with lumbar rhizopathies." Experientia 24(12): 1195-1196.
- [43] EIE, N. (1966). "Load capacity of the low back." J Oslo City Hosp 16(4): 73-98.
- [44] EJESKAR, A. and S. HOLM (1979). "Oxygen tension measurements in the intervertebral disc. A methodological and experimental study." Ups J Med Sci 84(1): 83-93.
- [45] EL-RICH, M., A. SHIRAZI-ADL and N. ARJMAND (2004). "Muscle activity, internal loads, and stability of the human spine in standing postures: combined model and in vivo studies." Spine 29(23): 2633-42.
- [46] EYRE, D. R. (1979). "Biochemistry of the intervertebral disc." International review of connective tissue research 8: 227-91.
- [47] FAHRNI, W. H. (1975). "Conservative treatment of lumbar disc degeneration: our primary responsibility." Orthop Clin North Am 6(1): 93-103.
- [48] FARRELL, P. C. and A. L. BABB (1973). "Estimation of the permeability of cellulosic membranes from solute dimensions and diffusivities." J Biomed Mater Res 7(4): 275-300.
- [49] FEMLAB Finite element method software. COMSOL AB TM
- [50] FERGUSON, S. J., K. ITO and L. P. NOLTE (2004). "Fluid flow and convective transport of solutes within the intervertebral disc." J Biomech 37(2): 213-221.
- [51] FROBIN, W., P. BRINCKMANN, M. KRAMER and E. HARTWIG (2001). "Height of lumbar discs measured from radiographs compared with degeneration and height classified from MR images." European radiology 11(2): 263-9.
- [52] GAMBIT Computational fluid dynamics preprocessor. ANSYS. inc.
- [53] GARDINER, B., D. SMITH, P. PIVONKA, A. GRODZINSKY, E. FRANK and L. ZHANG (2007). "Solute transport in cartilage undergoing cyclic deformation." Computer methods in biomechanics and biomedical engineering 10(4): 265-78.
- [54] GRANT, J. P., T. R. OXLAND and M. F. DVORAK (2001). "Mapping the structural properties of the lumbosacral vertebral endplates." Spine 26(8): 889-96.

- [55] GRIGNON, B., Y. GRIGNON, D. MAINARD, M. BRAUN, P. NETTER and J. ROLAND (2000). "The structure of the cartilaginous end-plates in elder people." Surg Radiol Anat 22(1): 13-19.
- [56] GRUBER, H. E. and E. N. HANLEY, JR. (2003). "Recent advances in disc cell biology." Spine 28(2): 186-193.
- [57] GRUNHAGEN, T., G. WILDE, D. M. SOUKANE, S. A. SHIRAZI-ADL and J. P. URBAN (2006). "Nutrient supply and intervertebral disc metabolism." J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 2: 30-35.
- [58] HAEFELI, M., F. KALBERER, D. SAEGESSER, A. G. NERLICH, N. BOOS and G. PAESOLD (2006). "The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc." Spine 31(14): 1522-1531.
- [59] HAMANISHI, C., T. KAWABATA, T. YOSII and S. TANAKA (1994). "Schmorl's nodes on magnetic resonance imaging. Their incidence and clinical relevance." Spine 19(4): 450-453.
- [60] HAMILTON, D. J., C. A. SEGUIN, J. WANG, R. M. PILLIAR and R. A. KANDEL (2006). "Formation of a nucleus pulposus-cartilage endplate construct in vitro." Biomaterials 27(3): 397-405.
- [61] HANSEN, H. J. and S. ULLBERG (1960). "Uptake of S35 in the intervertebral discs after injection of S35-sulphate. An autoradiographic study." Acta Orthop Scand 30: 84-90.
- [62] HASCHTMANN, D., J. V. STOYANOV, P. GEDET and S. J. FERGUSON (2008). "Vertebral endplate trauma induces disc cell apoptosis and promotes organ degeneration in vitro." European spine journal 17(2): 289-99.
- [63] HILTON, R. C., J. BALL and R. T. BENN (1976). "Vertebral end-plate lesions (Schmorl's nodes) in the dorsolumbar spine." Ann Rheum Dis 35(2): 127-132.
- [64] HOLM, S., A. MAROUDAS, J. URBAN, G. SELSTAM and A. NACHEMSON (1981). "Nutrition of the intervertebral disc: solute transport and metabolism." Connect Tissue Res 8(2): 101-119.

- [65] HOLM, S. and A. NACHEMSON (1983). "Variations in the nutrition of the canine intervertebral disc induced by motion." Spine 8(8): 866-74.
- [66] HOLM, S. and A. NACHEMSON (1988). "Nutrition of the intervertebral disc: acute effects of cigarette smoking. An experimental animal study." Ups J Med Sci 93(1): 91-9.
- [67] HOLM, S., G. SELSTAM and A. NACHEMSON (1982). "Carbohydrate metabolism and concentration profiles of solutes in the canine lumbar intervertebral disc." Acta Physiol Scand 115(1): 147-156.
- [68] HORNER, H. A., S. ROBERTS, R. C. BIELBY, J. MENAGE, H. EVANS and J. URBAN (2002). "Cells from different regions of the intervertebral disc: effect of culture system on matrix expression and cell phenotype." Spine 27(10): 1018-1028.
- [69] HORNER, H. A. and J. URBAN (2001). "2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc." Spine 26(23): 2543-2549.
- [70] HUANG, C. Y. and W. Y. GU (2008). "Effects of mechanical compression on metabolism and distribution of oxygen and lactate in intervertebral disc." Journal of biomechanics 41(6): 1184-96.
- [71] HUEBNER, K. H. and E. A. THORNTON (1982). The finite element method for engineers. New York :, Wiley.
- [72] HUKINS, D. W. (1988). Disc Structure and Function. Biology of the intervertebral disc. P. GHOSH. Boca Baton, Florida, CRC Press. 1.
- [73] HULME, P. A., S. K. BOYD and S. J. FERGUSON (2007). "Regional variation in vertebral bone morphology and its contribution to vertebral fracture strength." Bone 41(6): 946-57.
- [74] IATRIDIS, J. C., L. A. SETTON, R. J. FOSTER, B. A. RAWLINS, M. WEIDENBAUM and V. C. MOW (1998). "Degeneration affects the anisotropic and nonlinear behaviors of human annulus fibrosus in compression." Journal of biomechanics 31(6): 535-44.

- [75] ISHIHARA, H. and J. P. URBAN (1999). "Effects of low oxygen concentrations and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc." J Orthop Res 17(6): 829-835.
- [76] ISHIHARA, H., K. WARENSJO, S. ROBERTS and J. P. URBAN (1997). "Proteoglycan synthesis in the intervertebral disk nucleus: the role of extracellular osmolality." Am J Physiol 272(5 Pt 1): C1499-C1506.
- [77] JACKSON, A., H. YAO, M. D. BROWN and W. YONG GU (2006). "Anisotropic ion diffusivity in intervertebral disc: an electrical conductivity approach." Spine 31(24): 2783-9.
- [78] JACKSON, A. R., T. Y. YUAN, C. Y. HUANG and W. Y. GU (2008). Strain-Dependent and Anisotropic Glucose Diffusion in Annulus Fibrosus. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, CA.
- [79] KATZ, M., S. L. TEITELBAUM, L. A. GILULA, D. RESNICK and S. J. KATZ (1988). "Radiologic and pathologic patterns of end-plate-based vertebral sclerosis." Invest Radiol 23: 447-454.
- [80] KATZ, M. M., A. R. HARGENS and S. R. GARFIN (1986). "Intervertebral disc nutrition. Diffusion versus convection." Clin Orthop Relat Res(210): 243-245.
- [81] KEEGAN, J. J. (1953). "Alterations of the lumbar curve related to posture and seating." J Bone Joint Surg Am 35: 589-603.
- [82] KITANO, T., J. E. ZERWEKH, Y. USUI, M. L. EDWARDS, P. L. FLICKER and V. MOONEY (1993). "Biochemical changes associated with the symptomatic human intervertebral disk." Clin Orthop Relat Res(293): 372-377.
- [83] KOELLER, W., F. FUNKE and F. HARTMANN (1984). "Biomechanical behavior of human intervertebral discs subjected to long lasting axial loading." Biorheology 21(5): 675-686.
- [84] KURTZ, S. M. and A. A. EDIDIN (2006). Spine Technology Handbook.
- [85] LEE, K. K. and E. C. TEO (2004). "Poroelastic analysis of lumbar spinal stability in combined compression and anterior shear." J Spinal Disord Tech 17(5): 429-438.

- [86] LEE, R. B. and J. P. URBAN (1997). "Evidence for a negative Pasteur effect in articular cartilage." Biochem J 321 (Pt 1): 95-102.
- [87] LORD, M. J., J. M. SMALL, J. M. DINSAY and R. G. WATKINS (1997). "Lumbar lordosis. Effects of sitting and standing." Spine 22(21): 2571-4.
- [88] MALLISON, G. D. and G. D. V. DAVIS (1973). "The method of false transients for the solution of coupled elliptic equations." J Comput Ph 12: 435-461.
- [89] MARCHAND, F. and A. M. AHMED (1990). "Investigation of the laminate structure of lumbar disc anulus fibrosus." Spine 15(5): 402-10.
- [90] MAROUDAS, A., R. A. STOCKWELL, A. NACHEMSON and J. URBAN (1975). "Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro." J Anat 120(Pt 1): 113-130.
- [91] MASUDA, K. and H. S. AN (2004). "Growth factors and the intervertebral disc." Spine J 4(6 Suppl): 330S-340S.
- [92] MASUDA, K. and H. S. AN (2006). "Prevention of disc degeneration with growth factors." Eur Spine J 15 Suppl 3: S422-32.
- [93] MASUDA, K., T. R. OEGEMA, JR. and H. S. AN (2004). "Growth factors and treatment of intervertebral disc degeneration." Spine 29(23): 2757-2769.
- [94] MCNALLY, D. S. (1995). Biomechanics of the intervertebral disc- disc pressure measurements and significance. P. R. W. ASPDEN RM. Singapore, World Scientific Publishing Co: 42-50.
- [95] MCNALLY, D. S. and M. A. ADAMS (1992). "Internal intervertebral disc mechanics as revealed by stress profilometry." Spine 17(1): 66-73.
- [96] MOKHBI-SOUKANE, D., A. SHIRAZI-ADL and J. URBAN (2005). "Analysis of nonlinear coupled diffusion of oxygen and lactic acid in intervertebral discs." J Biomech Eng 127(7): 1121-1126.
- [97] MOKHBI-SOUKANE, D., A. SHIRAZI-ADL and J. P. URBAN (2007). "Computation of coupled diffusion of oxygen, glucose and lactic acid in an intervertebral disc." J Biomech 40(12): 2645-54.

- [98] NACHEMSON, A., T. LEWIN, A. MAROUDAS and M. A. FREEMAN (1970). "In vitro diffusion of dye through the end-plates and the annulus fibrosus of human lumbar inter-vertebral discs." Acta Orthop Scand 41(6): 589-607.
- [99] NACHEMSON, A. and J. M. MORRIS (1964). "In Vivo Measurements of Intradiscal Pressure. Discometry, a Method for the Determination of Pressure in the Lower Lumbar Discs." The Journal of bone and joint surgery. American volume 46: 1077-92.
- [100] NGUYEN-MINH, C., V. M. HAUGHTON, R. A. PAPKE, H. AN and S. C. CENSKY (1998). "Measuring diffusion of solutes into intervertebral disks with MR imaging and paramagnetic contrast medium." AJNR. American journal of neuroradiology 19(9): 1781-4.
- [101] NGUYEN-MINH, C., L. RILEY, 3RD, K. C. HO, R. XU, H. AN and V. M. HAUGHTON (1997). "Effect of degeneration of the intervertebral disk on the process of diffusion." AJNR. American journal of neuroradiology 18(3): 435-42.
- [102] O'HARE, D., C. P. WINLOVE and K. H. PARKER (1991). "Electrochemical method for direct measurement of oxygen concentration and diffusivity in the intervertebral disc: electrochemical characterization and tissue-sensor interactions." J Biomed Eng 13(4): 304-12.
- [103] OEGEMA, T. R., JR. (1993). "Biochemistry of the intervertebral disc." Clin Sports Med 12(3): 419-39.
- [104] OHSHIMA, H., H. TSUJI, N. HIRANO, H. ISHIHARA, Y. KATOH and H. YAMADA (1989). "Water diffusion pathway, swelling pressure, and biomechanical properties of the intervertebral disc during compression load." Spine 14(11): 1234-1244.
- [105] OHSHIMA, H. and J. P. URBAN (1992). "The effect of lactate and pH on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc." Spine 17(9): 1079-1082.

- [106] OKI, S., Y. MATSUDA, T. SHIBATA, H. OKUMURA and J. DESAKI (1996). "Morphologic differences of the vascular buds in the vertebral endplate: scanning electron microscopic study." Spine 21(2): 174-177.
- [107] PENG, B., S. HOU, Q. SHI and L. JIA (2001). "The relationship between cartilage end-plate calcification and disc degeneration: an experimental study." Chin Med J (Engl) 114(3): 308-312.
- [108] PEREY, O. (1957). "Fracture of the vertebral end-plate in the lumbar spine; an experimental biochemical investigation." Acta Orthop Scand(Suppl 25): 1-101.
- [109] POPE, M. H., K. L. GOH and M. L. MAGNUSSON (2002). "Spine ergonomics." Annu Rev Biomed Eng 4: 49-68.
- [110] PRZYBYLA, A., P. POLLINTINE, R. BEDZINSKI and M. A. ADAMS (2006). "Outer annulus tears have less effect than endplate fracture on stress distributions inside intervertebral discs: relevance to disc degeneration." Clin Biomech (Bristol, Avon) 21(10): 1013-9.
- [111] RAJASEKARAN, S., J. N. BABU, R. ARUN, B. R. ARMSTRONG, A. P. SHETTY and S. MURUGAN (2004). "ISSLS prize winner: A study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs." Spine 29(23): 2654-2667.
- [112] RAO, S. S. (2004). The finite element method in engineering, Elsevier Science and Technology books.
- [113] RAZAQ, S., J. P. URBAN and R. J. WILKINS (2000). "Regulation of intracellular pH by bovine intervertebral disc cells." Cell Physiol Biochem 10(1-2): 109-115.
- [114] RAZAQ, M S., (2002). "Effects of extracellular pH on metabolism and turnover of cartilaginous tissues". DPhil thesis, Oxford University.

- [115] RAZAQ, S., R. J. WILKINS and J. P. URBAN (2003). "The effect of extracellular pH on matrix turnover by cells of the bovine nucleus pulposus." Eur Spine J 12(4): 341-349.
- [116] ROAF, R. (1960). "A study of the mechanics of spinal injuries." J Bone Joint Surg Am 42B: 810-823.
- [117] ROBERTS, S. (2002). "Disc morphology in health and disease." Biochem Soc Trans 30(Pt 6): 864-869.
- [118] ROBERTS, S., J. MENAGE and S. M. EISENSTEIN (1993). "The cartilage end-plate and intervertebral disc in scoliosis: calcification and other sequelae." J Orthop Res 11(5): 747-757.
- [119] ROBERTS, S., J. MENAGE and J. P. URBAN (1989). "Biochemical and structural properties of the cartilage end-plate and its relation to the intervertebral disc." Spine 14(2): 166-174.
- [120] ROBERTS, S., J. P. URBAN, H. EVANS and S. M. EISENSTEIN (1996). "Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification." Spine 21(4): 415-420.
- [121] ROLANDER, S. D. and W. E. BLAIR (1975). "Deformation and fracture of the lumbar vertebral end plate." Orthop Clin North Am 6(1): 75-81.
- [122] SCHMORL, G. and H. JUNGHANS (1971). The human spine in health and disease. New York and London, Grune and Stratton.
- [123] SELARD, E., A. SHIRAZI-ADL and J. P. URBAN (2003). "Finite element study of nutrient diffusion in the human intervertebral disc." Spine 28(17): 1945-1953.
- [124] SHIRAZI-ADL, A. (1989). "On the fibre composite material models of disc annulus--comparison of predicted stresses." J Biomech 22(4): 357-365.
- [125] SHIRAZI-ADL, A. (1992). "Finite-element simulation of changes in the fluid content of human lumbar discs. Mechanical and clinical implications." Spine 17(2): 206-212.
- [126] SHIRAZI-ADL, A. (1994). "Biomechanics of the lumbar spine in sagittal/lateral moments." Spine 19(21): 2407-14.

- [127] SHIRAZI-ADL, A. (1994). "Nonlinear stress analysis of the whole lumbar spine in torsion--mechanics of facet articulation." J Biomech 27(3): 289-99.
- [128] SHIRAZI-ADL, A., A. M. AHMED and S. C. SHRIVASTAVA (1986). "A finite element study of a lumbar motion segment subjected to pure sagittal plane moments." Journal of biomechanics 19(4): 331-50.
- [129] SHIRAZI-ADL, A., A. M. AHMED and S. C. SHRIVASTAVA (1986). "Mechanical response of a lumbar motion segment in axial torque alone and combined with compression." Spine 11(9): 914-27.
- [130] STAIRMAND, J. W., S. HOLM and J. P. URBAN (1991). "Factors influencing oxygen concentration gradients in the intervertebral disc. A theoretical analysis." Spine 16(4): 444-449.
- [131] STEFANOVIC-RACIC, M., J. STADLER, H. I. GEORGESCU and C. H. EVANS (1994). "Nitric oxide and energy production in articular chondrocytes." J Cell Physiol 159: 274-280.
- [132] TRAVASCIO, F., M. D. BROWN and W. Y. GU (2008). Anisotropic and Inhomogeneous Diffusion in Human Lumbar Annulus Fibrosus: Characterization of Diffusion Tensor and Correlation to Tissue Morphology. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society.
- [133] TRAVASCIO, F. and W. Y. GU (2007). "Anisotropic diffusive transport in annulus fibrosus: experimental determination of the diffusion tensor by FRAP technique." Annals of biomedical engineering 35(10): 1739-48.
- [134] URBAN, J. (1977). Fluid and solute transport in the intervertebral disc. London, London University. PhD.
- [135] URBAN, J. (2002). "The role of the physicochemical environment in determining disc cell behaviour." Biochem Soc Trans 30(Pt 6): 858-864.
- [136] URBAN, J., S. HOLM and A. MAROUDAS (1978). "Diffusion of small solutes into the intervertebral disc: as in vivo study." Biorheology 15(3-4): 203-21.

- [137] URBAN, J., S. HOLM, A. MAROUDAS and A. NACHEMSON (1977). "Nutrition of the intervertebral disk. An in vivo study of solute transport." Clin Orthop Relat Res(129): 101-114.
- [138] URBAN, J., S. HOLM, A. MAROUDAS and A. NACHEMSON (1982). "Nutrition of the intervertebral disc: effect of fluid flow on solute transport." Clin Orthop Relat Res(170): 296-302.
- [139] URBAN, J. and A. MAROUDAS (1979). "The measurement of fixed charge density in the intervertebral disc." Biochimica et Biophysica Acta 586: 166-178.
- [140] URBAN, J. and S. ROBERTS (2003). "Degeneration of the intervertebral disc." Arthritis Res Ther 5(3): 120-130.
- [141] URBAN, J., S. SMITH and J. C. FAIRBANK (2004). "Nutrition of the intervertebral disc." Spine 29(23): 2700-2709.
- [142] URBAN, M. R., J. C. FAIRBANK, S. R. BIBBY and J. URBAN (2001). "Intervertebral disc composition in neuromuscular scoliosis: changes in cell density and glycosaminoglycan concentration at the curve apex." Spine 26(6): 610-617.
- [143] URBAN, M. R., J. C. FAIRBANK, P. J. ETHERINGTON, F. L. LOH, C. P. WINLOVE and J. URBAN (2001). "Electrochemical measurement of transport into scoliotic intervertebral discs in vivo using nitrous oxide as a tracer." Spine 26(8): 984-990.
- [144] VAN DER WERF, M., P. LEZUO, O. MAISSEN, C. C. VAN DONKELAAR and K. ITO (2007). "Inhibition of vertebral endplate perfusion results in decreased intervertebral disc intranuclear diffusive transport." Journal of anatomy 211(6): 769-74.
- [145] VERNON-ROBERTS, B. (1980). The pathology and interaction of intervertebral disc lesions, osteoarthritis of apophyseal joints, Lumbar spondylosis and low back pain. The lumbar spine and back pain. M. JAYSON. Kent, Pitman Medical Publishing Company: 83-114.

- [146] VERNON-ROBERTS, B. (1987). Pathology of intervertebral disc and apophyseal joints. The lumbar spine and back pain. M. JAYSON. New York, Churchill Livingstone: 37-55.
- [147] VIDEMAN, T., J. LEPPAVUORI, J. KAPRIO, M. C. BATTIE, L. E. GIBBONS, L. PELTONEN and M. KOSKENVUO (1998). "Volvo Award winner in basic science studies - Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration." Spine 23: 2477-2485.
- [148] WHITE, A. A. and M. M. PANJABI (1978). Clinical biomechanics of the spine. Philadelphia :, J.B. Lippincott.
- [149] WOOLF, A. D. and B. PFLEGER (2003). "Burden of major musculoskeletal conditions." Bull World Health Organ 81(9): 646-656.
- [150] YAO, H. and W. Y. GU (2007). "Three-dimensional inhomogeneous triphasic finite-element analysis of physical signals and solute transport in human intervertebral disc under axial compression." Journal of biomechanics 40(9): 2071-7.
- [151] ZIENKIEWICZ, O. C. and P. B. MORICE (1971). The finite element method in engineering science. London Angleterre ;, Montréal :, McGraw-Hill.

ANNEXE

MODELISATION DU DISQUE :

A.1. Modèle tridimensionnel axisymétrique

Dans cette étude on considère que le disque intervertébral lombaire humain est un milieu continu où les solutés sont dilués et leur transport est gouverné par diffusion. Pour modéliser un disque intervertébral, dans un premier temps, une géométrie axisymétrique est utilisée avec quatre régions distinctes : le noyau, l'anneau interne, l'anneau externe et les plaques cartilagineuses (Roberts et al. 1989; Shirazi-Adl 1989). Tel que représenté dans la (figure A.1), la portion du disque prise en considération possède une hauteur constante de 5.5 mm plus 0.6 mm pour les plaques cartilagineuses, un rayon maximal de 21.8 mm et un rayon minimal de 21.2 mm (Shirazi-Adl 1989; Roberts 2002). En prenant avantage de la symétrie par rapport au plan horizontal, seule la moitié du domaine est modélisée. Pour le cas de référence, la portion des plaques cartilagineuses au dessus de l'anneau interne est considérée complètement imperméable sans source d'approvisionnement (voir Figure A.1).

En absence de phénomènes de convection, le transport des espèces s'effectue principalement par diffusion. Dans le modèle axisymétrique du disque intervertébral, exprimée en coordonnées cylindriques, l'équation de diffusion pour chacune des espèces s'écrit :

$$D_i \left[\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial C_i}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 C_i}{\partial z^2} \right] = R(C_1, \dots, C_n) \quad i = 1, n \quad (\text{A.1})$$

Où C_i représente la concentration du soluté i (généralement exprimée en kPa pour l'oxygène et en nmol/mm³ pour l'acide lactique et le glucose), D_i est le coefficient de diffusion du soluté (en mm²/hr) et R est le taux de production/consommation (en unités

de concentration par heures), conventionnellement positive pour la production et négative pour la consommation.

Pour tous les solutés pris en compte l'équation (A.1) est sujette aux conditions aux limites suivantes (voir Figure A.1) :

Une concentration imposée (Dirichlet) $C_i = C_{1,i}$ sur les plaques cartilagineuses adjacentes au noyau.

Une concentration imposée (Dirichlet) $C_i = C_{2,i}$ sur la périphérie de l'anneau externe.

Une condition de symétrie exprimée par un flux nul (Neuman) $\partial C / \partial r = 0$ le long de l'axe $r = 0$,

Une seconde condition de symétrie $\partial C / \partial z = 0$ sur le plan de mi-hauteur du disque $z = 0$.

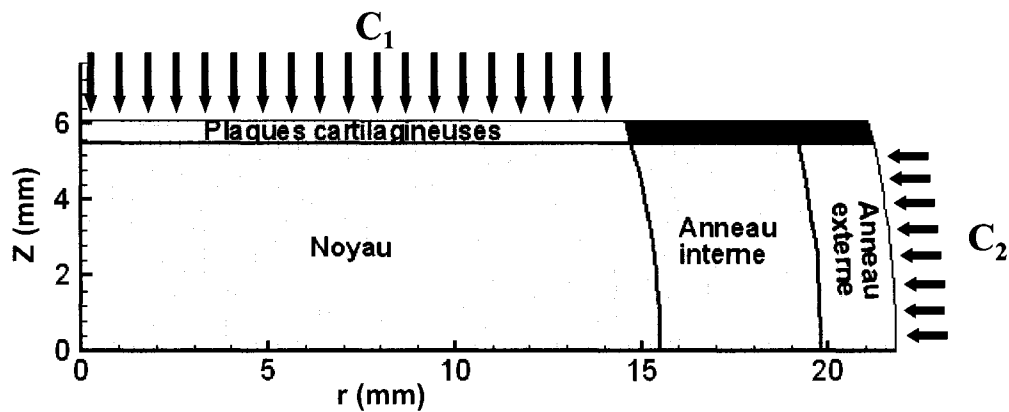


Figure A.1 : Modèle axisymétrique en éléments finis du disque intervertébral composé du noyau, anneau interne, anneau externe et des plaques cartilagineuses.

L'approvisionnement se fait par la périphérie de l'anneau externe et par les plaques cartilagineuses.

A.2. Modèle tridimensionnel cartésien

Après avoir effectué la modélisation axisymétrique du disque intervertébral, une approche plus réaliste a été considérée. La géométrie du disque est importée d'un modèle

tridimensionnel construit par imagerie médicale (CT Scan) dans une étude sur la reconstruction de la colonne vertébrale effectuée sur des cadavres humains (Breau et al. 1991). Le disque L5-S1 a été modélisé par une géométrie tridimensionnelle avec cinq régions distinctes: les plaques cartilagineuses supérieures et inférieures, le noyau, l'anneau interne et l'anneau externe avec un diamètre latéral de 52 mm et sagittal de 34 mm. Sa hauteur minimale de 6.7 mm est mesurée dans la région postérieure alors qu'elle atteint le maximum de 16.8 mm dans la région antérieure. (voir Figure A.2)

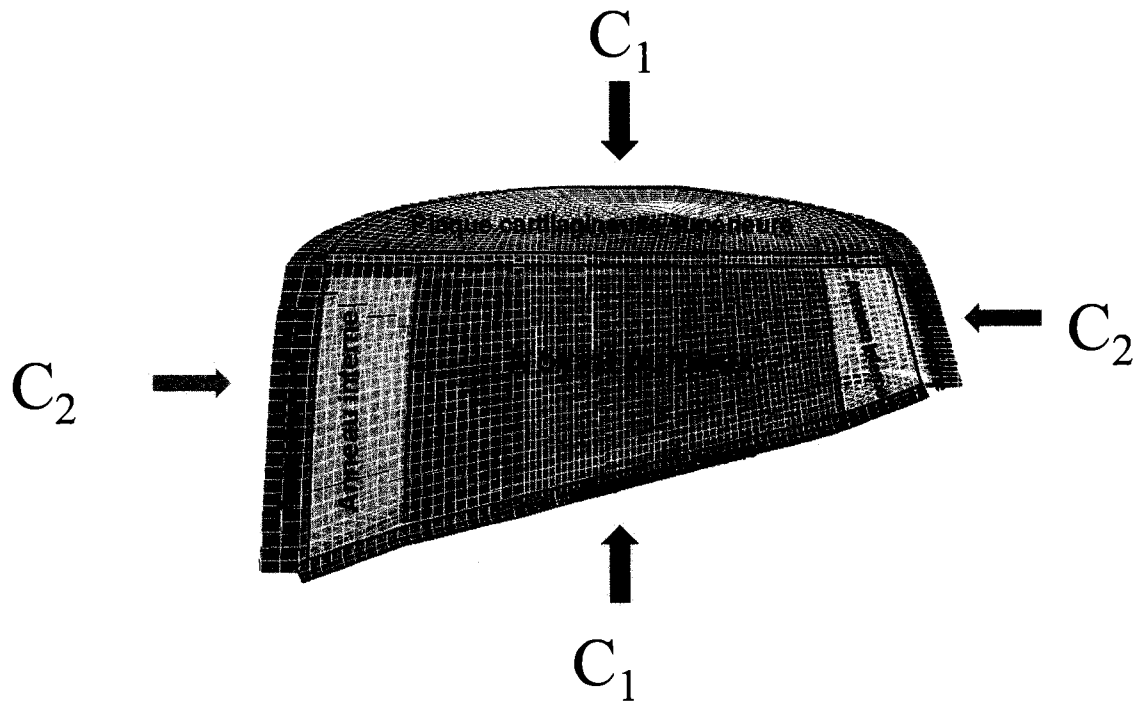


Figure A.2 : Coupe transversale du modèle 3D cartésien du disque intervertébral composé du noyau, anneau interne, anneau externe, plaques cartilagineuses supérieures et inférieures. L'approvisionnement se fait par la périphérie de l'anneau externe et par les plaques cartilagineuses.

En coordonnées cartésiennes, l'équation de diffusion pour chaque espèce s'écrit comme suit :

$$D_i \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_i}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C_i}{\partial z^2} \right) = R_i(C_1, \dots, C_n) \quad i = 1, n \quad (\text{A.2})$$

où R_i est le taux de production/consommation de l'espèce i en unité de concentration/hr (positive pour une production et négative pour une consommation), C_i est la concentration du soluté (kPa pour l'oxygène, nmol/mm³ pour le glucose et l'acide lactique) et D_i est le coefficient de diffusion (mm²/hr) du soluté i .

D'une manière analogue au modèle axisymétrique, l'équation (A.2) est sujette à trois conditions aux limites (voir Figure A.2).

Une condition Dirichlet sur la périphérie de l'anneau externe,

Une condition Dirichlet sur la plaque cartilagineuse supérieure,

Une condition Dirichlet au dessous de la plaque cartilagineuse inférieure.

A.3. La méthode de Galerkin

La plupart des phénomènes rencontrés en ingénierie sont gouvernés par des équations différentielles. Les géométries étudiées étant souvent complexes ainsi que la présence de non-linéarités font que des solutions analytiques sont rarement développables. Par conséquent les techniques d'approximation pour la résolution de ces équations sont indispensables. En effet, la méthode des résidus pondérés en est une. Cette méthode est souvent utilisée pour résoudre des « problèmes aux limites ». Elle utilise des fonctions « test » satisfaisant les conditions aux limites auxquelles les équations régissant le phénomène analysé sont assujetties et une forme intégrale à minimiser sur le domaine où les équations sont définies.

Étant donné une équation différentielle de la forme :

$$f(\phi(x, y)) = 0 \quad (\text{A.3})$$

Où f en 2D est donnée sous forme générale par:

$$f(\phi(x, y)) = D_x \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} - g\phi + Q \quad (\text{A.4})$$

La méthode des résidus pondérés revient à rechercher une solution sous la forme :

$$\phi^*(x, y) = \sum_{i=1}^n c_i N_i(x, y) \quad (\text{A.5})$$

où $\phi^*(x, y)$ est la solution approximée et exprimée comme étant le produit de c_i inconnues constantes à déterminer par $N_i(x, y)$ fonctions test. La condition majeure sur les fonctions tests est que celles-ci soient des fonctions « admissibles », c'est-à-dire des fonctions continues sur le domaine d'intérêt et satisfaisant exactement les conditions aux limites spécifiées. Une fois ces conditions vérifiées, il reste toujours peu probable que la solution obtenue soit la solution exacte. En fait, la substitution de cette solution dans l'équation différentielle résulte en une erreur résiduelle (ou simplement un résidu) tel que :

$$R(x, y) = f(\phi^*(x, y)) \neq 0 \quad (\text{A.6})$$

Où $R(x, y)$ représente le résidu. Il faut noter que le résidu est aussi fonction des paramètres inconnus c_i . La méthode des résidus pondérés requière la détermination des paramètres c_i tels que :

$$\int_a^b w_i(x, y) R(x, y) dx dy = 0 \quad i = 1, n \quad (\text{A.7})$$

où $w_i(x, y)$ représente n fonctions de pondération arbitraires. L'intégration de l'équation (A.7) résulte en n équations algébriques pouvant être résolues pour les n paramètres c_i .

Il existe plusieurs variantes de la méthode des résidus pondérés dépendamment de la sélection des fonctions de pondération. Les méthodes les plus utilisées sont la méthode des collocations, des moindres carrés et la méthode de Galerkin.

Dans la méthode de Galerkin, qui est facilement adaptable à la méthode des éléments finis, les fonctions de pondération sont choisies identiques aux fonctions test, c'est-à-dire :

$$w_i(x, y) = N_i(x, y) \quad i = 1, n \quad (\text{A.8})$$

L'équation (A.7) est donc réécrite :

$$\int_a^b N_i(x, y) R(x, y) dx dy = 0 \quad i = 1, n \quad (\text{A.9})$$

A.3.1. Application au modèle axisymétrique

A.3.1.1. Développement des équations

La prédiction de la diffusion isotrope d'une espèce chimique par un modèle axisymétrique est un problème tridimensionnel. L'équation générale de diffusion en 3D en régime permanent s'écrit en coordonnées cartésiennes :

$$D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) - R = 0 \quad (\text{A.10})$$

Il est clair que pour un domaine axisymétrique, l'utilisation des coordonnées cylindriques (r, θ, z) reste l'approche la plus appropriée pour la formulation du problème. Afin de convertir l'équation (A.10) en coordonnées cylindriques, les dérivées partielles par rapport à x et y doivent être transformées mathématiquement dans le nouveau repère. La relation de base entre les coordonnées cartésiennes (x, y) et les coordonnées cylindriques (r, θ) sont :

$$x = r \cos \theta \quad (\text{A.11a})$$

$$y = r \sin \theta \quad (\text{A.11b})$$

Menant aux relations :

$$r^2 = x^2 + y^2 \quad (\text{A.12a})$$

$$\tan \theta = y/x \quad (\text{A.12b})$$

D'autre part, les règles de différentiation donnent,

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial r}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial \theta} \frac{\partial \theta}{\partial x} \quad (\text{A.13a})$$

$$\frac{\partial C}{\partial y} = \frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial r}{\partial y} + \frac{\partial C}{\partial \theta} \frac{\partial \theta}{\partial y} \quad (\text{A.13b})$$

Il est donc nécessaire de retrouver les expressions de $\partial r/\partial x$, $\partial r/\partial y$, $\partial \theta/\partial x$ et $\partial \theta/\partial y$.

Pour cela la différentiation de l'équation (A.12a) donne :

$$2r \frac{\partial r}{\partial x} = 2x \quad (\text{A.14})$$

Par conséquent :

$$\frac{\partial r}{\partial x} = \frac{x}{r} = \cos \theta \quad (\text{A.15})$$

et similairement,

$$\frac{\partial r}{\partial y} = \frac{y}{r} = \sin \theta \quad (\text{A.16})$$

Pour les dérivées partielles $\partial \theta/\partial x$ et $\partial \theta/\partial y$, l'équation (A.12b) est réécrite :

$$\theta = \arctan(y/x) \quad (\text{A.17})$$

Par conséquent,

$$\frac{\partial \theta}{\partial x} = \frac{-y}{x^2(1+(y/x)^2)} = \frac{-r \sin \theta}{r^2 \cos^2 \theta (1 + \tan^2 \theta)} \quad (\text{A.18})$$

et finalement,

$$\frac{\partial \theta}{\partial x} = \frac{-\sin \theta}{r} \quad (\text{A.19})$$

D'une manière similaire pour la dérivée par rapport à y :

$$\frac{\partial \theta}{\partial y} = \frac{1}{x(1+(y/x)^2)} = \frac{1}{r \cos \theta (1 + \tan^2 \theta)} \quad (\text{A.20})$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial y} = \frac{\cos \theta}{r} \quad (\text{A.21})$$

Les équations (A.13a) et (A.13b) deviennent alors;

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \cos \theta \frac{\partial C}{\partial r} - \frac{\sin \theta}{r} \frac{\partial C}{\partial \theta} \quad (\text{A.22a})$$

$$\frac{\partial C}{\partial y} = \sin \theta \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\cos \theta}{r} \frac{\partial C}{\partial \theta} \quad (\text{A.22b})$$

Ainsi pour les dérivées secondes on obtient :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) = \cos \theta \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) - \frac{\sin \theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (\text{A.23a})$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial C}{\partial y} \right) = \sin \theta \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial C}{\partial y} \right) + \frac{\cos \theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{\partial C}{\partial y} \right) \quad (\text{A.23b})$$

En injectant les équations (A.22a) et (A.22b) dans les équations (A.23a) et (A.23b) respectivement, on obtient :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C}{\partial \theta^2} \quad (\text{A.24})$$

Pour un problème axisymétrique, les équations ne dépendent pas de la coordonnée tangentielle θ et l'équation (A.10) se réécrit :

$$D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) + R = 0 \quad (\text{A.25})$$

A.3.1.2. Formulation éléments finis

D'une manière générale, le volume total du domaine axisymétrique est discrétisé en éléments finis. Dans chaque élément la distribution de la concentration est exprimée en fonction des concentrations aux nœuds et des fonctions d'interpolation, à savoir :

$$C^{(e)} = \sum_{i=1}^M N_i(r, z) C_i^{(e)} \quad (\text{A.26})$$

où M représente le nombre de nœuds de chaque élément.

L'application de la méthode de Galerkin à l'équation (A.25) mène aux équations résiduelles suivantes :

$$\iiint_V \left[D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) + R \right] N_i r dr d\theta dz = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.27})$$

Tel que déjà mentionné, dans le modèle axisymétrique l'intégrale ne dépend pas de la coordonnée tangentielle θ et l'équation (A.27) devient :

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} \left[D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) + R \right] N_i r dr dz = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.28})$$

où $A^{(e)}$ est la surface de l'élément A dans le plan rz . Les deux premiers termes de l'intégrale peuvent être combinés pour donner :

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} \left[D \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) + R \right] N_i r dr dz = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.29})$$

Du moment que r est indépendant de z , l'équation (A.29) revient à :

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} \left[D \left(\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right) + R r \right] N_i dr dz = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.30})$$

ou bien :

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} \left[D \left(N_i \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + N_i \frac{\partial}{\partial z} \left(r \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right) + R N_i r \right] dr dz = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.31})$$

En notant la règle de différentiation suivante :

$$\frac{\partial}{\partial r} \left(r N_i \frac{\partial C}{\partial r} \right) = N_i \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) + r \frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial N_i}{\partial r} \quad i=1, M \quad (\text{A.32})$$

qui après transposition donne :

$$N_i \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial C}{\partial r} \right) = \frac{\partial}{\partial r} \left(r N_i \frac{\partial C}{\partial r} \right) - r \frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial N_i}{\partial r} \quad i=1, M \quad (\text{A.33})$$

En notant que les expressions (A.32) et (A.33) sont aussi applicables à la variable z , l'équation (A.30) devient :

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} D \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(r N_i \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r N_i \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right] dr dz + 2\pi \iint_{A^{(e)}} R N_i r dr dz = \quad i=1, M \quad (\text{A.34})$$

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} D \left(\frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial N_i}{\partial r} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) r dr dz$$

L'application du théorème de Gauss au premier terme de l'équation (A.34) donne :

$$2\pi \oint_{S^{(e)}} \left(D \frac{\partial C}{\partial r} n_r + D \frac{\partial C}{\partial z} n_z \right) r N_i dS + 2\pi \iint_{A^{(e)}} R N_i r dr dz = \quad i=1, M \quad (\text{A.35})$$

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} D \left(\frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial N_i}{\partial r} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) r dr dz$$

Ou $S^{(e)}$ représente la frontière de l'élément alors que n_r et n_z sont les composantes radiale et axiale respectivement du vecteur normal à la frontière.

L'application de la loi de Fick en coordonnées cylindriques donne les composantes radiale et axiale du flux au bord :

$$q_r = -D \frac{\partial C}{\partial r} \quad (\text{A.36a})$$

$$q_z = -D \frac{\partial C}{\partial z} \quad (\text{A.36b})$$

L'équation (A.35) est alors réécrite :

$$2\pi \iint_{A^{(e)}} D \left(\frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial N_i}{\partial r} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) r dr dz = 2\pi \iint_{A^{(e)}} R N_i r dr dz - 2\pi \oint_{S^{(e)}} q_s n_s r N_i dS \quad i=1,M \quad (\text{A.37})$$

Finalement, la simplification par le terme 2π résulte en :

$$\iint_{A^{(e)}} D \left(\frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial N_i}{\partial r} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) r dr dz = \iint_{A^{(e)}} R N_i r dr dz - \oint_{S^{(e)}} q_s n_s r N_i dS \quad i=1,M \quad (\text{A.38})$$

ou sous forme matricielle :

$$\iint_{A^{(e)}} D \left(\left[\frac{\partial N}{\partial r} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial r} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right] \right) r dr dz \{C^{(e)}\} = \iint_{A^{(e)}} R [N]^T r dr dz - \oint_{S^{(e)}} q_s n_s r [N]^T dS \quad (\text{A.39})$$

Ce qui représente un système de M équations sous la forme :

$$[k^{(e)}] \{C^{(e)}\} = \{f_R^{(e)}\} + \{f_q^{(e)}\} \quad (\text{A.40})$$

Où $[k^{(e)}]$ représente la matrice de « rigidité » exprimée par :

$$[k^{(e)}] = \iint_{A^{(e)}} D \left(\left[\frac{\partial N}{\partial r} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial r} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right] \right) r dr dz \quad (\text{A.41})$$

$\{C^{(e)}\}$ est le vecteur de concentrations aux nœuds

$$\{f_R^{(e)}\} = \iint_{A^{(e)}} R [N]^T r dr dz \quad (\text{A.42})$$

est la production nette d'espèces dans le domaine.

$$\{f_q^{(e)}\} = - \oint_{S^{(e)}} q_s n_s [N]^T r dS \quad (\text{A.43})$$

représente le flux d'espèces au bord.

A.3.2. Application au modèle tridimensionnel cartésien

A.3.2.1. Formulation éléments finis

Le modèle tridimensionnel cartésien est développé de la même manière que le modèle axisymétrique en considérant l'équation (A.2). La concentration en tout point d'un élément du domaine s'exprime en fonction de la concentration aux nœuds de cet élément selon :

$$C^{(e)} = \sum_{i=1}^M N_i(x, y, z) C_i^{(e)} \quad (\text{A.44})$$

L'application de la méthode de Galerkin à l'équation (A.2) donne :

$$\iiint_V \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} + R \right) N_i dV = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.45})$$

Soit :

$$\iiint_V \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} N_i + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} N_i + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} N_i + R N_i \right) dV = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.46})$$

Remarquons que :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} N_i = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) N_i = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C}{\partial x} N_i \right) - \frac{\partial C}{\partial x} \frac{\partial N_i}{\partial x} \quad (\text{A.47a})$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} N_i = \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial C}{\partial y} \right) N_i = \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial C}{\partial y} N_i \right) - \frac{\partial C}{\partial y} \frac{\partial N_i}{\partial y} \quad (\text{A.47b})$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial z^2} N_i = \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial C}{\partial z} \right) N_i = \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial C}{\partial z} N_i \right) - \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \quad (\text{A.47c})$$

Les équations résiduelles deviennent alors :

$$\begin{aligned} \iiint_V D \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C}{\partial x} N_i \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial C}{\partial y} N_i \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial C}{\partial z} N_i \right) \right] dV + \iiint_V R N_i dV = \\ \iiint_V D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \frac{\partial N_i}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial y} \frac{\partial N_i}{\partial y} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) dV \end{aligned} \quad i=1,M \quad (\text{A.48})$$

En appliquant le théorème de Gauss pour le premier terme de l'équation (A.48) on obtient :

$$\begin{aligned} \oint_A D \left(\frac{\partial C}{\partial x} n_x + \frac{\partial C}{\partial y} n_y + \frac{\partial C}{\partial z} n_z \right) N_i dA + \iiint_V R N_i dV = \\ \iiint_V D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \frac{\partial N_i}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial y} \frac{\partial N_i}{\partial y} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) dV \end{aligned} \quad i=1,M \quad (\text{A.49})$$

En utilisant la loi de Fick pour le premier terme de l'équation (A.49) on obtient :

$$\begin{aligned} \iiint_V D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \frac{\partial N_i}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial y} \frac{\partial N_i}{\partial y} + \frac{\partial C}{\partial z} \frac{\partial N_i}{\partial z} \right) dV = \\ \iiint_V R N_i dV - \oint_A (q_x n_x + q_y n_y + q_z n_z) N_i dA \end{aligned} \quad i=1,M \quad (\text{A.50})$$

En substituant la concentration par son expression dans l'équation (A.44) pour une représentation matricielle, l'équation (A.50) devient :

$$\begin{aligned} \iiint_V D \left(\left[\frac{\partial N}{\partial x} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial x} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial y} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial y} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right] \right) dV \{C\} = \\ \iiint_V R [N]^T dV - \oint_A (q_x n_x + q_y n_y + q_z n_z) [N]^T dA \end{aligned} \quad (\text{A.51})$$

Sous une forme plus compacte, ceci revient à :

$$[k^{(e)}] \{C^{(e)}\} = \{f_R^{(e)}\} + \{f_q^{(e)}\} \quad (\text{A.52})$$

Ou $[k^{(e)}]$ représente la matrice de « rigidité » exprimée par :

$$[k^{(e)}] = \iiint_V D \left(\left[\frac{\partial N}{\partial x} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial x} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial y} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial y} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right] \right) dx dy dz \quad (\text{A.53})$$

$\{C^{(e)}\}$ est le vecteur de concentrations aux nœuds

$$\{f_R^{(e)}\} = \iiint_V R [N]^T dV \quad (\text{A.54})$$

est la production nette d'espèces dans le domaine.

$$\{f_q^{(e)}\} = - \oint_A (q_x n_x + q_y n_y + q_z n_z) [N]^T dA \quad (\text{A.55})$$

représente le flux d'espèces au bord.

A.4. Problème de diffusion en régime transitoire

Les approches en régime permanent qui présentent de fortes non linéarités comme dans ce cas, peuvent être résolues par une approche transitoire qui prend avantage de la présence de la matrice de capacité qui tend à stabiliser la solution. Cette approche est plus connue sous le nom de “pseudo-transitoire”, ou “fausse-transitoire”. Le pas de temps utilisé par la discrétisation temporelle peut être choisi de manière à accélérer la convergence car toutes les étapes de résolution intermédiaires (dans le temps) ne présentent aucun intérêt physique. À la convergence, le terme d'accumulation disparaît et les équations stationnaires sont satisfaites (Mallison et Davis 1973).

L'équation générale de diffusion en régime transitoire s'écrit:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + D L(C) + R = 0 \quad (\text{A.56})$$

où l'opérateur $L(C)$ représente :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \text{ dans le modèle axisymétrique}$$

et

$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2}$ dans le modèle 3D cartésien

L'application de la méthode de Galerkin pour la résolution de l'équation (A.56) donne la forme résiduelle suivante :

$$\iiint_V \left(\frac{\partial C}{\partial t} + D L(C) + R \right) N_i dV = 0 \quad i=1, M \quad (\text{A.57})$$

ou bien :

$$\iiint_V \frac{\partial C}{\partial t} N_i dV + \iiint_V (D L(C) + R) N_i dV \quad i=1, M \quad (\text{A.58})$$

Le développement du second terme de l'intégrale (A.58) a été effectué dans l'analyse en régime permanent et ne sera pas repris dans cette section. L'intérêt sera donc porté sur le premier terme d'accumulation caractérisant le phénomène transitoire. En utilisant la relation (A.27) ou (A.44), le premier terme peut être réécrit :

$$\iiint_V [N]^T [N] dV \left\{ \frac{\partial C}{\partial t} \right\} = [K] \{\dot{C}\} \quad (\text{A.59})$$

où $\{\dot{C}\}$ représente la dérivée par rapport au temps de la concentration.

D'une manière générale nous avons donc pour le problème de diffusion dans le temps :

$$[K^{(e)}] \{\dot{C}^{(e)}\} + [k^{(e)}] \{C^{(e)}\} = \{f_R^{(e)}\} + \{f_q^{(e)}\} \quad (\text{A.60})$$

où la matrice $[K]$ souvent appelée la matrice de capacitance est définie pour le modèle axisymétrique par :

$$[K] = 2\pi \iiint_A [N]^T [N] r dr dz \quad (\text{A.61})$$

pour le modèle 3D cartésien

$$[K] = \iiint_V [N]^T [N] dx dy dz \quad (\text{A.62})$$

Une des manières les plus communes de résoudre l'équation (A.60) est d'avoir recours à la méthode des différences finies. Différents schémas existent alors, incluant :

A.4.1. Le schéma « backward »

Dans ce schéma, chacun des termes de l'équation (A.60) est évalué à la fin de chaque pas de temps. L'équation (A.60) est alors simplement réécrite :

$$[K^{(e)}]\{\dot{C}^{(e)}\}_n + [k^{(e)}]\{C^{(e)}\}_n = \{f_R^{(e)}\}_n + \{f_q^{(e)}\}_n \quad (A.63)$$

Notons que la matrice de capacitance $[K]$ et la matrice de rigidité $[k]$ sont indépendantes du temps.

Par ailleurs:

$$\{\dot{C}\}_n = \frac{\{C\}_n - \{C\}_{n-1}}{\Delta t_n} \quad (A.64)$$

La substitution de l'équation (A.64) dans l'équation (A.63) résulte en :

$$\left[\frac{1}{\Delta t_n} [K] + [k] \right] \{C\}_n = \{f_R\}_n + \{f_q\}_n + \frac{1}{\Delta t_n} [K] \{C\}_{n-1} \quad (A.65)$$

qui peut aussi s'écrire :

$$[K_{eff}] \{C\}_n = \{F_{eff}\} \quad (A.66)$$

avec,

$$[K_{eff}] = \frac{1}{\Delta t_n} [K] + [k] \quad (A.67)$$

$$\{F_{eff}\} = \{f_R\}_n + \{f_q\}_n + \frac{1}{\Delta t_n} [K] \{C\}_{n-1} \quad (A.68)$$

A noter que la matrice $[K_{eff}]$ est non-diagonale et la solution du système nécessite son inversion. C'est pour cette raison que le schéma « backward » est dit implicite. Il est aussi

considéré comme un schéma au comportement stable souvent utilisé pour les problèmes non-linéaires.

A.4.2. Le schéma centré

Dans ce cas les différents termes de l'équation (A.60) sont évalués au milieu de chaque pas de temps :

$$[K^{(e)}]\{\dot{C}^{(e)}\}_{n-1/2} + [k^{(e)}]\{C^{(e)}\}_{n-1/2} = \{f_R^{(e)}\}_{n-1/2} + \{f_q^{(e)}\}_{n-1/2} \quad (A.69)$$

Par ailleurs,

$$\{\dot{C}\}_{n-1/2} = \frac{\{C\}_n - \{C\}_{n-1}}{\Delta t_n} \quad (A.70)$$

La valeur de la variable $\{C\}_{n-1/2}$ est approximée comme étant la moyenne sur le pas de temps, c'est-à-dire :

$$\{C\}_{n-1/2} = \frac{\{C\}_{n-1} + \{C\}_n}{2} \quad (A.71)$$

En injectant les équations (A.71) et (A.70) dans l'équation (A.69) nous obtenons :

$$\left(\frac{1}{\Delta t_n} [K] + \frac{1}{2} [k] \right) \{C\}_n = \{f_R\}_{n-1/2} + \{f_q\}_{n-1/2} + \left(\frac{1}{\Delta t_n} [K] - \frac{1}{2} [k] \right) \{C\}_{n-1} \quad (A.72)$$

qui peut aussi s'écrire :

$$[K_{eff}] \{C\}_n = \{F_{eff}\} \quad (A.73)$$

avec,

$$[K_{eff}] = \frac{1}{\Delta t_n} [K] + \frac{1}{2} [k] \quad (A.74)$$

$$\{F_{eff}\} = \{f_R\}_{n-\frac{1}{2}} + \{f_q\}_{n-\frac{1}{2}} + \left(\frac{1}{\Delta t_n} [K] - \frac{1}{2} [k] \right) \{C\}_{n-1} \quad (A.75)$$

Dans ce cas aussi $[K_{eff}]$ n'est pas une matrice diagonale et la méthode est considérée implicite. Le schéma centré est aussi très populaire et présente une convergence plus rapide que le schéma « backward ». Malheureusement il peut montrer d'importantes oscillations qui peuvent persister pour les cas non-linéaires.

A.4.3. Le schéma « forward »

Dans ce schéma les différents termes sont évalués au début de chaque pas de temps, à savoir :

$$[K^{(e)}]\{\dot{C}^{(e)}\}_{n-1} + [k^{(e)}]\{C^{(e)}\}_{n-1} = \{f_R^{(e)}\}_{n-1} + \{f_q^{(e)}\}_{n-1} \quad (A.76)$$

La dérivée par rapport au temps est alors écrite :

$$\{\dot{C}\}_{n-1} = \frac{\{C\}_n - \{C\}_{n-1}}{\Delta t_n} \quad (A.77)$$

Auquel cas l'équation (A.60) se transforme en :

$$\frac{1}{\Delta t_n}[K]\{C\}_n = \{f_R\}_{n-1} + \{f_q\}_{n-1} + \left(\frac{1}{\Delta t_n}[K] - [k] \right) \{C\}_{n-1} \quad (A.78)$$

qui peut aussi s'écrire :

$$[K_{eff}]\{C\}_n = \{F_{eff}\} \quad (A.79)$$

avec,

$$[K_{eff}] = \frac{1}{\Delta t_n}[K] \quad (A.80)$$

$$\{F_{eff}\} = \{f_R\}_{n-1} + \{f_q\}_{n-1} + \left(\frac{1}{\Delta t_n}[K] - [k] \right) \{C\}_{n-1} \quad (A.81)$$

Dans ce cas la matrice effective ne dépend que de la matrice de capacitance. Cette dernière même si elle n'est pas diagonale peut être transformée en tant que telle auquel

cas le schéma devient explicite et très rapide car pouvant être résolu directement. Toutefois l'instabilité de ce schéma reste un inconvénient important.

Pour cette étude le schéma « backward » a été choisi pour sa stabilité (méthode implicite).

A.5. La formulation isoparamétrique

La plupart des problèmes rencontrés en ingénierie présentent des géométries complexes. Il est alors souvent nécessaire d'utiliser un nombre important d'éléments (triangles, quadrilatères, tétraèdres, hexaèdres,...) présentant des cotés rectilignes afin de représenter adéquatement la géométrie en question. Par contre le nombre total d'éléments peut être considérablement réduit si des éléments avec des cotés curvilinéaires sont utilisés surtout dans des problèmes tridimensionnels. Du moment que les fonctions de forme de l'élément parent sont connues dans le repère local, celles de l'élément curvilinéaire peuvent être déterminées d'une manière simple et directe. Toutefois, même si la création d'éléments curvilinéaires est possible, la méthodologie la plus utilisée en pratique fait quand même intervenir le «mapping» d'éléments réguliers.

Deux groupes de relations doivent alors être définis lors de l'utilisation de la méthode des éléments finis. Le premier détermine la forme de l'élément et le second l'ordre des fonctions d'interpolation de la variable à déterminer. Lorsque la géométrie et la variable sont approximées par les fonctions d'interpolation, nous sommes alors en présence d'une formulation isoparamétrique.

A.5.1. Le quadrilatère C^0 -linéaire isoparamétrique

La figure (A.3.a) montre l'élément parent dans le repère (ξ, η) alors que la figure (A.3.b) représente l'élément parent mappé en un élément réel dans le repère (x, y) .

L'élément parent pour le quadrilatère est choisi comme étant borné entre -1 et +1 afin de pouvoir appliquer les formules de quadrature de Gauss lors de l'estimation des intégrales.

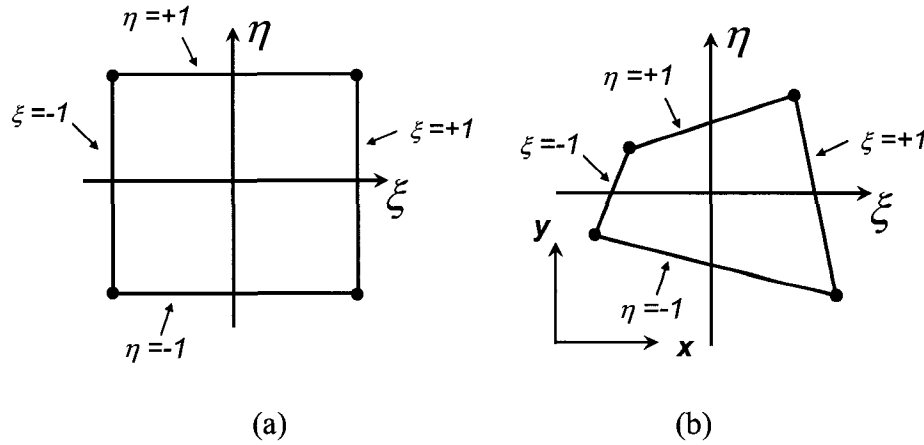


Figure A.3 : (a) élément parent pour le quadrilatère isoparamétrique (b) élément réel avec «mapping» de l'élément parent.

Les fonctions de forme pour cet élément s'écrivent :

$$N_1(\xi, \eta) = \frac{1}{4}(1 - \xi)(1 - \eta) \quad (\text{A.82a})$$

$$N_2(\xi, \eta) = \frac{1}{4}(1 + \xi)(1 - \eta) \quad (\text{A.82b})$$

$$N_3(\xi, \eta) = \frac{1}{4}(1 + \xi)(1 + \eta) \quad (\text{A.82c})$$

$$N_4(\xi, \eta) = \frac{1}{4}(1 - \xi)(1 + \eta) \quad (\text{A.82d})$$

Pour un «mapping» isoparamétrique les coordonnées s'écrivent :

$$x = \sum_{k=1}^4 x_k^{(e)} N_k(\xi, \eta) \quad (\text{A.83a})$$

$$y = \sum_{k=1}^4 y_k^{(e)} N_k(\xi, \eta) \quad (\text{A.83b})$$

A l'application de la méthode de Galerkin à l'équation de diffusion apparaissent les dérivées des fonctions d'interpolation par rapport aux coordonnées globales. Dans les éléments isoparamétriques, la géométrie de l'élément et les variations des fonctions d'interpolation sont toutes exprimées en fonction des coordonnées de l'élément parent. Il est donc nécessaire d'avoir les expressions de $\partial N_i / \partial x$ et $\partial N_i / \partial y$. Du moment que les fonctions de forme sont exprimées par rapport aux coordonnées (ξ, η) , nous pouvons écrire les relations suivantes suite aux règles de différentiation :

$$\frac{\partial N_i}{\partial x} = \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial \eta} \frac{\partial \eta}{\partial x} \quad (\text{A.84a})$$

$$\frac{\partial N_i}{\partial y} = \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial y} + \frac{\partial N_i}{\partial \eta} \frac{\partial \eta}{\partial y} \quad (\text{A.84b})$$

ou bien sous forme matricielle :

$$\begin{Bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \\ \frac{\partial N_i}{\partial \eta} \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial x} \\ \frac{\partial N_i}{\partial y} \end{Bmatrix} \quad (\text{A.85})$$

$$\text{La matrice } J = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} \end{bmatrix} \quad (\text{A.86})$$

est connue comme étant la matrice Jacobienne ou le Jacobien. Si cette matrice est inversible les dérivées partielles $\partial N_i / \partial x$ et $\partial N_i / \partial y$ peuvent alors être exprimées simplement par :

$$\begin{Bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial x} \\ \frac{\partial N_i}{\partial y} \end{Bmatrix} = J^{-1} \begin{Bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \\ \frac{\partial N_i}{\partial \eta} \end{Bmatrix} \quad (\text{A.87})$$

Pour calculer le jacobien de ce «mapping», les dérivées des fonctions de forme sont par conséquent nécessaires, celles-ci étant données par :

$$\frac{\partial N_1(\xi, \eta)}{\partial \xi} = -\frac{1}{4}(1 - \eta) \quad (\text{A.88a})$$

$$\frac{\partial N_1(\xi, \eta)}{\partial \eta} = -\frac{1}{4}(1 - \xi) \quad (\text{A.88b})$$

$$\frac{\partial N_2(\xi, \eta)}{\partial \xi} = +\frac{1}{4}(1 - \eta) \quad (\text{A.88c})$$

$$\frac{\partial N_2(\xi, \eta)}{\partial \eta} = -\frac{1}{4}(1 + \xi) \quad (\text{A.88d})$$

$$\frac{\partial N_3(\xi, \eta)}{\partial \xi} = +\frac{1}{4}(1 + \eta) \quad (\text{A.88e})$$

$$\frac{\partial N_3(\xi, \eta)}{\partial \eta} = +\frac{1}{4}(1 + \xi) \quad (\text{A.88f})$$

$$\frac{\partial N_4(\xi, \eta)}{\partial \xi} = -\frac{1}{4}(1 + \eta) \quad (\text{A.88g})$$

$$\frac{\partial N_4(\xi, \eta)}{\partial \eta} = +\frac{1}{4}(1 - \xi) \quad (\text{A.88h})$$

En utilisant les équations (A.83a) et (A.83b) les termes du Jacobien s'écrivent :

$$J_{11}^{(e)}(\xi, \eta) = \frac{\partial x}{\partial \xi} = \sum_{k=1}^4 x_k^{(e)} \frac{\partial N_k(\xi, \eta)}{\partial \xi} \quad (\text{A.89})$$

$$J_{11}^{(e)}(\xi, \eta) = \frac{1}{4} [(x_2^{(e)} - x_1^{(e)})(1 - \eta) + (x_3^{(e)} - x_4^{(e)})(1 + \eta)] \quad (\text{A.90a})$$

Et d'une manière similaire :

$$J_{12}^{(e)}(\xi, \eta) = \frac{1}{4} [(y_2^{(e)} - y_1^{(e)})(1 - \eta) + (y_3^{(e)} - y_4^{(e)})(1 + \eta)] \quad (\text{A.90b})$$

$$J_{21}^{(e)}(\xi, \eta) = \frac{1}{4} \left[(x_4^{(e)} - x_1^{(e)})(1 - \xi) + (x_3^{(e)} - x_2^{(e)})(1 + \xi) \right] \quad (\text{A.90c})$$

$$J_{22}^{(e)}(\xi, \eta) = \frac{1}{4} \left[(y_4^{(e)} - y_1^{(e)})(1 - \xi) + (y_3^{(e)} - y_2^{(e)})(1 + \xi) \right] \quad (\text{A.90d})$$

Le Jacobien représente le ratio d'une surface infinitésimale de l'élément parent à la surface infinitésimale de l'élément réel correspondant. Auquel il est établi :

$$dx dy = |J^{(e)}(\xi, \eta)| d\xi d\eta \quad (\text{A91})$$

A.5.2. L'élément hexaèdre isoparamétrique

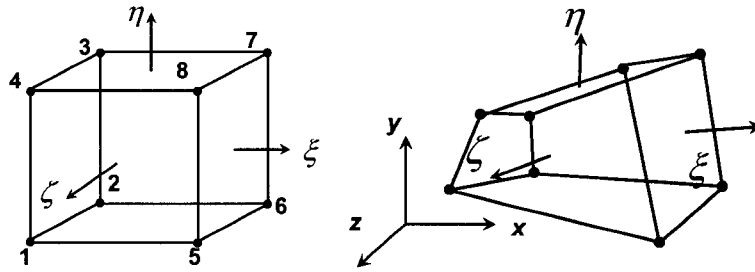


Figure A.4 : (a) élément parent pour l'hexaèdre isoparamétrique (b) élément réel avec le mapping de l'élément parent.

Pour cet élément les fonctions d'interpolation s'écrivent :

$$N_1(\xi, \eta, \zeta) = \frac{1}{8} (1 - \xi)(1 - \eta)(1 + \zeta) \quad (\text{A.92a})$$

$$N_2(\xi, \eta, \zeta) = \frac{1}{8} (1 + \xi)(1 - \eta)(1 + \zeta) \quad (\text{A.92b})$$

$$N_3(\xi, \eta, \zeta) = \frac{1}{8} (1 + \xi)(1 + \eta)(1 + \zeta) \quad (\text{A.92c})$$

$$N_4(\xi, \eta, \zeta) = \frac{1}{8} (1 - \xi)(1 + \eta)(1 + \zeta) \quad (\text{A.92d})$$

$$N_5(\xi, \eta, \varsigma) = \frac{1}{8} (1 - \xi)(1 - \eta)(1 - \varsigma) \quad (\text{A.92e})$$

$$N_6(\xi, \eta, \varsigma) = \frac{1}{8} (1 + \xi)(1 - \eta)(1 - \varsigma) \quad (\text{A.92f})$$

$$N_7(\xi, \eta, \varsigma) = \frac{1}{8} (1 + \xi)(1 + \eta)(1 - \varsigma) \quad (\text{A.92g})$$

$$N_8(\xi, \eta, \varsigma) = \frac{1}{8} (1 - \xi)(1 + \eta)(1 - \varsigma) \quad (\text{A.92h})$$

D'une manière analogue au développement effectué pour l'élément quadrilatère le mapping isoparamétrique des coordonnées globales s'écrit :

$$x = \sum_{k=1}^8 x_k^{(e)} N_k(\xi, \eta, \varsigma) \quad (\text{A.93a})$$

$$y = \sum_{k=1}^8 y_k^{(e)} N_k(\xi, \eta, \varsigma) \quad (\text{A.93b})$$

$$z = \sum_{k=1}^8 z_k^{(e)} N_k(\xi, \eta, \varsigma) \quad (\text{A.93c})$$

Et la transformation des dérivées des fonctions de forme de l'élément parent vers l'élément réel s'écrit :

$$\begin{Bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \\ \frac{\partial N_i}{\partial \eta} \\ \frac{\partial N_i}{\partial \varsigma} \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} & \frac{\partial z}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} & \frac{\partial z}{\partial \eta} \\ \frac{\partial x}{\partial \varsigma} & \frac{\partial y}{\partial \varsigma} & \frac{\partial z}{\partial \varsigma} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial x} \\ \frac{\partial N_i}{\partial y} \\ \frac{\partial N_i}{\partial z} \end{Bmatrix} \quad (\text{A.94})$$

où

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} & \frac{\partial z}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} & \frac{\partial z}{\partial \eta} \\ \frac{\partial x}{\partial \zeta} & \frac{\partial y}{\partial \zeta} & \frac{\partial z}{\partial \zeta} \end{bmatrix} \quad (\text{A.95})$$

représente le Jacobien de l'élément, reliant les surfaces infinitésimales selon :

$$dx dy dz = |J^{(e)}(\xi, \eta)| d\xi d\eta d\zeta \quad (\text{A.96})$$

A.6. Intégration numérique

La résolution des équations matricielles préalablement établies pour les 2 modèles axisymétrique et tridimensionnel cartésien nécessite l'estimation d'intégrales. Ce qui est généralement effectué par la méthode de quadrature de Gauss dont le principe est décrit ci-dessous pour une dimension.

Étant donné l'intégrale de la fonction $h(x)$ de la forme :

$$I = \int_{x_1}^{x_2} h(x) dx \quad (\text{A.97})$$

via le changement de variable $\xi = ax + b$, l'équation(A.98) est facilement convertie en :

$$I = \int_{-1}^{+1} f(\xi) d\xi \quad (\text{A.98})$$

avec

$$d\xi = a dx \quad (\text{A.99})$$

Les coefficients a et b sont déterminés de telle manière que les limites d'intégration soient -1 et +1. La procédure d'intégration de Gauss approxime alors l'intégrale par :

$$I = \sum_{i=1}^n W_i f(\xi_i) \quad (\text{A.100})$$

où W_i représentent les facteurs de pondération et r_i sont les points de Gauss. Les poids et les points de Gauss sont choisis de telle manière à minimiser l'erreur de l'intégrale.

A.6.1. Modèle axisymétrique

Dans le cas du modèle axisymétrique, les intégrales à estimer sont les suivantes :

$$[k^{(e)}] = \iint_{A^{(e)}} D \left(\left[\frac{\partial N}{\partial r} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial r} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right] \right) r \, dr \, dz \quad (\text{A.101})$$

$$\{f_R^{(e)}\} = \iint_{A^{(e)}} R [N]^T r \, dr \, dz \quad (\text{A.102})$$

Ces expressions se transforment dans la formulation isoparamétrique en :

$$[k^{(e)}] = \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} D ([J]^{-1} [B]^T [B] [J]^{-1}) r |J^{(e)}| \, d\xi \, d\eta \quad (\text{A.103})$$

Avec :

$$[B]^T = \begin{bmatrix} \frac{\partial N_1}{\partial \xi} & \frac{\partial N_2}{\partial \xi} & \frac{\partial N_3}{\partial \xi} & \frac{\partial N_4}{\partial \xi} \\ \frac{\partial N_1}{\partial \eta} & \frac{\partial N_2}{\partial \eta} & \frac{\partial N_3}{\partial \eta} & \frac{\partial N_4}{\partial \eta} \end{bmatrix} \quad (\text{A.104})$$

et

$$[J] = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} \end{bmatrix} \quad (\text{A.105})$$

Et le terme source se réécrit :

$$\{f_R^{(e)}\} = \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} R [N]^T r |J^{(e)}| \, d\xi \, d\eta \quad (\text{A.106})$$

L'intégration de la matrice de rigidité s'écrit :

$$[k^{(e)}] = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n W_k W_l \left(D [J]^{-1} [B]^T [B] [J]^{-1} \right) r |J^{(e)}| \quad (\text{A.107})$$

et le terme source :

$$\{f_R^{(e)}\} = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n W_k W_l \left(R [N]^T r |J^{(e)}| \right) \quad (\text{A.108})$$

Où les matrices $[J]$, $[B]$ et $[N]$ sont évaluées aux points de Gauss illustrés sur la figure (A.5) et tous les poids $W_i = 1$.

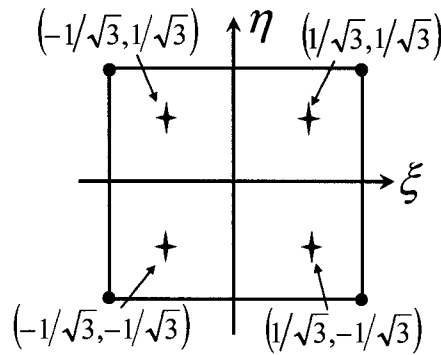


Figure A.5 : Point d'intégration sur l'élément quadrilatère

A.6.2. Modèle tridimensionnel cartésien

Les intégrales à résoudre pour le modèle 3D cartésien sont :

$$[k^{(e)}] = \iiint_V D \left(\left[\frac{\partial N}{\partial x} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial x} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial y} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial y} \right] + \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right]^T \left[\frac{\partial N}{\partial z} \right] \right) dx dy dz \quad (\text{A.109})$$

où

$$\{f_R^{(e)}\} = \iiint_V R [N]^T dx dy dz \quad (\text{A.110})$$

est la production nette d'espèces dans le domaine.

Ces expressions se transforment dans la formulation isoparamétrique en :

$$[k^{(e)}] = \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} D([J]^{-1} [B]^T [B] [J]^{-1}) |J^{(e)}| d\xi d\eta d\zeta \quad (\text{A.111})$$

$$[B]^T = \begin{bmatrix} \frac{\partial N_1}{\partial \xi} & \frac{\partial N_2}{\partial \xi} & \frac{\partial N_3}{\partial \xi} & \frac{\partial N_4}{\partial \xi} & \frac{\partial N_5}{\partial \xi} & \frac{\partial N_6}{\partial \xi} & \frac{\partial N_7}{\partial \xi} & \frac{\partial N_8}{\partial \xi} \\ \frac{\partial N_1}{\partial \eta} & \frac{\partial N_2}{\partial \eta} & \frac{\partial N_3}{\partial \eta} & \frac{\partial N_4}{\partial \eta} & \frac{\partial N_5}{\partial \eta} & \frac{\partial N_6}{\partial \eta} & \frac{\partial N_7}{\partial \eta} & \frac{\partial N_8}{\partial \eta} \\ \frac{\partial N_1}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_2}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_3}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_4}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_5}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_6}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_7}{\partial \zeta} & \frac{\partial N_8}{\partial \zeta} \end{bmatrix} \quad (\text{A.112})$$

$$[J] = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial \xi} & \frac{\partial y}{\partial \xi} & \frac{\partial z}{\partial \xi} \\ \frac{\partial x}{\partial \eta} & \frac{\partial y}{\partial \eta} & \frac{\partial z}{\partial \eta} \\ \frac{\partial x}{\partial \zeta} & \frac{\partial y}{\partial \zeta} & \frac{\partial z}{\partial \zeta} \end{bmatrix} \quad (\text{A.113})$$

Et le terme source :

$$\{f_R^{(e)}\} = \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} R[N]^T |J^{(e)}| d\xi d\eta d\zeta \quad (\text{A.114})$$

L'intégration de la matrice de rigidité s'écrit :

$$[k^{(e)}] = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n W_j W_k W_l \left(D([J]^{-1} [B]^T [B] [J]^{-1}) |J^{(e)}| \right) \quad (\text{A.115})$$

et le terme source :

$$\{f_R^{(e)}\} = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n W_j W_k W_l \left(R[N]^T |J^{(e)}| \right) \quad (\text{A.116})$$

où similairement au cas axisymétrique, les matrices $[J]$, $[B]$ et $[N]$ sont évaluées aux points de Gauss dont les coordonnées dans l'élément parent sont données par $(\xi, \eta, \zeta) = (\pm 1/\sqrt{3}, \pm 1/\sqrt{3}, \pm 1/\sqrt{3})$ et les poids d'intégration sont égaux à l'unité ($W_i = 1$)

Il est important de noter qu'aucun intérêt n'a été porté sur l'intégrale des flux aux bords, car les seules conditions limites imposées dans les modèles sont soit des conditions Dirichlet soit des conditions de flux nul.

A.7. Modèle cinétique

Le modèle proposé prédit les concentrations d'oxygène, d'acide lactique et de glucose où les taux de métabolisme (production pour l'acide lactique, consommation pour l'oxygène et le glucose) sont fortement couplés par des cinétiques non linéaires faisant intervenir le pH du milieu.

Les relations qui décrivent le taux de consommation/production en fonction de la concentration des solutés ainsi que les relations de couplages sont basées sur des mesures expérimentales effectuées sur le noyau bovin au laboratoire de recherche du Dr. Urban de l'université d'Oxford (Bibby et al. 2005). Les relations mesurées (Bibby et al. 2005) qui lient le pH à la concentration d'acide lactique dans la région du noyau sont également étendues à la région de l'anneau et des plaques cartilagineuses. Les mesures expérimentales (Bibby et al. 2005) fournissent également les équations de couplage non linéaires qui relient :

le taux de consommation de l'oxygène au pH et à la concentration d'oxygène

le taux de production de l'acide lactique au pH et à la concentration d'oxygène.

Les cellules du noyau bovin sont phénotypiquement similaires à celles du noyau humain (Horner et al. 2002; Bibby et Urban 2004) ; ces taux métaboliques peuvent donc être extrapolés des animaux aux êtres humains.

Pour la région du noyau, la consommation d'oxygène R_{Oxy} (nmol/million cells-hr) en fonction de la concentration d'oxygène et du pH est donnée par:

$$R_{Oxy} = 7.28[O_2](pH - 4.95)/(1.46 + [O_2] + 4.03(pH - 4.95)) \quad (A.117)$$

où $[O_2]$ représente la concentration d'oxygène en kPa.

Pour la même région, la production de l'acide lactique R_{Lac} (nmol/million cells-hr) en fonction du pH et de la concentration d'oxygène est donnée par:

$$R_{Lac} = \exp(-2.47 + 0.93 pH + 0.16[O_2] - 0.0058[O_2]^2) \quad (A.118)$$

où $[O_2]$ représente la concentration d'oxygène en kPa. Les taux de consommation/production sont tous les deux exprimés en (nmol/million cells-hr) ce qui devrait être converti en (unités de concentration/hr). Pour l'acide lactique, ceci est obtenu en multipliant l'équation (A.118) par la densité cellulaire du noyau (i.e., 4×10^{-3} million cells/mm³) pour obtenir des (nmol/mm³-hr). Pour l'oxygène, en utilisant la densité cellulaire du noyau (i.e., 4×10^{-3} million cells/mm³), le taux de consommation est d'abord converti en (nmol/mm³-hr) puis subséquemment en (kPa/hr) en utilisant la solubilité de l'oxygène dans l'eau (i.e., $s = 1.0268 \mu\text{mol/kPa} \cdot 100 \text{ ml}$) et la fraction d'eau dans le noyau de 80% (voir Tableau A.1).

Les équations (A.117) et (A.118) mesurées dans le noyau, sont étendues aux autres régions, en les multipliant par le rapport de leurs densités cellulaires par rapport à celle du noyau (Holm et al. 1981); ainsi ce rapport prendra la valeur de 1.5 pour l'anneau interne, de 3 pour l'anneau externe et de 3.75 pour les plaques cartilagineuses (voir Tableau A.1 pour les valeurs des densités cellulaires).

Comme dans les tissus cartilagineux tel que le disque, la production d'énergie est virtuellement entièrement par glycolyse tel qu'une molécule de glucose se décompose en deux molécules d'acide lactique (Holm et al. 1981; Lee et Urban 1997), par conséquent et comme conclusion expérimentale, le rapport entre la production de lactique et la

consommation de glucose est égale à 2 dans tout le disque (Bibby et al. 2005). Le couplage pour le glucose agit donc seulement dans une direction.

A.8. Propriétés des matériaux et des solutés

Les données utilisées dans cette étude sont prises de la littérature, certaines d'entre elles, ont été mesurées expérimentalement tandis que d'autres ont été déduites grâce à des relations empiriques. Les dimensions du disque proviennent d'études précédentes (Shirazi-Adl 1989; Roberts 2002) ainsi que les densités cellulaires (Maroudas et al. 1975; Ayad et Weiss 1986).

Les concentrations aux sources (conditions aux limites C_I sur les plaques cartilagineuses au dessus du noyau et de l'anneau interne, et C_2 , a la périphérie de l'anneau externe) sont déduites à partir des concentrations des solutés dans le sang C_0 , en utilisant les rapports calculés par (Urban et Maroudas 1979), $C_I = 0.8 C_0$ pour l'oxygène et l'acide lactique, $C_I = 0.71 C_0$ pour le glucose, $C_2 = 0.9 C_0$ pour les trois solutés, où: $C_{0_Oxygen} = \sim 6.4$ kPa, $C_{0_Glucose} = \sim 5.6$ nmol/mm³, $C_{0_Lactate} = \sim 1.0$ nmol/mm³ (Maroudas et al. 1975; Holm et al. 1981). Les fractions volumiques de l'eau dans les tissus (ε) ont été prises de la littérature (Holm et al. 1981; Roberts et al. 1989). Les coefficients de diffusion des solutés (D) ont été mesurés pour certains solutés et déduits pour d'autres à partir de la relation empirique :

$$D_{tissu} / D_{aqueux} = 0.63 \varepsilon^2 \quad (A.119)$$

$$D_{noyau} / D_{anneau} = (\varepsilon_{noyau} / \varepsilon_{anneau})^2 \quad (A.120)$$

introduites par Jill Urban en 1977.

La diffusivité aqueuse pour l'acide lactique et le glucose sont respectivement, 5 nmol/mm³ et 3.36 nmol/mm³ (Farrell et Babb 1973). La table (A.1) résume toutes ces données ainsi que leur source.

	ϵ (%)	Densité cellulaire (10 ³ cells/mm ³)	Oxygène		Acide lactique		Glucose	
			D(mm ² /hr)	C _i (kPa)	D(mm ² /hr)	C _i (nmol/mm ³)	D(mm ² /hr)	C _i (nmol/mm ³)
Plaques cartilagineuses	60 ■	15 ▲	2.81 □	5.1	1.13 □	0.8	0.76 □	4.0
Noyau	80 ◇	4.0 ▲	5.0 ◇		2.02 □		1.36 □	
Anneau interne	73 •	6.0 ▲	4.16 •		1.68 □		1.13 □	
Anneau externe	66 •	12.0 ▲	3.4 •	5.8	1.37 □	0.9	0.92 ▲	5.0

Tableau A.1 : Propriétés du disque dans le modèle (D diffusivité, C_i conditions aux limites, i=1 pour les plaques au dessus du noyau et l'anneau interne, i=2 pour la périphérie de l'anneau externe, ϵ est la fraction volumique du fluide)

□ Basé sur $D_{\text{tissu/Daqueux}} = 0.63 \epsilon^2$ (Urban 1977), ▲ (Maroudas et al. 1975) ; • Basé sur $D_{\text{noyau/Danneau}} = (\epsilon_{\text{noyau}} / \epsilon_{\text{anneau}})^2$ (Urban 1977), ■ (Roberts et al. 1989). ◇ (Holm et al. 1981)

A.9. Implémentation du code et imposition des conditions aux limites

Un programme en FORTRAN 90 a été écrit pour résoudre les équations différentielles qui régissent la diffusion de l'oxygène, du glucose et du lactate dans le disque. Ces équations différentielles sont non-linéaires puisque leurs termes source

(production pour lactate, consommation pour oxygène et glucose) varient non-linéairement avec la concentration du soluté. De surcroît, les taux métaboliques de l'oxygène et de lactate sont couplés par une relation également non-linéaire. Après avoir construit les maillages avec des logiciels commerciaux ABAQUS pour le modèle axisymétrique et GAMBIT pour le modèle tridimensionnel cartésien, le programme se sert des coordonnées des nœuds, pour constituer les modèles. Pour résoudre les équations différentielles qui régissent le transport des solutés, un calcul itératif est exécuté où à chaque itération, la concentration d'oxygène et de lactate sont calculées, en considérant le couplage qui les relie jusqu'à convergence. Les concentrations de glucose sont ensuite calculées en résolvant l'équation différentielle de la diffusion du glucose avec terme source constant. Ce dernier est déduit directement des concentrations finales de lactate. Pour mieux comprendre le processus de convergence de ce programme, un organigramme a été élaboré à cet effet (voir Figure A.6).

Différentes méthodologies existent pour l'imposition des conditions Dirichlet là où les concentrations sont connues à la frontière du disque intervertébral (Rao 2004). Le choix dépend généralement de l'implémentation numérique et reste donc à l'appréciation du programmeur. Étant donné la forme matricielle générale $[K]\{C\}=\{f\}$ la technique adoptée dans le présent travail se résume dans les étapes suivantes :

Pour forcer une concentration C_j par la valeur C_j^* , le vecteur $\{f\}$ est modifié en :

$$f_i = f_i - K_{ij} C_j^* \quad i = 1, M \quad (\text{A.121})$$

La ligne et la colonne de la matrice $[K]$ correspondant à C_j sont annulées à l'exception de la position K_{jj} qui est fixée à 1 :

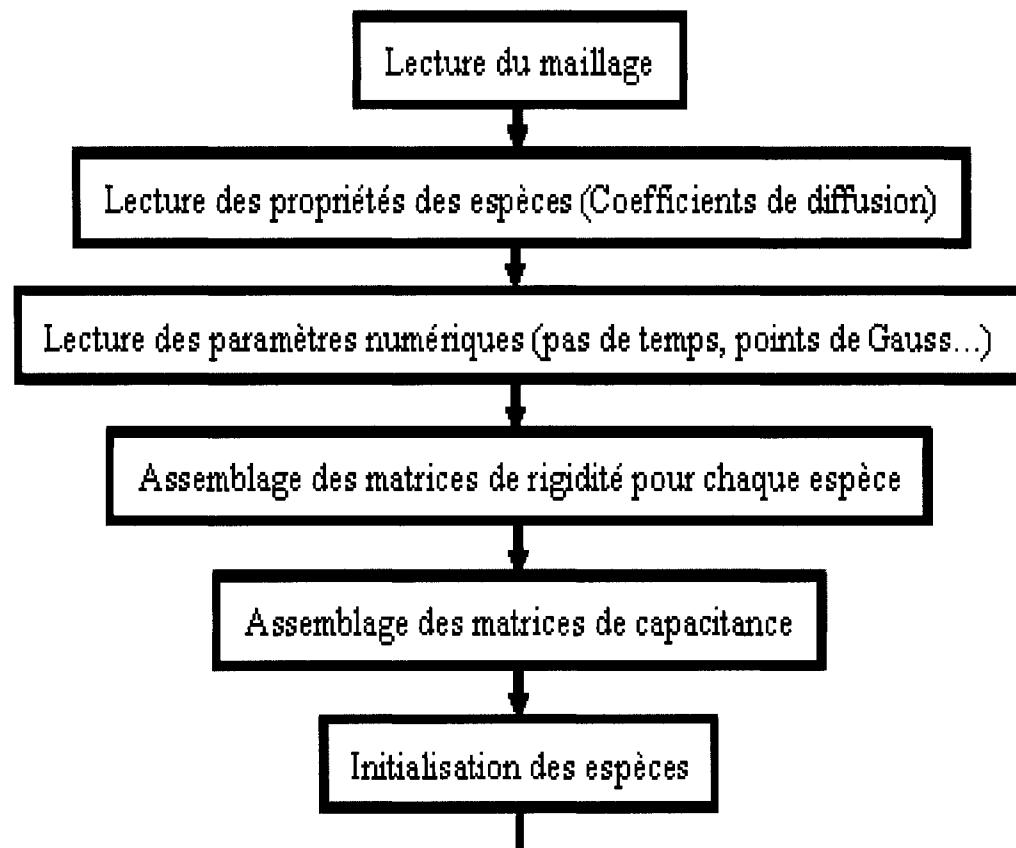
$$K_{ij} = K_{ji} = 0 \text{ pour } i = 1, M \text{ et } i \neq j \quad (\text{A.122})$$

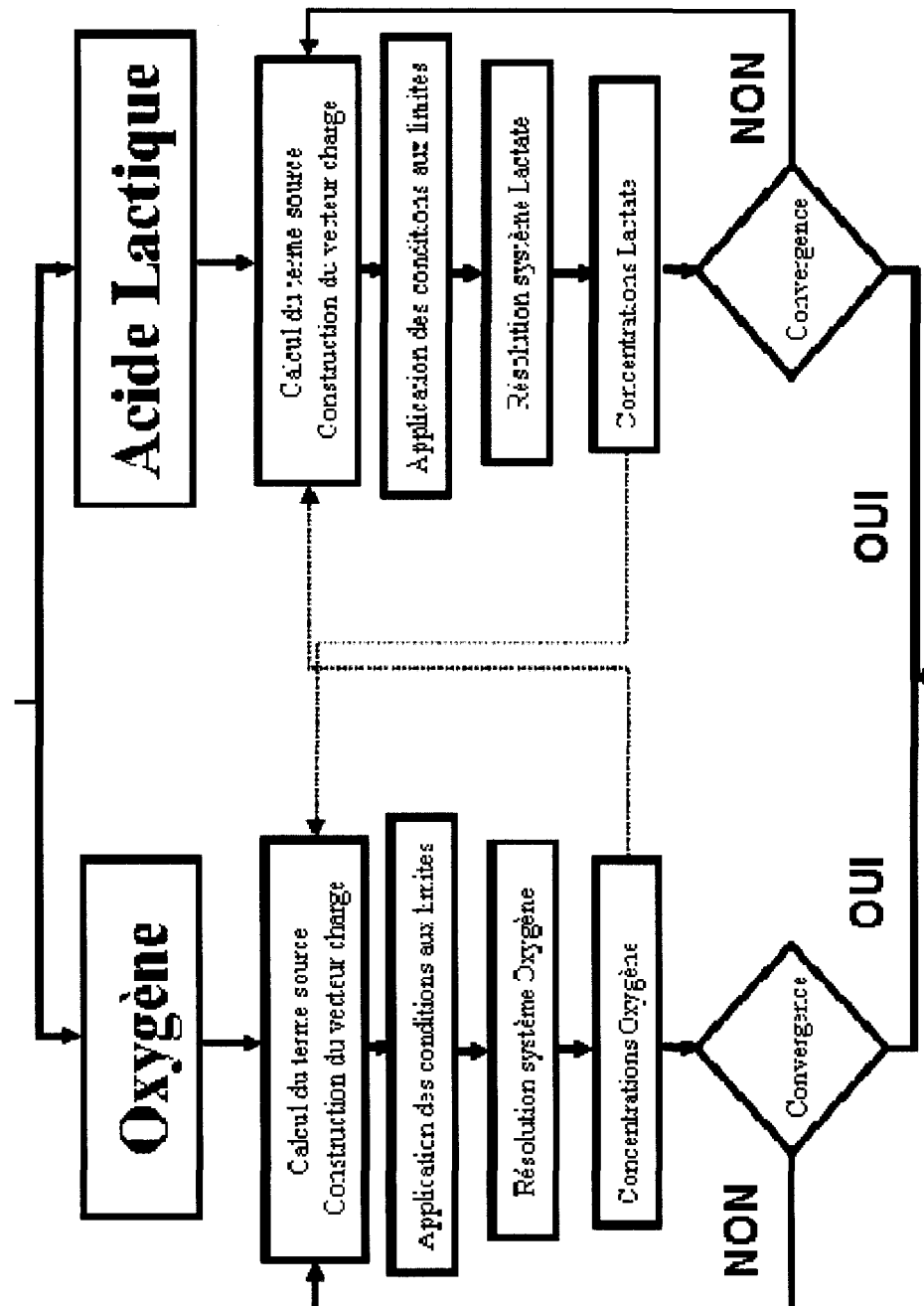
$$K_{ij} = 1 \text{ pour } i = j \quad (\text{A.123})$$

La valeur imposée est enfin insérée à la position j dans le vecteur $\{f\}$:

$$f_j = C_j^* \quad (\text{A.124})$$

Ces étapes sont répétées pour chaque nœud où la concentration est imposée. Il est à noter que la procédure d'imposition des conditions Dirichlet n'altère pas la propriété de symétrie de la matrice $[K]$.





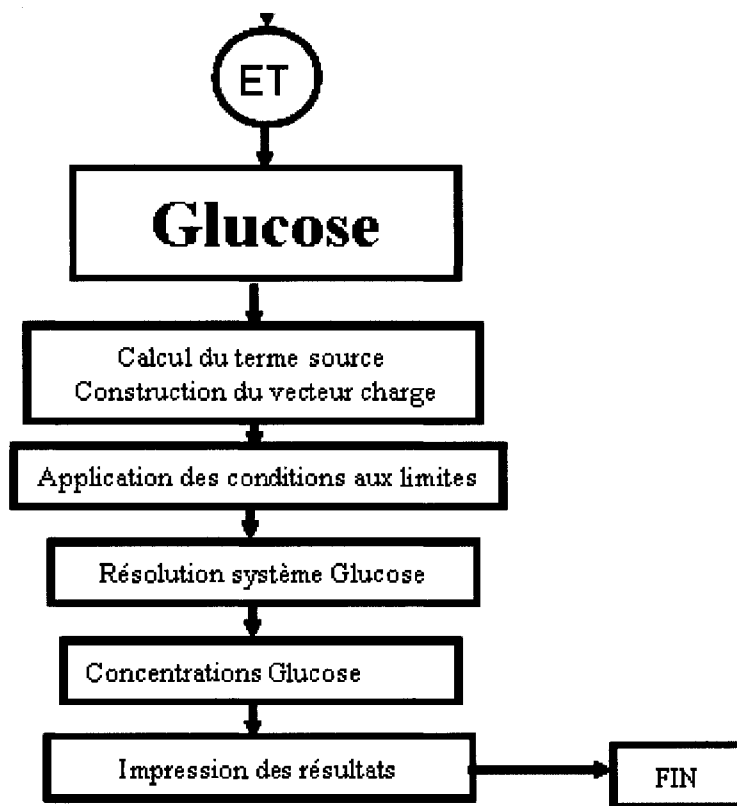


Figure A.6 : Organigramme de résolution des équations de diffusion avec couplage

A.10. Changement de posture du disque intervertébral

A.10.1. Présentation du problème

Lorsque l'être humain est en mouvement, le disque intervertébral, soumis à des charges, subit différentes déformations. Il est important d'analyser l'effet de ces déformations sur le transport des solutés et donc la nutrition du disque. Pour se faire, un code a été développé pour modéliser la rotation du disque de $\pm 2^\circ$ et $\pm 4^\circ$ autour d'un axe horizontal normal au plan mi-sagittal situé à environ 4mm postérieur au centre du disque (Shirazi-Adl et al. 1986a; Shirazi-Adl et al. 1986b) (voir figure A.7). Les déplacements sont donc imposés et la forme résultante est prédite.

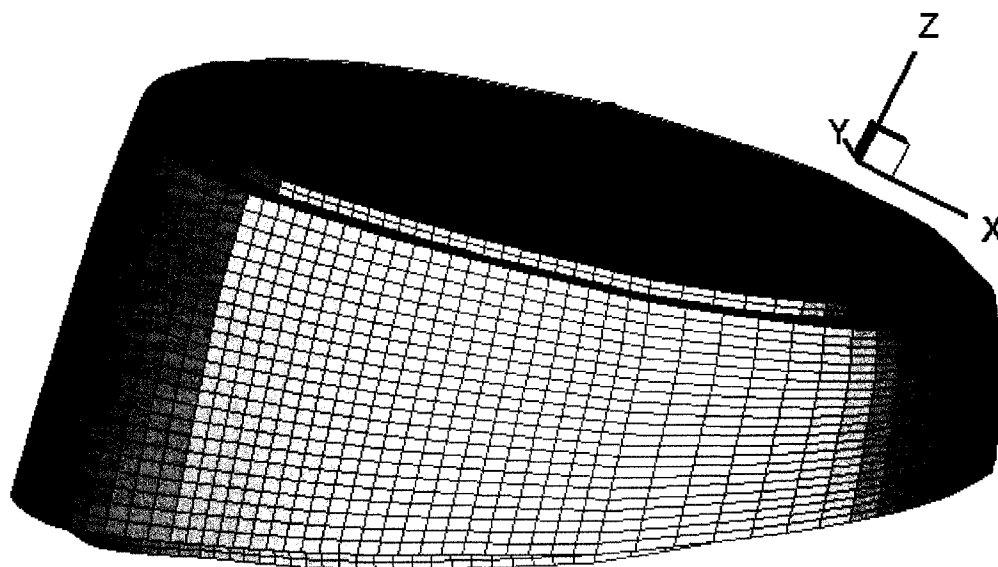


Figure A.7 : Maillage du disque intervertébral L5-S1 montrant l'axe de rotation situé à environ 4mm postérieur au centre du disque

Une formulation en élément finis avec la méthode de Galerkin a été implémentée. Les équations de base sont brièvement données dans cette section. Pour plus de détails, le lecteur est invité à consulter (Zienkiewicz et Morice 1971), référence sur laquelle l'approche est basée.

A.10.1.1. Le déplacement

Pour un élément fini donné, le vecteur déplacement $\{u\}$ en tout point de l'élément s'écrit en fonction des déplacements $\{a^{(e)}\}$ aux nœuds et des fonctions de forme comme suit :

$$\{u\} = [N]^T \{a^{(e)}\} \quad (\text{A.125})$$

A.10.1.2. La déformation

Connaissant les déplacements en chaque nœud, la déformation d'un élément peut être déterminée par :

$$\{\varepsilon\} = [B]\{u\} \quad (\text{A.126})$$

où pour chaque nœud de l'élément la matrice $[B]$ est définie par :

$$[B]_i = \begin{bmatrix} \frac{\partial N_i}{\partial x} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial N_i}{\partial y} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial N_i}{\partial z} \\ \frac{\partial N_i}{\partial y} & \frac{\partial N_i}{\partial x} & 0 \\ 0 & \frac{\partial N_i}{\partial z} & \frac{\partial N_i}{\partial y} \\ \frac{\partial N_i}{\partial z} & 0 & \frac{\partial N_i}{\partial x} \end{bmatrix} \quad (\text{A.127})$$

A.10.1.3. La contrainte

En absence de déformation initiale et de contraintes résiduelles, la contrainte est reliée à la déformation par la relation :

$$\{\sigma\} = [D]\{\varepsilon\} \quad (\text{A.128})$$

où $[D]$ représente la matrice d'élasticité, qui dans le cas d'un matériau isotrope est donnée par :

$$[D] = \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)} \begin{bmatrix} 1-\nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ & 1-\nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ & & 1-\nu & 0 & 0 & 0 \\ & & & (1-2\nu)/2 & 0 & 0 \\ & \text{Symétrie} & & & (1-2\nu)/2 & 0 \\ & & & & & (1-2\nu)/2 \end{bmatrix} \quad (\text{A.129})$$

où E représente le module de Young et ν le coefficient de Poisson.

A.10.2. Formulation éléments finis

Le système d'équations à résoudre pour la prédiction des déplacements peut s'écrire sous la forme :

$$[K]\{a\} = \{f\} \quad (\text{A.130})$$

où $[K]$ représente la matrice de raideur dont chaque sous-matrice est exprimée par :

$$K_{ij}^{(e)} = \iiint_{V^{(e)}} [B]_i^T [D] [B]_j dV^{(e)} \quad (\text{A.131})$$

$V^{(e)}$ étant le volume de l'élément.

En absence de charges, comme dans notre cas, le vecteur f n'aura de termes non nuls que ceux émanant de l'imposition des conditions Dirichlet (déplacement imposé).