

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**LES DISTRIBUTIONS DE POTENTIEL ÉLECTRIQUE
DANS LE CARTILAGE ARTICULAIRE**

**ÉRIC QUENNEVILLE
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL**

**THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
DÉCEMBRE 2006**

© Éric Quenneville, 2006.



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-24547-7

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-24547-7

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.


Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

LES DISTRIBUTIONS DE POTENTIEL ÉLECTRIQUE
DANS LE CARTILAGE ARTICULAIRE

présentée par : QUENNEVILLE Éric

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

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

M. SAVARD Pierre, Ph.D., président

M. BUSCHMANN Michael, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. GUENAT Olivier, Ph.D., membre

M. QUINN Thomas, Ph.D., membre

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Michael Buschmann, de m'avoir intégré dans son équipe de recherche dynamique. Merci pour tes conseils et pour ta rigueur scientifique, mais surtout pour la confiance que tu m'as toujours accordée. Je remercie particulièrement mes coéquipiers de longue date dans le développement de l'Arthro-BST™, Martin Garon et Anne Légaré. Vous avez été des alliés précieux dans la réalisation de cette thèse.

Un grand merci aux membres du jury, à mes correcteurs (Geneviève et Anne) et à toutes les personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à cette thèse : Mathieu Ouellet, Frédéric Chiasson, Antoine Larouche, Jean-Sébastien Binette, Michel Meunier, le personnel de BioSyntech, sans oublier le personnel et les étudiants de la Chaire de recherche en génie tissulaire du cartilage articulaire.

RÉSUMÉ

L'objectif général de ce projet de doctorat était de contribuer au développement d'un dispositif médical permettant l'évaluation des propriétés fonctionnelles du cartilage articulaire durant une arthroscopie. Le diagnostic de cet appareil est basé sur l'analyse des potentiels électriques générés lors d'une légère indentation manuelle du cartilage. Cet outil sera bientôt commercialisé sous le nom Arthro-BST™. Ses principales composantes sont : un ordinateur supportant un logiciel d'acquisition et d'analyse, un boîtier d'isolation électrique, un manche et des embouts stériles jetables. Le premier objectif était de participer à toutes les étapes de conception de ce dispositif médical et, en particulier, de concevoir ses embouts stériles jetables. La première hypothèse avancée était qu'il est possible de fabriquer une matrice de microélectrodes sur la surface non plane de l'indentateur de l'embout. Les techniques usuelles de microélectronique ne sont généralement pas compatibles avec ces surfaces. Un procédé de microfabrication original permettant de créer une matrice de 37 microélectrodes de platine de 100 µm de diamètre sur un indentateur semi-sphérique de 4,65 mm de rayon et de 250 µm de hauteur a donc été développé. La répartition des microélectrodes et le rayon de l'indentateur ont été optimisés de façon à permettre la mesure de l'évolution temporelle de la distribution de potentiel électrique, de l'angle de contact et de l'amplitude de compression. Il a aussi été vérifié qu'il est possible de donner une forme à cet embout, lui permettant d'atteindre les principales régions d'intérêt dans l'articulation durant l'arthroscopie. Les matériaux et la méthode d'assemblage ont été choisis afin que ces embouts puissent être stérilisés par irradiation gamma à 25 kGy. Une autre hypothèse était que ces embouts pourraient être produits à faibles coûts, de façon à ce que le chirurgien puisse les jeter après utilisation. La première version des embouts permettait de vérifier les premières hypothèses, mais les coûts de fabrication impliqués étaient trop élevés. Une seconde version de l'embout satisfaisant tous les critères de design a été produite à moindre coût.

Le second objectif était de vérifier l'effet des conditions expérimentales sur la distribution de potentiel électrique mesurée. La première hypothèse était que la vitesse de compression pourrait influencer la réponse électromécanique du cartilage en indentation sphérique. À l'aide d'un testeur mécanique, le cartilage a été indenté à des vitesses de compression dans la plage de 10 à 10000 $\mu\text{m/s}$ et la charge mécanique et la distribution de potentiel électrique ont été mesurées. La charge mécanique et le potentiel électrique maximums augmentent avec la vitesse jusqu'à 500 $\mu\text{m/s}$ et saturent à des vitesses supérieures. Le comportement presque identique de la charge mécanique et du potentiel avec la vitesse supporte la description poroélastique du cartilage articulaire sur toute la plage des vitesses étudiées. Au-dessus de 500 $\mu\text{m/s}$, le cartilage devient purement élastique. La seconde hypothèse était que la concentration saline du bain pourrait influencer la réponse électromécanique du cartilage en indentation sphérique. La réduction de la concentration entraîne une légère augmentation de la charge mécanique, mais conduit à une importante augmentation du potentiel électrique à cause de la diminution de l'écrantage électrique des charges fixes par les ions mobiles. Ces expériences ont mis en évidence certaines caractéristiques de la distribution de potentiel électrique à la surface de l'indentateur. En plus de la distribution de potentiel négatif attendue sur la portion de l'indentateur en contact avec le cartilage, une distribution de potentiel électrique positif s'étalant dans le bain jusqu'à au moins 1 mm de la surface a été mesurée. Cette distribution de potentiel positif n'était pas annoncée dans la littérature. Le rapport du potentiel positif maximum sur le potentiel négatif maximum est de l'ordre de 5 % à concentration saline physiologique, mais peut atteindre plus de 50 % dans des solutions hypotoniques.

Le troisième objectif était de développer un modèle électromécanique simple permettant la description des distributions de potentiel électrique mesurées avec l'instrument. Pour ce faire, les conclusions d'un modèle de la convection forcée à vitesse constante à travers des membranes chargées ont été généralisées. Ce modèle permet

l'approximation locale du champ électrique macroscopique à partir de la vitesse du fluide interstitiel et de la densité de charges fixes locales. En découplant les portions mécaniques et électriques du problème, en négligeant la contribution de la réorganisation ionique et la présence d'une densité de courant électrique totale, l'approximation du champ électrique macroscopique a été validée en compression confinée avant d'être appliquée en indentation sphérique. Sans utiliser de paramètre d'ajustement, le modèle a prédit correctement des mesures de la différence de potentiel électrique en fonction de la fréquence et de la concentration en compression confinée provenant de la littérature. Un tel accord dans la description théorique de ces résultats n'avait pas été rapporté auparavant. Par la suite, l'approximation macroscopique des variables électriques a été introduite dans une simulation mécanique de l'indentation sphérique. Ceci a permis le calcul de la distribution de potentiel électrique partout dans le cartilage et dans le bain. Le modèle permet la description des caractéristiques principales des distributions de potentiel mesurées à la surface de l'indentateur. Il permet de reproduire la distribution de potentiel négatif variant linéairement avec l'amplitude dans la région de l'indentateur en contact avec le cartilage, ainsi que la distribution de potentiel positif s'étalant dans le bain. De plus, il permet de reproduire le comportement de la distribution de potentiel en fonction de la concentration saline du bain.

Les résultats obtenus montrent que le modèle développé est applicable dans le contexte clinique de l'Arthro-BST™. Ce modèle facilitera l'analyse de la distribution de potentiel électrique à la surface de l'indentateur afin d'en extraire les paramètres intrinsèques de couplage électromécanique décrivant les propriétés fonctionnelles du cartilage articulaire.

ABSTRACT

The main goal of this project was to contribute to the development of a medical device used in conjunction with standard arthroscopic procedures for the functional evaluation of articular cartilage. The diagnostic provided by the device is based on the analysis of the electrical potentials induced during a light manual indentation of the cartilage surface. This device will soon be commercialized under the trade name Arthro-BSTTM. Its main components are: a computer with acquisition and analysis software, an electrical isolation box, a handle and sterile disposable tips. The first objective was to participate in all development steps of this medical device and in particular to design the sterile disposable tips. The first hypothesis was that it is possible to manufacture an array of microelectrodes on the non-planar surface at the extremity of the indenter. Conventional microelectronic techniques are generally not compatible with non-planar surfaces such that a novel microfabrication process was developed to produce an array of 37 platinum microelectrodes with a diameter of 100 μm on a spherical tip with a curvature radius of 4.65 mm and a height of 250 μm . Microelectrode positioning and radius of curvature were optimized in order to allow measurement of the temporal evolution of electric potential distribution, contact angle and compression amplitude. The shape of the tip was optimized in order to facilitate the access of its spherical indenter to the principal regions of interest in the articulation in the context of a standard arthroscopy. Materials and the methods of assembly were selected in such a way that the tips can be sterilized by a 25 kGy gamma irradiation dose. Another assumption was that these tips can be manufactured at low cost in order that surgeons can dispose of them after a single use. The first version of the tips validated the first hypothesis, but their manufacturing costs were too high. A second version of the tip meeting all design criteria was then produced at lower cost.

The second objective was to evaluate the effect of experimental conditions on the measured electric potential distribution. The first hypothesis was that the speed of compression can influence the electromechanical response of the cartilage to spherical indentation. Using a mechanical tester, cartilage samples were indented at compression speeds in the range of 10 to 10000 $\mu\text{m/s}$ and the resulting load and distribution of electric potential were measured. The maximum values of the load and electric potential increased with speed up to 500 $\mu\text{m/s}$ and then leveled off at higher speeds. Load and electric potential revealed similar dependence on speed, supporting poroelastic mechanisms at play in articular cartilage over the entire range of studied speeds. Above 500 $\mu\text{m/s}$, the cartilage behaved in a purely elastic manner. The second hypothesis was that the salt concentration of the bath can influence the electromechanical response of the cartilage to spherical indentation. Reduction in salt concentration induced a slight increase in the load, but led to more significant increases in electric potential due to reduced electrostatic shielding of fixed charges by fewer mobile ions. These experiments also highlighted certain characteristics of the electric potential distribution at the surface of the indenter. In addition to the expected negative electric potentials due to the presence of fixed negative charge in the cartilage matrix, these measurements also detected positive electric potentials extending at least 1mm from the cartilage surface into the external saline bath. The existence of this positive potential has not been mentioned or hypothesized in the literature and our measurements are the first to detect it. The ratio of the maximum positive potential to the maximum negative potential was about 5% in physiological saline concentration, while it reached more than 50% in hypotonic solutions.

The third objective was to develop a simple electromechanical model for the description of the electric potential distributions measured with the instrument. With this goal in mind, the predictions of a forced convection model through hydrated charged membranes were analysed in a generalized fashion. The resulting model also allows the approximation of the local macroscopic electric field once the local interstitial fluid

velocity and fixed charge density are known. This uncoupling of the mechanical and electric components of the problem, along with the neglect of the contribution of the ion redistribution and assuming zero total electrical current density, allowed the approximation of the macroscopic electric field to be validated in confined compression before being applied to spherical indentation. Without any fitted parameters, the model correctly predicted measurements (from the literature) of the electric potential difference as a function of frequency and saline concentration in confined compression. Such agreement of experimental measurements with the predictions of a model had not been previously reported. At this point, the macroscopic approximation of the electric variables was used in a mechanical simulation of the spherical indentation to allow the calculation of the expected electric potential distribution everywhere in the cartilage and the bath. The model was able to predict the principal characteristics of the electric potential distributions we measured at the surface of the indenter. In particular, it reproduced the linear behaviour of the negative potential with the amplitude to the point of contact within the area of the indenter in contact with the cartilage, as well as the positive potential distribution that spreads out into the bath. Moreover, the model was able to predict the dependence of the electric potential distribution on salt concentration of the bath.

The results obtained show that the developed model is applicable in the clinical context of the Arthro-BST™. This model will facilitate the analysis of the electric potential distribution to extract intrinsic and geometrical parameters governing the electromechanical behaviour reflecting the functional properties of the articular cartilage.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ.....	v
ABSTRACT	viii
TABLE DES MATIÈRES	xi
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
LISTE DES FIGURES	xvi
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xxxii
 INTRODUCTION.....	 1
 CHAPITRE I : CARTILAGE ARTICULAIRE ET ARTHRO-BST™.....	 6
1.1 Introduction.....	6
1.2 Description sommaire du cartilage articulaire humain.....	6
1.3 L'Arthro-BST™	11
1.3.1 Description du dispositif médical	12
1.3.2 Description technique	13
1.3.3 Procédure d'évaluation du cartilage en arthroscopie.....	26
1.3.4 Cartographie d'un défaut focal	28
1.4 Conclusion	29
 CHAPITRE II : FABRICATION DES MICROELECTRODES	 30
2.1 Présentation de l'article	30
2.2 Fabrication and characterization of non-planar microelectrode array circuits for use in arthroscopic diagnosis of cartilage diseases	31
2.2.1 Abstract	31
2.2.2 Introduction.....	32

2.2.3	Material and Methods	34
2.2.4	Results.....	44
2.2.5	Discussion	48
2.2.6	Conclusion	54
2.2.7	Acknowledgments.....	55

CHAPITRE III : MESURE DE LA DISTRIBUTION DE POTENTIEL AVEC LA SONDE ARTHROSCOPIQUE

		56
3.1	Introduction.....	56
3.2	Effet de la vitesse et de la concentration saline du bain sur la charge mécanique et le potentiel électrique durant l'indentation sphérique du cartilage articulaire.	57
3.2.1	Échantillons de cartilage articulaire.....	57
3.2.2	Testeur mécanique	60
3.2.3	Description expérimentale	61
3.2.4	Résultats.....	64
3.2.5	Discussion et conclusion.....	67
3.3	Caractéristiques des distributions de potentiel électrique.....	70
3.3.1	Distribution de potentiels électriques positifs dans le bain.....	70
3.3.2	Aplatissement de la distribution de potentiel au point de contact	77
3.4	Revue des mesures de la distribution de potentiel électrique	79
3.5	Revue des modèles mécaniques et électromécaniques.....	81
3.6	Conclusion	85

CHAPITRE IV : MODÉLISATION DU TRANSPORT PAR CONVECTION D'UNE SOLUTION ÉLECTROLYTE À TRAVERS UNE MEMBRANE CHARGÉE.....	86
4.1 Présentation de l'article	86
4.2 A transport model of electrolyte convection through a charged membrane predicts generation of net charge at membrane/electrolyte interfaces.....	87
4.2.1 Abstract	87
4.2.2 Introduction.....	88
4.2.3 Theory	91
4.2.4 Results and Discussion	98
4.2.5 Conclusions.....	126
4.2.6 Acknowledgments.....	126
CHAPITRE V : GÉNÉRALISATION DU MODÈLE.....	127
5.1 Introduction.....	127
5.2 Simulations de distributions de la densité de charges fixes.....	128
5.3 Approximations des variables électriques	143
5.4 Approximations multidimensionnelles à vitesse variable	163
5.5 Microstructure et vitesse effective de perturbation des doubles couches.....	167
5.6 Conclusion	169
CHAPITRE VI : VALIDATION DU MODÈLE	170
6.1 Introduction.....	170
6.2 Validation du modèle en compression confinée.....	171
6.2.1 Modélisation mécanique.....	171
6.2.2 Modélisation électrique	173
6.2.3 Vérification de la simulation numérique	175
6.2.4 Confrontation du modèle avec la littérature	182
6.3 Application du modèle à l'indentation sphérique.....	191

6.3.1	Modélisation mécanique.....	191
6.3.2	Modélisation électrique	195
6.3.3	Confrontation du modèle à des mesures expérimentales.....	200
6.3.3	Utilité du modèle dans le contexte de l'Arthro-BST™	205
6.4	Conclusion	207
CONCLUSION.....		208
RÉFÉRENCES.....		213
 ANNEXE 1 : EFFET D'UNE DIFFÉRENCE DES COEFFICIENTS DE		
DIFFUSION EN PERMÉATION.....		235
A1.1	Introduction.....	235
A1.2	Effet d'une différence des coefficients de diffusion dans la simulation.....	235
A1.3	Conclusion	238
 ANNEXE 2 : CODE DE PROGRAMMATION MATLAB POUR LA		
CONVECTION À VITESSE CONSTANTE À TRAVERS		
UNE MEMBRANE CHARGÉE		239
A2.1	Introduction.....	239
A2.2	Code MATLAB	239
 ANNEXE 3 : CODE DE PROGRAMMATION MATLAB POUR		
L'APPLICATION DU MODÈLE EN COMPRESSION		
CONFINÉE.....		247
A3.1	Introduction.....	247
A3.2	Code MATLAB	247

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1	Average values and standard deviations ($n = 100$) for the electrical characteristics of the microelectrodes at 100 Hz.	46
Table 4.1	Numerical values for $\overline{\Phi}_D$, $\overline{\Phi}_I$, $\bar{x}_j^M$ and $\bar{x}_j^B$ with $\bar{\rho}_{FCD}=2\times 10^{-4}$, 2, 10 and 100.	103
Table 4.2	Expression of different parameters in terms of $\bar{\rho}_{FCD}$	119
Tableau 5.1	Certaines variables issues des simulations et approximations décrites aux figures 5.1 à 5.24.	161
Tableau 6.1	Solutions de [3.21] pour certaines variables mécaniques avec leur normalisation.	173
Tableau A1.1	Comparaison de la charge d'espace nette totale normalisée en amont de la membrane, $\bar{\sigma}_1(g)$, pour des simulations à coefficients de diffusion égaux et réels.	237

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	A) Représentation schématique des zones du cartilage (figure modifiée de [1.24]). B) Illustration partielle d'un agrégat d'aggrécans (figure traduite de [1.19]).	10
Figure 1.2	Présentation des différentes composantes de l'Arthro-BST™, A) illustration schématique et B) photographie du système.	14
Figure 1.3	Première version de l'embout stérile jetable d'une longueur de 15 cm et constituée d'une matrice de microélectrodes reposant sur une surface semi-sphérique, d'un circuit flexible d'interconnexion et d'un support rigide d'acier inoxydable.	16
Figure 1.4	Représentation tridimensionnelle de l'embout stérile jetable assemblé avec la gaine thermoformable biocompatible et le bouchon d'étanchéité.	18
Figure 1.5	Indentateur de l'embout stérile jetable montrant la matrice de 37 microélectrodes distribuée sur une surface semi-sphérique, l'électrode de réduction du bruit et une partie de l'électrode de référence principale. La croix est positionnée au centre de la matrice.	18
Figure 1.6	L'embout jetable, son enveloppe de maintien de stérilité et son étiquette d'identification.	19
Figure 1.7	Représentation tridimensionnelle du manche de l'Arthro-BST™ avec un embout stérile jetable et le câble.	20
Figure 1.8	Composantes électroniques principales à l'intérieur du manche : un connecteur utilisant des contacts à ressorts, une carte analogique et une carte digitale.	20

Figure 1.9	Installation de l'embout stérile jetable et de la longue enveloppe stérile qui recouvre le manche et le câble de façon à maintenir la stérilité et l'étanchéité de l'ensemble.....	21
Figure 1.10	Illustration du boîtier d'isolation électrique et de son étiquetage.....	22
Figure 1.11	Évolution temporelle du potentiel électrique mesuré par chacune des 37 microélectrodes lors d'une indentation manuelle typique du cartilage articulaire.	23
Figure 1.12	Détermination de l'orientation de l'indentateur par rapport à la surface du cartilage et de la vitesse moyenne de compression en utilisant les décalages entre les temps de contact de chaque microélectrode avec la surface du cartilage.....	24
Figure 1.13	Distribution du potentiel électrique à la surface de l'indentateur en fonction de l'amplitude relative des microélectrodes et calcul de l'intégrale des potentiels électriques à une amplitude de 150 μm . Le schéma inséré illustre la correspondance entre la position approximative de certaines microélectrodes et le potentiel mesuré.	25
Figure 1.14	Interface logicielle de l'Arthro-BST™ permettant de lier les paramètres quantitatifs mesurés aux positions testées dans l'articulation du patient et de sauvegarder les résultats.....	26
Figure 1.15	A) Le système Arthro-BST™ assemblé. B) Introduction de l'embout stérile jetable dans l'articulation durant une procédure d'arthroscopie. C) Positionnement de l'indentateur à quelques millimètres de la région du cartilage à évaluer (vue arthroscopique). D) Géométrie d'indentation lors de l'évaluation du cartilage.....	28
Figure 1.16	Cartographie <i>in vitro</i> du paramètre quantitatif à la surface d'un échantillon de cartilage bovin présentant un défaut focal en son centre.....	29

Figure 2.1 Fabrication process for the microelectrode array circuits. A) The semi-spherical caps were embossed in a stainless steel substrate using a deformation press. B) A layer of polyimide was spin-coated over the substrate. C) A lift-off resist (LOR) and a positive resist were applied onto the polyimide layer and exposed to UV through a metallic layer mask. D) The positive resist was developed, and E) the LOR layer chemically etched. The metallic layer (20 nm Ti followed by 180 nm Pt) was sputtered over the wafer, and G) the unwanted metal was removed by lift-off. H) An encapsulation layer of a photodefinable polyimide was spin-coated and exposed to UV through the encapsulation layer mask. I) The encapsulation layer was developed and cured to expose 100 μm diameter measurement points (37 per spherical cap in a hexagonally pattern + one reference electrode 1 cm away from the center of the cap) and the $0.8 \times 0.8 \text{ mm}^2$ square pads for connection to the data acquisition system. The wafer containing multiple microelectrode circuits was then diced. The back of the spherical cap was filled with glue and the circuit was glued over a stainless steel support..... 35

Figure 2.2 Schematics of the setups used for the electrical characterization of the microelectrode arrays. A) The capacitance between each microelectrode of the array and either the central microelectrode or the metallic substrate was measured using a LCR meter at 100 Hz. B) The impedance of the microelectrodes to the passage of a 100 nA sinusoidal current was evaluated using an in-house computer-driven current source and voltmeter in the frequency range 0.1 to 2500 Hz. For the current to flow, the array was immersed along with a 1 cm^2 Ag/AgCl reference electrode in a 0.15M PBS bath. The equations used in the impedance analysis

are also shown. C) The crosstalk level between electrodes was evaluated in the PBS bath by applying a 500 mV sinusoidal voltage between the Ag/AgCl reference electrode and the central microelectrode of the array and then by measuring the induced voltage signals between the reference electrode and each of the other microelectrodes. The simplified equivalent electrical circuit used to analyze the frequency behavior of the crosstalk is also shown [2.21] 39

Figure 2.3 Electromechanical testing apparatus for in vitro indentation of articular cartilage attached to bone. A) The cartilage sample was fixed to the bottom of the testing chamber using screws. The test chamber was filled with buffered saline solution and B) mounted on 2 linear and 2 angular actuators used to orient the cartilage surface perpendicularly to the compression axis of C) the vertical linear actuator. D) The microelectrode array circuit was glued onto a stainless steel shaft such that E) the microelectrode array on the spherical cap faces the cartilage surface. The streaming potentials measured by the array were acquired by F) a high impedance acquisition system composed of a conditioning card and G) an electronic conditioning module. H) The amplified signals were then transferred to a computer with custom software for data acquisition and analysis..... 42

Figure 2.4 A) Completed microelectrode array circuits ($n = 32$) on one wafer prior to dicing. B) Schematic of the metallic layer of one completed microelectrode array. C) Schematic of the 37 microelectrodes over the semi-spherical cap at one end of the circuit. 44

Figure 2.5 A) Representative behavior of microelectrode impedance versus frequency. Impedance above 10 Hz was fit to $|Z_{ex}| = K/(2\pi f)^m$ to

obtain $m = 0.73$ and $K = 26.4 \text{ M}\Omega$. B) Representative behavior of the crosstalk amplitude versus frequency measured on an adjacent electrode when a 500 mV sinusoidal signal was applied to the central microelectrode of the array. The black stars represent the calculated crosstalk values based on the simplified equivalent circuit model, i.e. $V_x/V_y \cong 2 \cdot \pi \cdot f \cdot |Z_{ex}(f)| \cdot C_{ex/ey}$, with the impedance of A) and the average value of Table 2.1 for $C_{ex/ey}$ 45

Figure 2.6 A) Representative streaming potentials measured during indentation of articular cartilage attached to bone with the microelectrode array on the semi-spherical cap. A 300 μm compression at 100 $\mu\text{m/s}$ was applied followed by a 2 second wait phase (plateau) and then a release at -1000 $\mu\text{m/s}$. Four representative streaming potential signals (corresponding to the numbered electrodes in B) show the initial time of contact (arrows), followed by increasing negative potentials up until the peak where compression stopped. Partial relaxation occurred during the plateau followed by a quick return to ground at release. B) The hexagonal electrode pattern is shown in gray scale where lighter tones indicate higher absolute potentials at the time corresponding to a 250 μm compression of the central electrode (vertical dotted line in A)..... 47

Figure 2.7 A standard lift-off process compared to a LOR lift-off process for the lithography of the metallic layer. A) In a standard lift-off process, diffraction on the photomask (spaced by a 250 μm gap) will cause a significant thickness variation in the resist walls, so that the sputtered metallic thin film will form a continuous layer over the whole wafer and the unwanted metal will be difficult to remove. B) The use of a second underlying resist that can be chemically etched solves the problem of the resist wall profile.

	The underlying resist is self-aligned with the top photoresist layer. The etching time is optimized to completely remove the resist where the metallic layer is needed and to create an undercut that will facilitate the lift-off of the unwanted metal.	50
Figure 3.1	Photo de la chambre de test sur laquelle est installé un échantillon de cartilage articulaire.....	59
Figure 3.2	Représentation schématique du testeur mécanique sur lequel est monté l'Arthro-BST™ de façon à contrôler précisément le profil de compression appliqué sur l'échantillon de cartilage installé dans la chambre de test.	61
Figure 3.3	Séquence de compression utilisée pour tester les échantillons dans chacune des concentrations ioniques du bain.	63
Figure 3.4	A) Charge mécanique et B) valeur absolue du potentiel électrique maximums mesurées à 300 μm en fonction de la vitesse de compression pour trois échantillons de cartilage testés à 150 mM NaCl.	65
Figure 3.5	A) Charge mécanique et B) valeur absolue du potentiel électrique maximums mesurées à 300 μm en fonction de la vitesse de compression un échantillon de 1,76 mm d'épaisseur testé dans des solutions salines de concentrations 10, 50, 150 et 500 mM NaCl.....	65
Figure 3.6	Distributions du potentiel électrique à la surface de l'indentateur dans la région en contact avec le cartilage pour des vitesses de 10, 20, 100, 200, 1000 et 2000 $\mu\text{m/s}$ à une amplitude de 150 μm (échantillon de 1,19 mm à 150 mM NaCl).	66
Figure 3.7	Dégradation moyenne de l'échantillon en fonction du temps. Les barres d'erreur montrent uniquement une moitié de la déviation standard.	67

Figure 3.8	Mesures manuelles de la distribution de potentiel électrique à une amplitude de 150 μm et une vitesse de $225 \pm 15 \mu\text{m/s}$ sur un échantillon de cartilage bovin de 0,83 mm d'épaisseur équilibré dans des bains de 1, 10, 50, 100, 150 et 500 mM de NaCl. Le point de contact est situé à l'amplitude nulle et le triple point est situé à 150 μm	72
Figure 3.9	A) Valeur absolue du potentiel électrique négatif au point de contact et potentiel électrique positif au point triple et B) valeur absolue du rapport du potentiel électrique au point triple sur le potentiel au point de contact en fonction de la concentration de sel.	73
Figure 3.10	Distributions de potentiel électrique mesurées à 300 μm lors d'indentations cylindriques à 200 $\mu\text{m/s}$ dans des bains de concentration 10 et 150 mM NaCl.....	75
Figure 3.11	Influence de la concentration saline du bain et de la vitesse de compression sur le potentiel positive au point triple et sur le potentiel négatif au point de contact.....	75
Figure 3.12	Distribution de potentiel électrique mesurée le long du rayon d'un disque de cartilage articulaire à une amplitude de 300 μm (25 $\mu\text{m/s}$) à 0,01 et 0,15 M NaCl.	77
Figure 3.13	Distributions de potentiel électrique en fonction de l'amplitude de compression mesurées manuellement à une vitesse de 200 $\mu\text{m/s}$ et à 150 mM sur un échantillon de cartilage humain.....	78
Figure 4.1	Schematic of the one-dimensional membrane configuration considered in this manuscript. A semi-infinite planar membrane with a thickness of $h = 30/\kappa$ (κ is the Debye length) and a constant fixed charge density, ρ_{FCD} , separates two aqueous	

solutions of mono-monovalent electrolytes with a fixed concentration, c_0 . The boundary of the baths, a and b, are located at $1500/\kappa$ from each of the membrane/electrolyte interfaces. The x-axis is normal to the membrane surface with the origin located at the right boundary of the membrane. Under nonequilibrium conditions, we assume that the electrolyte flows through the membrane from the left side (inflow) to the right side (outflow) at a constant velocity, U 91

Figure 4.2 Numerical solutions for the normalized equilibrium potential within 6 Debye lengths from the membrane/electrolyte interface at $\bar{x} = 0$ for normalized fixed charge densities $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. The normalized Donnan potential, $\bar{\Phi}_D = \text{ArcSinh}(\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD})$, is used to scale the normalized electrical potential to simplify comparison of curves. The analytical solution to the linearized Poisson-Boltzmann equation valid at very low $\bar{\rho}_{FCD}$ matches the numerical solution identically (expressions with arrows pointing to $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$ line). Analysis of the normalized potential provides decay lengths in the membrane, $\bar{x}_0^M$ (●), and in the bath, $\bar{x}_0^B$ (★), (see Table 4.1) that are also shown. Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, $\Phi_0 = (\bar{\Phi}_0/\bar{\Phi}_D) \cdot \bar{\Phi}_D \cdot (V_T)$, and $\Phi_D = \bar{\Phi}_D \cdot (V_T)$ 102

Figure 4.3 Numerical solutions for normalized ion distributions close to the membrane/electrolyte interface (within several Debye lengths of $\bar{x} = 0$) for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. Normalized coion concentrations are lower than 1, whereas the counterion concentrations are higher than 1. Dimensional quantities can be

found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, and $c_0^i = \bar{c}_0^i \cdot (c_0)$ 103

Figure 4.4 Numerical solutions for the normalized total space charge density (including mobile and fixed charge) close to the membrane/electrolyte interface (within several Debye lengths of $\bar{x} = 0$) for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. The maximum normalized space charge density, $\bar{\rho}_0^{\max}$ (obtained almost at the interface) was used to scale the normalized space charge density profile for each $\bar{\rho}_{FCD}$ to facilitate comparison of curves. Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, and $\rho_0 = (\bar{\rho}_0 / \bar{\rho}_0^{\max}) \cdot \bar{\rho}_0^{\max} \cdot (Fc_0)$ 105

Figure 4.5 Numerical solutions for the normalized first order perturbations ($\bar{c}_1^i$, $\bar{\rho}_1$, $\bar{\Phi}_1$, and $-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1$) induced by forced convection through a membrane with normalized fixed charge density $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$. For clarity, results are presented out to 30 Debye lengths from the membrane into the bath at the inflow and outflow, although these perturbations actually continue to decrease linearly in the regions farther away than 30 Debye lengths to meet the null boundary conditions imposed both sides of the simulation mesh, i.e. at $1500/\kappa$ from each of the membrane/electrolyte interfaces. A) Normalized first order mobile ion concentrations, $\bar{c}_1^i$ (concentration gradients ($\bar{\nabla}\bar{c}_1^i$) in the bulk of the membrane are also shown). B) Normalized first order charge density, $\bar{\rho}_1 = \sum_i z^i \bar{c}_1^i$ (surface charge density at the interfaces ($\bar{\sigma}_1$) are also shown). C) Normalized first order electric potential, $\bar{\Phi}_1$, and field, $-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1$ (potential drop ($\Delta\bar{\Phi}_1$) is also shown at the outflow).

Note that these solutions for first order perturbations must be scaled by the first power of the perturbation parameter β before being directly compared to the equilibrium solutions according to Eqs. (4.14)-(4.15). Dimensional quantities can therefore be found as follows:

$$\begin{aligned} x &= \bar{x} \cdot (1/\kappa), & \rho_{FCD} &= \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0), \\ \beta c_1^i &= \bar{c}_1^i \cdot (c_0 U / \kappa D^i), & \beta \rho_1 &= \bar{\rho}_1 \cdot (Fc_0 U / \kappa D^i), \\ \beta \sigma_1 &= \bar{\sigma}_1 \cdot (Fc_0 U / \kappa^2 D^i), & \beta \Phi_1 &= \bar{\Phi}_1 \cdot (V_T U / \kappa D^i) \quad \text{and} \\ -\beta \nabla \Phi_1 &= -\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 \cdot (V_T U / D^i). \end{aligned} \quad 112$$

Figure 4.6 Identical to Fig. 4.5 except for a membrane with normalized fixed charge density $\bar{\rho}_{FCD} = 2$ 114

Figure 4.7 Identical to Fig. 4.5 except for a membrane with normalized fixed charge density $\bar{\rho}_{FCD} = 10$ 115

Figure 4.8 Numerical solutions for the normalized first order perturbation electric field, $-\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1$, and first order interfacial charge density at the inflow side of a membrane, $\bar{\sigma}_1(-\bar{h})$, induced by forced convection as a function of $\bar{\rho}_{FCD}$. Note that $-\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 = \frac{1}{2} \bar{\sigma}_1(-\bar{h}) = \frac{\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}$ according to Eq. (4.38) and this analytical solution superimposes accurately (solid line) over the simulation results (■). Dimensional quantities can be found as follows:

$$\begin{aligned} x &= \bar{x} \cdot (1/\kappa), & \rho_{FCD} &= \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0) \quad \text{and} \\ \beta \sigma_1 &= \bar{\sigma}_1 \cdot (Fc_0 U / \kappa^2 D^i). \end{aligned} \quad 120$$

Figure 4.9 Numerical solutions for the normalized first order perturbation concentrations, $\bar{c}_1^i$, within several Debye lengths of the right membrane/electrolyte interface showing the extended double layer region for a membrane with $\bar{\rho}_{FCD} = 0.2$ and A) a thickness

of 30 Debye lengths ($\bar{h} = 30$), versus one with identical fixed charge but with B) a thickness of 3000 Debye lengths ($\bar{h} = 3000$). Dimensional quantities can be found as follows:
 $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, and $\beta c_1^i = \bar{c}_1^i \cdot (c_0 U / \kappa D^i)$ 122

Figure 4.10 Relative contribution of the diffusion ($-\nabla \bar{c}_1^i$), migration ($-z^i \bar{c}_0^i \nabla \bar{\Phi}_1$) and convection ($\bar{c}_0^i$) components of the total normalized coion flux in the bulk of the membrane, several Debye lengths away from the interfaces, as a function of $\bar{\rho}_{FCD}$. Analytical equations for the different flux components (refer to Table 4.2) are superimposed over the simulation results. The imposed constant dimensional total coion flux is given by Uc_0 and the dimensional fixed charge density is $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (c_0 F)$ 125

Figure 5.1 Résultats pour la convection à vitesse constante à travers une membrane présentant une distribution constante de la densité de charges fixes à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$. La figure montre les distributions de la perturbation normalisée : A) des concentrations ioniques, B) de la densité de charge électrique et C) du champ électrique..... 129

Figure 5.2 Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution trapézoïdale de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$ 130

Figure 5.3 Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution triangulaire de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$ 131

Figure 5.4 Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution sinusoïdale de la densité de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$ 132

Figure 5.5	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution constante de la densité de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	133
Figure 5.6	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution trapézoïdale de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	134
Figure 5.7	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution triangulaire de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	135
Figure 5.8	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution sinusoïdale de la densité de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	136
Figure 5.9	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution constante de la densité de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 10$. Note : Afin de faciliter la convergence de cette simulation, les frontières ont été approchées à $1000/\kappa$ de la membrane.	137
Figure 5.10	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution trapézoïdale de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$	138
Figure 5.11	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution triangulaire de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$	139
Figure 5.12	Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution sinusoïdale de la densité de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 10$	140
Figure 5.13	Résultats de simulation et des expressions d'approximation pour la convection forcée à travers une membrane présentant une distribution de charges fixes constante $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$. Les différents panneaux de la figure montrent les distributions de la perturbation normalisée : A) de la densité de charge électrique et son	

approximation (5.4), B) du champ électrique et son approximation (5.3), C) du potentiel électrique et son approximation (5.5) et D) des composantes du courant ionique total (diffusion $-\sum_i z^i \bar{\nabla} \bar{c}_1^i$, migration1 $-\sum_i \bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_1$, migration2 $-\sum_i \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0$, et convection $\sum_i z^i \bar{c}_0^i$). Les termes de diffusion et de migration2 sont superposées sur l'abscisse lorsque non distinguables.....	149
Figure 5.14 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution trapézoïdale de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$	150
Figure 5.15 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution triangulaire de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$	151
Figure 5.16 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution sinusoïdale de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$	152
Figure 5.17 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution constante de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	153
Figure 5.18 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution trapézoïdale de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	154
Figure 5.19 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution triangulaire de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	155
Figure 5.20 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution sinusoïdale de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 1$	156
Figure 5.21 Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution constante de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 10$. Note : Pour facilité la convergence de cette simulation, les frontières ont été approchées à $1000/\kappa$ de la membrane.	157

Figure 5.22	Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution trapézoïdale de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$	158
Figure 5.23	Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution triangulaire de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$	159
Figure 5.24	Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution sinusoïdale de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 10$	160
Figure 6.1	L'amplitude normalisée et la phase du déplacement axial (A et B), de la déformation axiale (C et D), de la vitesse relative du fluide (E et F) et de la pression (G et H) en fonction de la profondeur normalisée à 0,01 Hz.	176
Figure 6.2	A) Amplitude et B) phase de la densité de charges fixes normalisée du cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.	177
Figure 6.3	A) Amplitude et B) phase du champ électrique local normalisé dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.	178
Figure 6.4	A) Amplitude et B) phase de la densité de charges électriques nettes normalisée dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.....	178
Figure 6.5	A) Amplitude et B) phase du potentiel électrique normalisé dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.....	179
Figure 6.6	A) Amplitude et B) phase du coefficient électromécanique (k_e) dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.	181
Figure 6.7	Mesures expérimentales de A) l'amplitude et B) la phase de la rigidité dynamique transcrites de la figure 5 de [2.16], superposées sur les résultats de notre simulation avec $k = 3 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$ et une rigidité en série de 8,3 MPa (résultats de la figure 5 de [2.16]). C) L'amplitude et D) la phase de la	

	rigidité dynamique de l'échantillon de cartilage en fonction de la fréquence à 1 mM sans correction pour la déformation du plateau.....	184
Figure 6.8	Mesures expérimentales de A) l'amplitude et B) la phase de la différence de potentiel électrique transcrites de la figure 6 de [2.16] et superposées sur le modèle à k_e constant.....	185
Figure 6.9	Mesures de la valeur absolue de l'amplitude de la différence de potentiel électrique en fonction de la concentration de NaCl dans le bain à 0,1 Hz (figure 8 de [2.15]).....	186
Figure 6.10	Ajustement de notre modèle électrique avec les mesures de [2.15] rapportées dans la figure 6.9.....	188
Figure 6.11	Mesures expérimentales de A) l'amplitude et B) la phase de la différence de potentiel électrique transcrites de la figure 6 de [2.16] sur lesquelles est superposé le comportement fréquentiel de l'échantillon de la figure 6.10 calculé avec notre modèle pour $\rho_{FCD_0} = -85 \text{ mEq}$ et $k = 1 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$	189
Figure 6.12	Reproduction de la figure 9 de [3.65]. Modèle microscopique du k_e (ligne continue et pointillée) superposé aux mesures expérimentales en fonction de la concentration de NaCl du bain.....	190
Figure 6.13	Géométrie axisymétrique de la simulation numérique de l'indentation sphérique du cartilage (montrée à une amplitude de compression de 200 μm). A) Géométrie complète avec les conditions aux frontières électriques. B) Agrandissement de la région du cartilage avec les conditions aux frontières mécaniques.....	193
Figure 6.14	Distribution de pression dans le cartilage.	194
Figure 6.15	Distribution de vitesse relative près du point triple. Les flèches indiquent l'amplitude et la direction de la vitesse..	195

Figure 6.16	A) Distribution de la densité de charges fixes normalisée dans l'échantillon déformé et B) un agrandissement près du point triple.....	196
Figure 6.17	Distribution de la densité de charges électriques nettes générée près du point triple prédite par notre expression d'approximation avec $\rho_{FCD_0} = -150$ mEq et $c_0 = 150$ mM.....	198
Figure 6.18	Distribution de potentiel électrique prédite par notre expression d'approximation avec $\rho_{FCD_0} = -150$ mEq et $c_0 = 150$ mM.....	200
Figure 6.19	Distributions de potentiel électrique sur l'indentateur calculées à l'aide de l'approximation et de l'équation (5.7) pour $c_0 =$ A) 1 mM, B) 10 mM et C) 150 mM.....	202
Figure 6.20	A) Reproduction de la figure 3.9A montrant les valeurs absolues des potentiels positifs et négatifs maximums mesurés à 150 μ m avec l'Arthro-BST TM . B) Rapports positif/négatif (valeur absolue) en fonction de la concentration saline du bain, tels que calculés avec l'approximation et avec l'équation (5.7) à 200 μ m. Ces rapports théoriques sont superposés sur les rapports expérimentaux (figure 6.20A).....	203

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

BC	« Boundary Condition » Condition à la frontière
FCD	« Fixed Charge Density » Densité de charges fixes
GAG	Glycoaminoglycanes
LOR	« Lift-off resist »
PNP	Poisson-Nernst-Planck
PB	Poisson-Boltzmann
PBS	Solution saline physiologique (150mM) tamponnée au phosphate
PMSF	« phenylmethanesulfonyl fluoride »
UV	« Ultraviolet »

INTRODUCTION

L'évaluation quantitative de l'état de santé du cartilage articulaire représente encore de nos jours un défi pour la médecine. Une évaluation précise est souvent requise afin d'orienter le traitement de maladies dégénératives ou pour guider une procédure chirurgicale. Bien que différentes procédures diagnostiques aient été récemment mises au point, aucune ne s'est encore imposée comme technique de référence. Dans la majorité des cas, le diagnostic repose sur l'analyse de clichés radiographiques, d'images de résonance magnétique ou d'une évaluation qualitative manuelle du tissu réalisée lors d'une procédure arthroscopique. L'imprécision du diagnostic ne provient pas nécessairement des techniques elles-mêmes, mais plutôt du fait que le cartilage articulaire est un tissu complexe dont les propriétés normales varient énormément. De plus, il n'existe toujours pas de consensus clair sur les paramètres à mesurer afin d'évaluer précisément son état de santé. Une région où le cartilage est lisse, épais et rigide peut être considérée comme normale ou dégénérée selon son emplacement dans l'articulation et certains paramètres liés au patient (âge, sexe, indice de masse corporelle, etc.). Au-delà de son apparence, de son épaisseur et de sa rigidité, il importe de quantifier ses propriétés fonctionnelles relatives. Autrement dit, le diagnostic du cartilage articulaire devrait consister en l'évaluation quantitative de sa capacité à répartir et à transférer les forces en présence vers les os et à assurer un minimum de friction dans l'articulation, le tout en comparaison avec les propriétés jugées normales pour un tissu sain. À l'heure actuelle, aucune technique diagnostique ne permet une telle évaluation.

Notre groupe de recherche a formulé l'hypothèse suivante : les propriétés électromécaniques du cartilage articulaire sont représentatives de ses propriétés fonctionnelles. Dans cette optique, nous développons un dispositif médical pour l'évaluation du cartilage articulaire basé sur la mesure de ses propriétés électromécaniques. En parallèle, nous construisons à l'aide de cet outil une banque de

données cartographiant les propriétés électromécaniques moyennes du cartilage provenant de l'articulation du genou et les classons en fonction de divers paramètres liés au patient. Le diagnostic de l'état de santé du cartilage articulaire proviendra de la comparaison d'une mesure locale des propriétés électromécaniques avec la valeur normale provenant de cette banque.

La première partie de ce projet de doctorat consiste en la mise au point de ce dispositif médical permettant la mesure manuelle, durant une procédure arthroscopique, des propriétés électromécaniques du cartilage articulaire. Cette activité est réalisée en collaboration avec un partenaire industriel (Bio Syntech Canada inc.) et résultera en un produit à visée commerciale, l'Arthro-BST™. Les caractéristiques principales de cet outil seront présentées au chapitre I. Une portion importante de cette activité s'est traduite par la réalisation d'embouts stériles et jetables, dont l'extrémité est constituée d'une matrice de microélectrodes reposant sur une surface semi-sphérique. Une première version de ces embouts, réalisée à l'aide de techniques originales de microfabrication sera présentée au chapitre II. Bien que ces embouts soient parfaitement fonctionnels, leurs coûts de production se sont toutefois avérés trop élevés pour qu'ils soient rentables. Une seconde génération d'embouts présentant des caractéristiques similaires, mais produite à moindre coût a donc été développée. Ces embouts sont actuellement utilisés avec l'Arthro-BST™. Pour des motifs de secrets industriels, les détails de leur procédé de fabrication ne seront pas révélés dans cette thèse. Une description sommaire de leurs caractéristiques sera toutefois présentée au chapitre I. En raison de la disposition particulière des microélectrodes de la matrice, nous montrerons qu'il est possible de calculer la vitesse de compression et l'orientation de l'indentateur par rapport au cartilage (indisponibles dans le contexte clinique où un utilisateur procède manuellement à la mesure).

Dans le troisième chapitre de cette thèse, nous présenterons un amalgame de mesures expérimentales (manuelles ou contrôlées mécaniquement) réalisées avec

l'Arthro-BST™ sur du cartilage bovin et humain dans diverses conditions. Nous verrons que la charge mécanique et la distribution de potentiel électrique mesurées sur l'indentateur sphérique de l'embout varient beaucoup en fonction des paramètres expérimentaux. Nous nous intéresserons particulièrement à l'effet de la vitesse d'indentation et de la concentration saline du bain sur les mesures. Nous discuterons de certaines caractéristiques de la distribution de potentiel qui pourraient s'avérer utiles dans le contexte du diagnostic du cartilage articulaire. Par exemple, nous montrerons qu'en plus de la distribution de potentiel négatif attendue en surface du cartilage, une distribution de potentiel électrique positif s'étalant relativement loin dans le bain est mesurée.

Ultimement, nous devons extraire un paramètre représentatif des propriétés électromécaniques du cartilage à partir de la distribution de potentiel électrique mesurée et de certains paramètres calculés lors d'une indentation. Ceci représente un énorme défi parce que le système d'équations permettant la description complète du couplage électromécanique dans le cartilage articulaire est très complexe. En régime quasiélectrostatique, la description du transport électrique peut être rendue avec justesse à l'aide des équations de flux (Nernst-Planck étendu), de l'équation de Poisson et de l'équation de Navier-Stokes. Toutefois, la géométrie d'indentation sphérique de nos mesures rend la résolution du système d'équations complet très ardue, voire impossible. De plus, même si des simulations numériques par éléments finis pouvaient venir à bout de ce problème, les temps de calcul impliqués limiteraient leur utilisation pour l'analyse des profils de potentiel électrique dans le contexte d'un dispositif médical devant fournir un diagnostic instantanément.

La littérature présente différentes approches visant la simplification de la description électromécanique du cartilage articulaire (ou de structures similaires). Des solutions mécaniques et parfois même électromécaniques sont proposées pour quelques configurations expérimentales simples. Dans les géométries plus complexes, les

solutions sont généralement présentées sous la forme de résultats de simulations numériques difficiles à paramétrer à posteriori. Dans la seconde partie de la thèse, nous proposerons des simplifications au système d'équations nous permettant d'obtenir des approximations raisonnables des variables électriques qui nous intéressent en fonction de certains paramètres fondamentaux décrivant le cartilage. Nous croyons qu'à terme, cette approche, mieux adaptée à notre problème, permettra une description adéquate des distributions de potentiel mesurées avec l'Arthro-BST™, de même que l'extraction de propriétés électromécaniques intrinsèques du cartilage articulaire.

Nous présenterons au chapitre IV un article publié dans le « Journal of Membrane Science » jetant les bases de notre approche simplificatrice. Un traitement par perturbation y est développé dans la configuration expérimentale la plus simple, soit la perméation à travers une membrane hydratée portant une densité de charge fixe constante. Dans cette configuration, le découplage électromécanique (par l'imposition d'une vitesse du fluide constante) est direct et la géométrie unidimensionnelle simplifie beaucoup l'interprétation des résultats. L'originalité de notre approche est de permettre une approximation macroscopique des variables électriques locales uniquement sur la base de paramètres et de variables locales. Selon cette approche, la convection à travers un gradient de la densité de charge fixe perturbe localement l'équilibre des doubles couches et crée une densité de charge électrique nette locale. La distribution de potentiel électrique peut alors être calculée simplement à l'aide de l'équation de Poisson.

Dans le chapitre V, nous généraliserons les conclusions du chapitre IV de façon à pouvoir les appliquer à des problèmes plus complexes. Nous montrerons d'abord que notre approximation macroscopique du champ électrique local demeure valide même si la densité de charge fixe est variable à travers la membrane, à condition que cette variation demeure relativement faible. Nous allons aussi en arriver à une expression généralisée dans les situations où la vitesse du fluide est variable à travers la membrane.

Au chapitre VI, nous validerons les approximations généralisées en géométrie de compression confinée où la vitesse du fluide est variable. En utilisant les solutions mécaniques analytiques déjà connues pour ce problème, nous introduisons notre approximation macroscopique des variables électriques dans une simulation numérique. Par la suite, nous confronterons les prédictions de notre simulation à des mesures expérimentales de la différence de potentiel électrique à travers des échantillons de cartilage articulaire en fonction de la fréquence de compression et de la concentration saline du bain, rapportées de la littérature. Nous traitons aussi le cas de la configuration expérimentale qui nous intéresse tout particulièrement dans le cadre de cette thèse : l'indentation sphérique. Nous ne présenterons toutefois que des résultats préliminaires, la validation du modèle dans cette géométrie n'étant pas encore parfaitement complétée. Cette analyse sommaire du problème permet toutefois la reproduction des caractéristiques essentielles des distributions de potentiel électrique mesurées à l'aide de l'Arthro-BST™. En particulier, elle permet d'identifier le phénomène à la source des potentiels électriques positifs mesurés dans le bain. Finalement, nous élaborerons sur les nouvelles possibilités qu'offre ce modèle en vue d'un diagnostic plus précis des propriétés fonctionnelles du cartilage articulaire.

CHAPITRE I

CARTILAGE ARTICULAIRE ET SONDE ARTHROSCOPIQUE

1.1 Introduction

Ce chapitre se veut une mise en contexte en vue des chapitres suivants. Dans un premier temps, les propriétés, la structure et la composition du cartilage articulaire seront brièvement décrites. Par la suite, nous présenterons les principales caractéristiques du dispositif médical développé en partie dans le cadre de cette thèse : l'Arthro-BST™. Issu des laboratoires de l'École Polytechnique de Montréal, cet outil d'aide au diagnostic du cartilage articulaire a été développé en partenariat avec Bio Syntech Canada inc. et sera commercialisé sous peu. Nous décrirons les principales caractéristiques de cet appareil, ainsi que la technique de prise de mesure et l'analyse des données. Nous présentons l'appareil dans le contexte d'une utilisation faite sur un patient lors d'une procédure arthroscopique avec les précautions de sécurité qui s'imposent. Il faut toutefois noter que l'Arthro-BST™ peut aussi être utilisé dans un contexte expérimental *in vitro* (comme pour les mesures expérimentales qui seront présentées plus tard dans cette thèse).

1.2 Description sommaire du cartilage articulaire humain

Le cartilage articulaire, ou hyalin, est le tissu conjonctif dense recouvrant les extrémités des os dans les articulations diarthroïdales. Ce tissu assure un minimum de friction entre les surfaces, lors de la mise en charge de l'articulation, grâce à son coefficient de friction extrêmement faible pour une large plage de conditions de chargement. Des mesures expérimentales ont montré que celui-ci était dépendant du chargement appliqué, de la vitesse et de l'état de dégradation du cartilage et qu'il variait

entre des valeurs aussi faibles que 0,002 jusqu'à des valeurs aussi grandes que 0,3. [1.1-1.5] Parce qu'il peut se déformer, le cartilage articulaire permet aussi une distribution homogène des forces en présence dans l'articulation sur l'os sous-chondral. Ceci a pour effet de réduire les gradients de pression trop importants qui sans le cartilage endommageraient les structures osseuses.

Le cartilage articulaire adulte normal est constitué de phases solides et d'eau représentant respectivement de 20 à 35 % et de 65 à 80 % de son volume. La phase solide est composée de 60 % (massique) de fibres de collagène, 30 % de protéoglycanes et 10 % d'autres protéines, de glycoprotéines et de chondrocytes (1 %). Les chondrocytes du cartilage articulaire diffèrent en taille, forme et activité métabolique en fonction de leur profondeur dans le cartilage. Ces cellules synthétisent la matrice extracellulaire et ne sont donc pas en contact entre elles. Les chondrocytes régulent l'équilibre entre la synthèse, l'assemblage et la dégradation de la matrice extracellulaire [1.6].

Dans le genou humain adulte, le cartilage a une épaisseur moyenne de l'ordre de 2,4 mm et celle-ci varie beaucoup avec l'emplacement dans l'articulation. [1.6] La composition et la structure du cartilage sont aussi fonction de l'emplacement et de la profondeur. [1.6-1.13] Entre sa surface et l'os sous-chondral, le cartilage hyalin comporte trois zones successives : la zone superficielle/tangentielle occupe les premiers 10 % de l'épaisseur totale; la zone de transition/moyenne occupe les 10 % suivants; et la zone profonde/radiale occupe les 80 % restant du volume (figure 1.1A). Sous la zone profonde se trouve une couche de cartilage calcifié assurant la transition avec l'os sous-chondral et séparée visuellement par le « tidemark ». [1.6, 1.14] Dans chacune de ces zones, les fibres de collagène, les protéoglycanes et les chondrocytes sont organisés différemment. La zone superficielle est constituée de deux couches. La surface est constituée d'une couche très mince de fibres de collagène fines orientées dans le plan de la surface et présentant une concentration très faible de protéoglycanes et une absence de

cellules. Sous cette couche acellulaire, les fibres de collagène de même que les chondrocytes elliptiques sont orientés parallèlement à la surface. Ces derniers synthétisent une matrice extracellulaire présentant une concentration plus élevée de collagène et plus faible de protéoglycanes par rapport aux autres zones. La forte concentration et l'orientation préférentiellement parallèle des fibres de collagène confèrent à cette zone d'excellentes propriétés mécaniques en tension et en cisaillement. [1.15] Dans la zone de transition, les fibres de collagène de plus large diamètre sont orientées aléatoirement et les chondrocytes sphériques produisent une matrice plus riche en protéoglycanes et plus faible en collagène que celle de la zone superficielle. Dans la zone profonde, les fibres de collagène sont organisées perpendiculairement à l'os sous-chondral et viennent s'ancrer dans ce dernier à travers le cartilage calcifié. Cette zone contient les fibres de collagène ayant le plus large diamètre, la plus grande concentration de protéoglycanes et la plus faible concentration d'eau. Les chondrocytes de cette zone sont de forme polygonale et ont tendance à adopter une structure en colonnes orientée comme les fibres de collagène. [1.14, 1.16]

Les molécules de collagène sont constituées de chaînes glycoprotéiques Gly-X-Y répétées où 13 % des X sont des prolines et 9 % des Y sont des hydroxyprolines. Trois de ces chaînes s'assemblent pour former une triple hélice. Les fibrilles de collagène sont formées d'un assemblage de triples hélices. Les fibres de collagène résultent du regroupement de ces fibrilles et s'organisent pour former un réseau tridimensionnel. Le cartilage articulaire contient différents types de collagène, principalement II, VI, X et XI (organisés en fibrilles) et IX (associé aux fibrilles). [1.14, 1.16] Le type II est nettement le plus abondant comptant pour 90 à 95 % du collagène présent. Les collagènes de type IX et XI stabilisent l'organisation du collagène de type II en fibrilles. Les collagènes de type IX s'attachent de façon covalente sur les couches superficielles des fibrilles et se projettent dans la matrice où ils peuvent se lier à d'autres collagènes du même type et aux protéoglycanes. Les collagènes de type XI se lient de façon covalente aux molécules de type II, stabilisant ainsi l'intérieur des fibrilles. [1.14] Les collagènes de type VI sont

surtout présents autour des chondrocytes et contribuent à leur intégration dans la matrice extracellulaire. [1.17] Le collagène de type X est un marqueur phénotypique de chondrocytes hypertrophiques dans la plaque de croissance [1.18], laissant ainsi présumer que ces molécules pourraient jouer un rôle dans la minéralisation du cartilage. [1.14, 1.19]

Les protéoglycanes sont formées par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes (GAG), de longues chaînes de polysaccharides constituées d'unités disaccharides répétées. [1.20] Chaque unité disaccharide contient au moins un groupement carboxyle ou sulfate porteur d'une charge électrique négative. Parmi les types de GAGs se retrouvant dans le cartilage articulaire, nous comptons l'acide hyaluronique, le sulfate de chondroïtine, le sulfate de dermatane et le sulfate de kératane. Le cartilage articulaire comporte deux classes de protéoglycanes : l'aggrécane formant de grands agrégats et les petites protéoglycanes ne formant pas d'agrégat comme la décorine, le biglycane et la fibromoduline. L'aggrécane est la principale protéoglycane du cartilage. Elle est formée à l'intérieur de la cellule par liaisons covalentes d'un grand nombre de chaînes de sulfate de kératane et sulfate de chondroïtine à une chaîne protéinique centrale. Un agrégat d'aggrécane est formé dans l'espace extracellulaire par la liaison non covalente des aggrécanes à une chaîne centrale d'acide hyaluronique stabilisé par une protéine de liaison (figure 1.1B). Seulement huit aggrécanes sont montrées sur la figure. Normalement l'agrégat en compte de 50 à 300 pour un poids moléculaire total avoisinant les 100 MD. Les aggrécanes remplissent presque tout l'espace interfibrillaire. [1.14, 1.19] L'agrégation des aggrécanes contribue à maintenir ces molécules en place durant la déformation du cartilage.

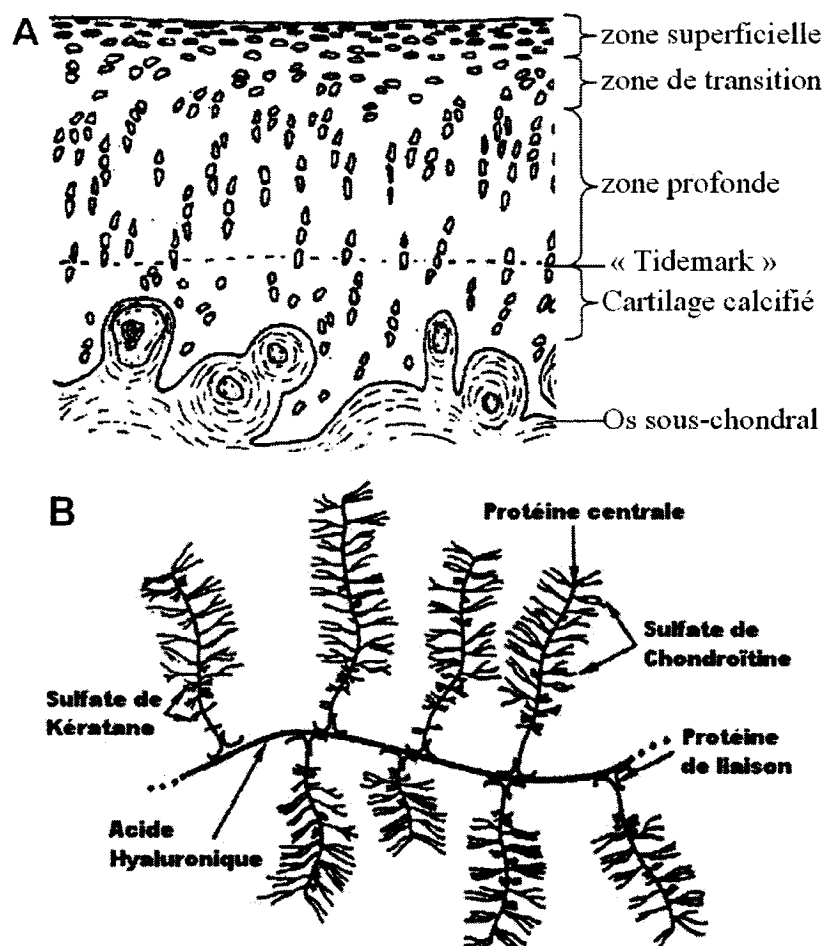


Figure 1.1. A) Représentation schématique des zones du cartilage (figure modifiée de [1.24]). B) Illustration partielle d'un agrégat d'aggrécane (figure traduite de [1.19]).

Puisque les protéoglycanes enchevêtrés dans le réseau de fibres de collagène sont fortement chargées négativement, le fluide interstitiel présente un excès d'ions mobiles positifs (principalement des ions sodium) afin de maintenir l'électroneutralité du tissu. À l'équilibre, en absence de chargement mécanique, ces charges électriques opposées sont distribuées de façon à ce qu'aucun champ électrique macroscopique ne soit généré. La compression du cartilage produit des potentiels électriques induits par le déplacement des charges mobiles positives par rapport aux charges négatives immobiles des protéoglycanes. Par leur origine moléculaire, ces potentiels électriques sont particulièrement représentatifs du contenu en protéoglycanes et de l'intégrité du réseau

de collagène de la matrice extracellulaire. [1.49] Ainsi, la mesure de ce potentiel électrique sera révélatrice de la structure et de la composition du cartilage articulaire. Les maladies dégénératives du cartilage articulaire, comme l'Ostéoarthrite, sont habituellement caractérisées par une perte de protéoglycanes et une dégradation du réseau de collagène. [1.19, 1.21-1.25] La compression d'un cartilage dégénéré va donc induire des potentiels électriques anormalement faibles. Plusieurs auteurs se sont aussi intéressés aux effets des contraintes électromécaniques sur le comportement mécanique et biologique des chondrocytes. [1.26-1.34] En particulier, ils cherchaient à évaluer si les chondrocytes modifiaient leur production de matrice extracellulaire lorsque soumis à un stress mécanique.

1.3 L'Arthro-BST™

En première ligne, le diagnostic du cartilage articulaire repose sur des techniques d'imagerie non intrusives comme les clichés radiographiques ou l'imagerie par résonnance magnétique. Ces techniques permettent généralement de révéler la présence de lésions importantes dans l'articulation et la dégénération du cartilage, mais souvent à un stade avancé la maladie. Cette détection tardive est liée au fait que le diagnostic est basé principalement sur des mesures du volume (épaisseur) et de la morphologie du cartilage qui ne sont pas nécessairement bon indicateur de la dégradation du cartilage. Lorsqu'un problème est mis en évidence, une évaluation arthroscopique de l'articulation sera prescrite. Celle-ci permettra un diagnostic plus précis par une visualisation directe de l'intérieur de l'articulation et par une évaluation sommaire des propriétés mécaniques du cartilage à l'aide d'un palpeur manuel. La nature qualitative de cette évaluation ne permet toutefois pas la comparaison des résultats avec des standards normaux ou le suivi de la dégradation ou de la réparation du cartilage. Différents groupes de recherche ont développé des outils diagnostiques quantitatifs pour l'évaluation des propriétés du cartilage articulaire en arthroscopie. [1.35-1.47] Certains de ces outils sont basés sur la

mesure de la rigidité du cartilage. [1.43-1.45] Leurs mesures manquent de reproductibilité parce qu'ils ne tiennent pas en compte l'effet de l'angle, de la vitesse et de l'amplitude de compression utilisés par le chirurgien. De plus, ils ne permettent pas de faire la distinction entre le cartilage hyalin (normal) et le fibrocartilage (tissu cicatriciel), parce qu'ils ne sont pas sensibles à la présence des protéoglycanes chargées. Un autre outil [1.35] injecte un courant électrique dans le cartilage et évalue ses propriétés électromécaniques par la mesure la déformation induite à sa surface. Son principal désavantage réside dans l'imprécision de la mesure de la déformation de la surface. Dans cette section, nous présentons un outil développé par notre groupe [1.48-1.49] qui est basé sur la mesure et l'analyse de la distribution de potentiel électrique en indentation sphérique.

1.3.1 Description du dispositif médical

L'Arthro-BST™ est un dispositif médical utilisé lors d'une procédure arthroscopique pour l'évaluation du cartilage articulaire, principalement celui du genou. Cet instrument mesure les potentiels électriques générés lors d'une légère indentation du cartilage et calcule un paramètre quantitatif reflétant son état de santé ou de dégradation et ses propriétés fonctionnelles. La distribution de potentiel électrique induite à la surface du cartilage est mesurée par une matrice de microélectrodes distribuées sur la surface d'un indentateur sphérique situé à l'extrémité d'un embout jetable et stérile. Les signaux électriques sont traités par l'électronique à l'intérieur du manche du dispositif et sont transférés vers un ordinateur pour l'analyse. Une interface logicielle permet au chirurgien orthopédiste d'enregistrer les résultats obtenus à différentes positions dans l'articulation du patient. Cet outil est développé en conformité avec les différentes normes régissant les dispositifs médicaux assurant ainsi la sécurité du patient et de l'utilisateur.

Utilisation revendiquée : L'Arthro-BST™ a été conçu pour l'évaluation des propriétés électromécaniques et de la fonction du cartilage articulaire dans les articulations de genoux humains, lorsqu'utilisé en conjonction avec une procédure arthroscopique. Les mesures avec l'Arthro-BST™ sont réalisées lors d'une procédure arthroscopique de routine par un chirurgien orthopédique assisté d'une infirmière stérile et d'un assistant non stérile.

Indications : L'Arthro-BST™ a été conçu pour mesurer précisément les propriétés fonctionnelles du cartilage articulaire; pour détecter la dégénération précoce du cartilage articulaire à un stade où les changements sont invisibles; pour identifier l'étendue des dommages dans la région entourant le cartilage dégénéré; pour suivre l'évolution de la dégénération du cartilage durant la maladie; pour évaluer l'efficacité et suivre l'évolution des méthodes de réparations du cartilage; pour évaluer l'efficacité des agents pharmaceutiques pour le traitement des maladies du cartilage incluant l'ostéoarthrite et l'arthrite rhumatoïde.

Contre-Indications : L'Arthro-BST™ est contre-indiqué pour des procédures chirurgicales ouvertes, c'est-à-dire où le cartilage articulaire est en contact avec l'air au lieu de la solution saline.

1.3.2 Description technique

L'Arthro-BST™ comporte différentes composantes (figure 1.2) développées complètement (embouts stériles jetables) ou partiellement dans le cadre de cette thèse. Ce système est constitué d'un ordinateur, d'un boîtier d'isolation électrique, d'un câble, d'un manche, d'embouts stériles jetables (remplacés par un embout bloquant lorsque le système est inactif), d'un logiciel d'acquisition et d'analyse, d'un manuel de l'utilisateur, de 4 piles AA, d'enveloppes stériles et d'une mallette de rangement. Dans

la section qui suit, nous discuterons des caractéristiques des composantes principales. Une description plus approfondie de certains de ces composants sera présentée dans [1.50].

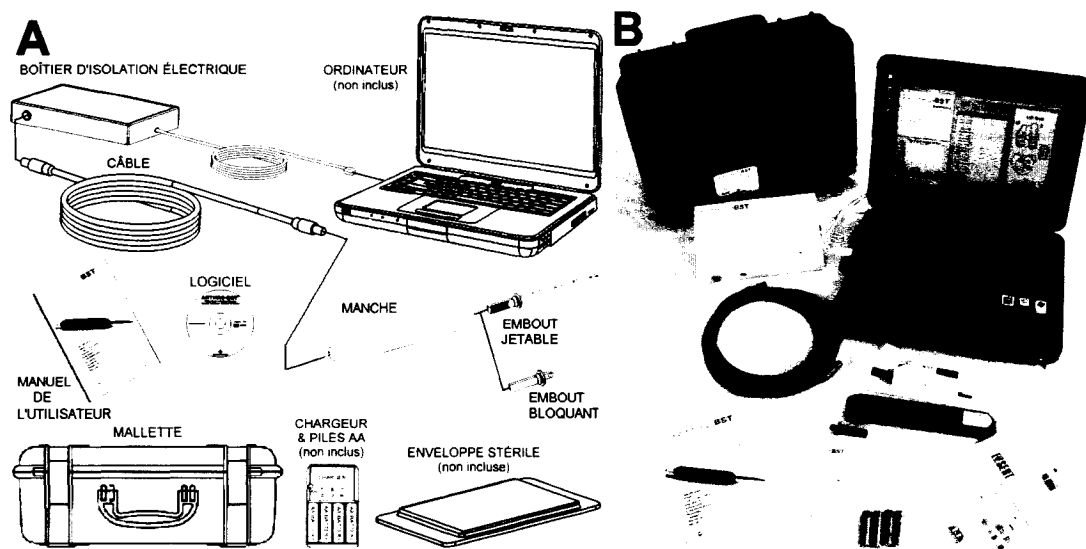


Figure 1.2. Présentation des différentes composantes de l'Arthro-BST™, A) illustration schématique et B) photographie du système.

L'embout stérile jetable

L'embout stérile jetable est la composante intrusive du système, celle qui entre en contact avec le cartilage du patient. Ses contraintes de design sont nombreuses et plusieurs essais de conception ont été nécessaires afin d'en arriver à sa version actuelle. Puisqu'il est utilisé dans le contexte d'une procédure arthroscopique, l'embout doit être suffisamment effilé pour pouvoir entrer par une petite incision dans le genou du patient (6 mm de diamètre) et suffisamment long pour atteindre les régions d'intérêt sans endommager les tissus environnants. Cet embout doit permettre la mesure de la distribution de potentiels électriques durant l'indentation du cartilage articulaire avec une résolution spatiale adéquate (de l'ordre de 50 μm) tout en étant complètement

immergé dans de la solution saline physiologique. Afin de pouvoir suivre l'évolution du contact avec le cartilage, la surface de l'indentateur ne doit pas être plane. [1.51] La forme de l'indentateur doit être compatible avec une indentation optimale du cartilage. En tenant en compte de l'épaisseur moyenne du cartilage articulaire, nous avons évalué qu'une surface sphérique avec un rayon entre 3 et 4 mm serait appropriée. Puisque la force nécessaire à la compression du cartilage est relativement élevée (environ 2 kg) et que l'embout doit être suffisamment long, ce dernier doit être fait d'un matériau permettant de supporter un stress mécanique important. L'embout doit aussi être biocompatible et stérilisable. Puisqu'il est jetable, il doit également être produit à faibles coûts.

La fabrication d'une matrice de microélectrode sur une surface tridimensionnelle représente un défi d'ingénierie important. Le chapitre II présente un article décrivant la technique de microfabrication originale développée pour la production des matrices de microélectrodes utilisées dans la première version de l'embout stérile jetable. Dans cette version, l'embout était constitué de trois pièces principales : la matrice de microélectrodes, un circuit flexible d'interconnexion et une tige métallique (voir figure 1.3). Ce prototype fonctionnel a été remplacé par la version actuelle principalement à cause des coûts de production importants et de la complexité de l'assemblage. De plus, des artefacts de mouvements dans la solution saline ou de contact avec le cartilage engendraient d'importantes fluctuations du potentiel d'équilibre des microélectrodes.

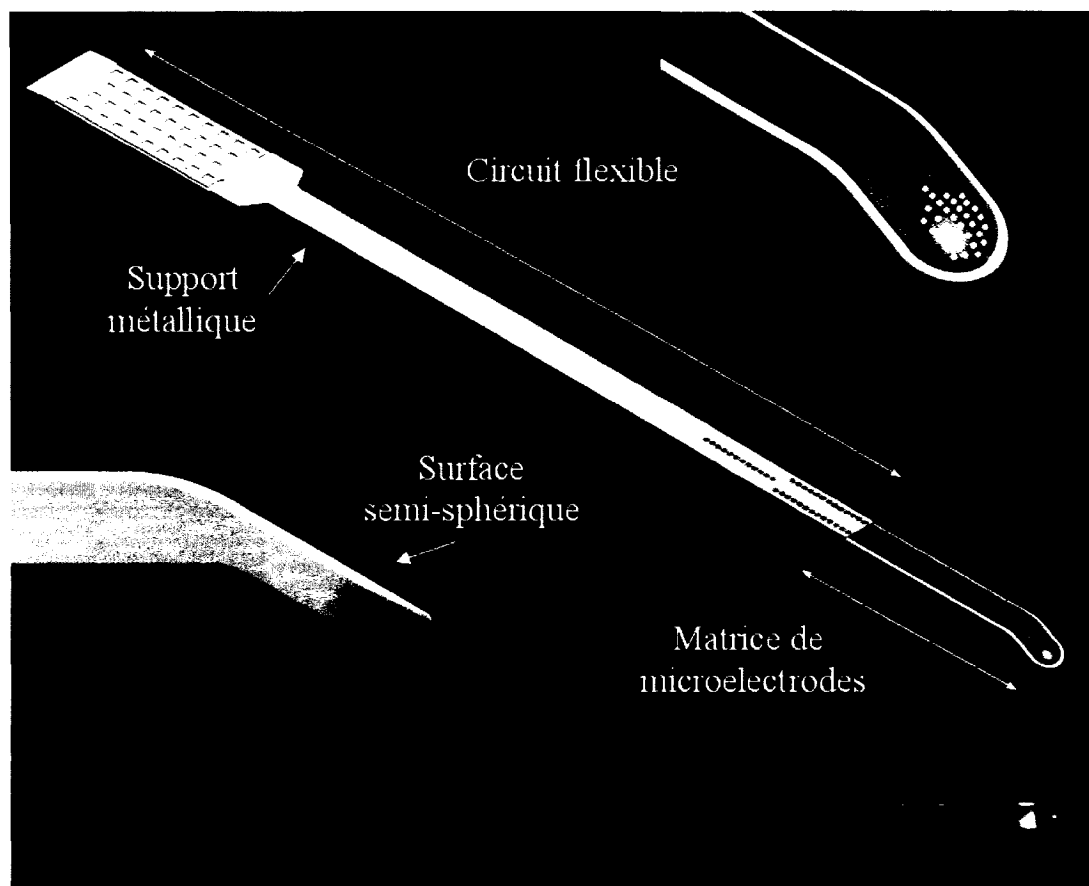


Figure 1.3. Première version de l'embout stérile jetable d'une longueur de 15 cm et constituée d'une matrice de microélectrodes reposant sur une surface semi-sphérique, d'un circuit flexible d'interconnexion et d'un support rigide d'acier inoxydable.

L'actuelle version de l'embout stérile jetable surmonte ces problèmes tout en répondant à tous les critères de design (figure 1.4). Pour ce faire, la technique de fabrication a été complètement revue. Une utilisation inhabituelle et innovatrice des techniques de fabrication de circuits imprimés, combinée à un usinage de précision a permis cette réalisation. Les détails de fabrication sont classés « secrets industriels » par Bio Syntech Canada inc. et ne seront pas discutés dans cette thèse. Toutefois, il est possible de dire qu'une matrice de 37 microélectrodes d'or (environ 50 x 75 microns d'aire chacune) a été fabriquée à l'extrémité de l'embout stérile jetable sur une surface

semi-sphérique (de 3,175 mm de rayon) servant d'indentateur (voir figure 1.5). Chacune des électrodes est liée à deux contacts électriques externes, un sur la face avant et un sur la face arrière (non visible sur la figure 1.4), donnant accès à l'électronique du système quel que soit le sens d'insertion de l'embout dans le manche. Des plans métalliques internes ont été introduits dans la construction de façon à protéger les signaux électriques mesurés de la perturbation électromagnétique provenant de l'environnement. Une 38^e microélectrode servant à la réduction du bruit électrique, de même qu'une large électrode de référence en or sont aussi présentes sur l'embout. Une gaine thermoformable biocompatible à faible coefficient de friction recouvre la partie centrale de l'embout jetable et un bouchon de butyle assure l'étanchéité du dispositif assemblé. Cet embout est glissé dans une enveloppe de maintien de stérilité et est stérilisé par irradiation gamma à une dose de 25 kGy. La principale limitation de design par rapport à la stérilisation gamma (au cobalt 60) réside dans le choix des matériaux. Le rayonnement gamma est très pénétrant et peut briser certaines liaisons chimiques. Il peut altérer les propriétés mécaniques et même la couleur de certaines matières plastiques comme le polyéthylène. [1.52] Des tests mécaniques et fonctionnels ont été effectués sur les embouts afin de s'assurer que la radiation gamma avait un effet limité sur leurs propriétés. La figure 1.6 montre le produit fini : l'embout dans l'enveloppe de maintien de stérilité et son étiquette d'identification. L'embout stérile jetable a passé avec succès une évaluation de biocompatibilité en accord avec les spécifications des normes ISO 10993 (c'est-à-dire « Intracutaneous Irritation Test », « Guinea Pig Maximization Sensitization Test » et « MEM Elution – L929 Mouse Fibroblast Cells »), de même qu'une évaluation de stérilité (et de maintien de stérilité) sous la norme ISO 11137.

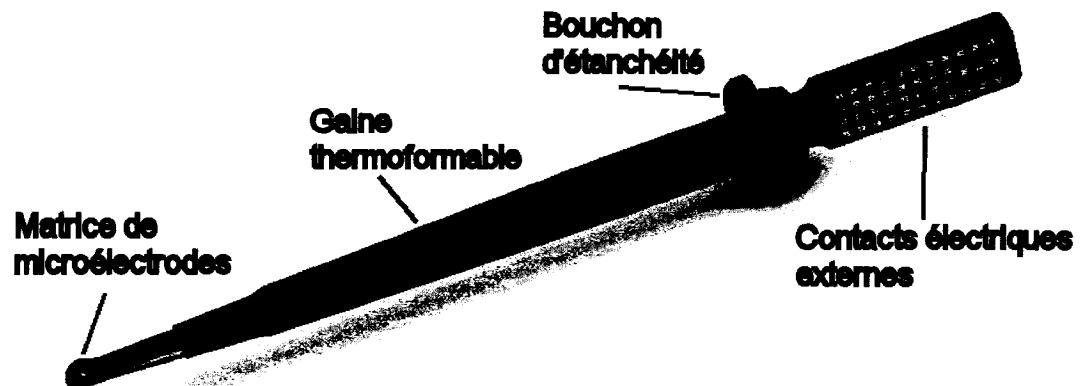


Figure 1.4. Représentation tridimensionnelle de l'embout stérile jetable assemblé avec la gaine thermoformable biocompatible et le bouchon d'étanchéité.

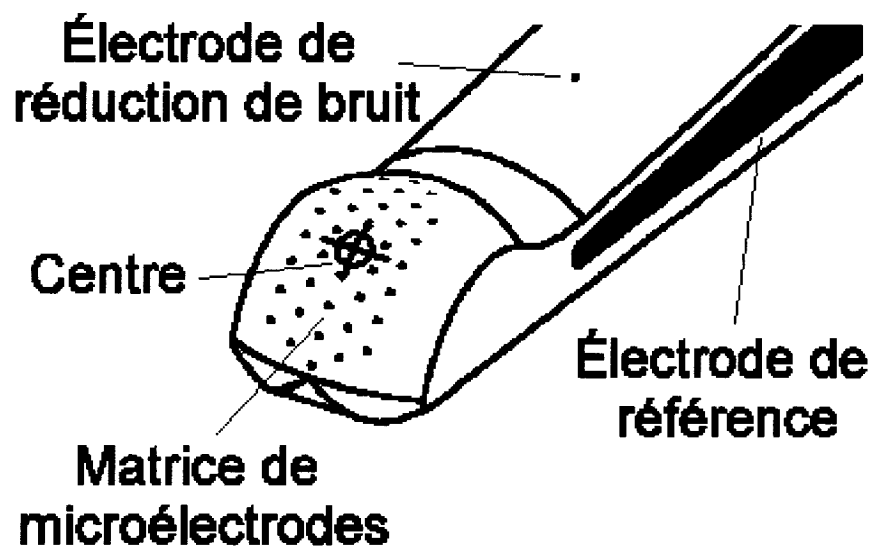


Figure 1.5. Indentateur de l'embout stérile jetable montrant la matrice de 37 microélectrodes distribuée sur une surface semi-sphérique, l'électrode de réduction du bruit et une partie de l'électrode de référence principale. La croix est positionnée au centre de la matrice.



Figure 1.6. L'embout jetable, son enveloppe de maintien de stérilité et son étiquette d'identification.

Le manche

Le manche de l'Arthro-BST™ doit permettre la prise de mesure par le chirurgien orthopédiste en arthroscopie. Il est principalement fait de matériaux plastiques qui le rendent léger et permettent de lui conférer une forme ergonomique (figure 1.7). Le manche est le composant du système qui reçoit les potentiels électriques analogiques provenant de la matrice de microélectrodes et les transforme en signaux numériques avant de les transmettre par le câble vers le boîtier d'isolation électrique. Il comporte donc un connecteur utilisant des contacts à ressorts pour le branchement aux contacts électriques externes de l'embout, une carte analogique et une carte de conversion analogique-numérique (figure 1.8).

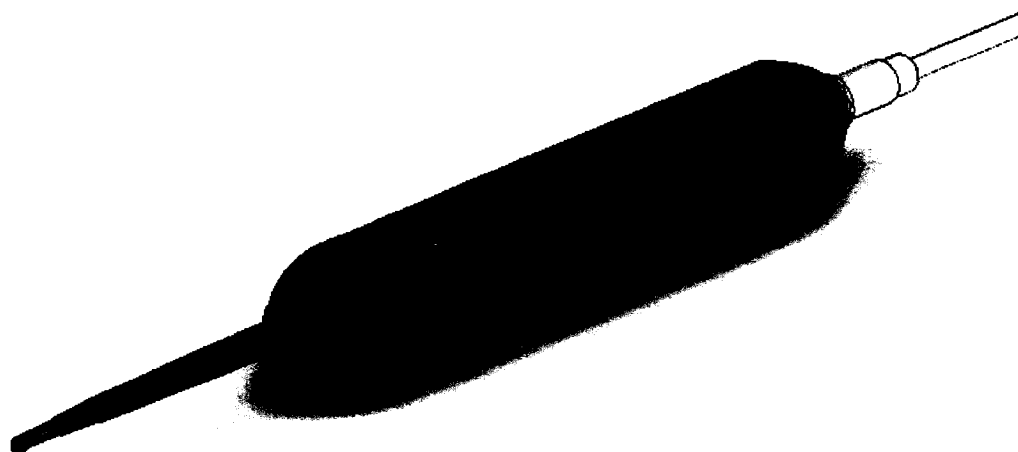


Figure 1.7. Représentation tridimensionnelle du manche de l'Arthro-BST™ avec un embout stérile jetable et le câble.

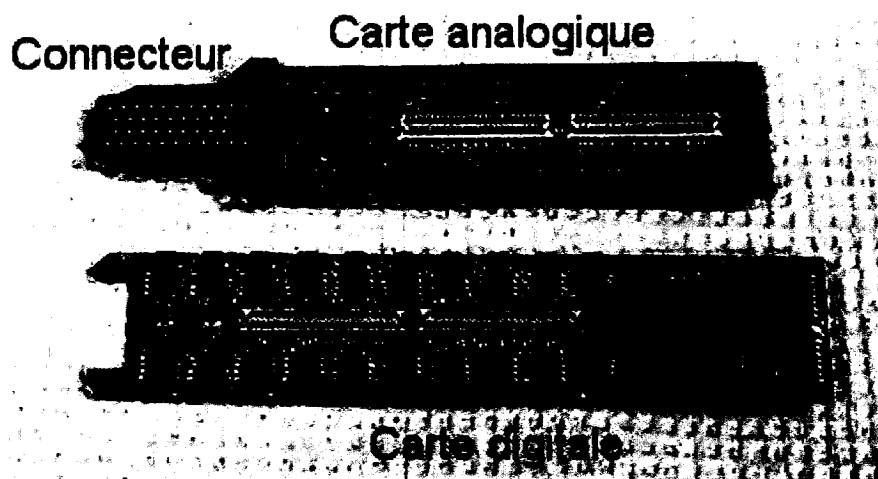


Figure 1.8. Composantes électroniques principales à l'intérieur du manche : un connecteur utilisant des contacts à ressorts, une carte analogique et une carte digitale.

Lorsque le système est utilisé en arthroscopie, il est essentiel que ses surfaces extérieures exposées au champ opératoire soient stériles. De plus, comme la procédure arthroscopique utilise une quantité importante de solution saline pour gonfler

l'articulation du patient, le système doit être résistant aux éclaboussures. Afin de répondre à ces spécifications, une longue enveloppe stérile de plastique souple (la même que celle utilisée pour rendre stérile l'arthroscope) est glissée par-dessus le manche et est maintenue en place par le bouchon d'étanchéité de l'embout stérile jetable qui est solidement retenu à l'intérieur du manche par un mécanisme (figure 1.9). Un bouton de dégagement permet de retirer l'embout du manche après utilisation (figure 1.9).

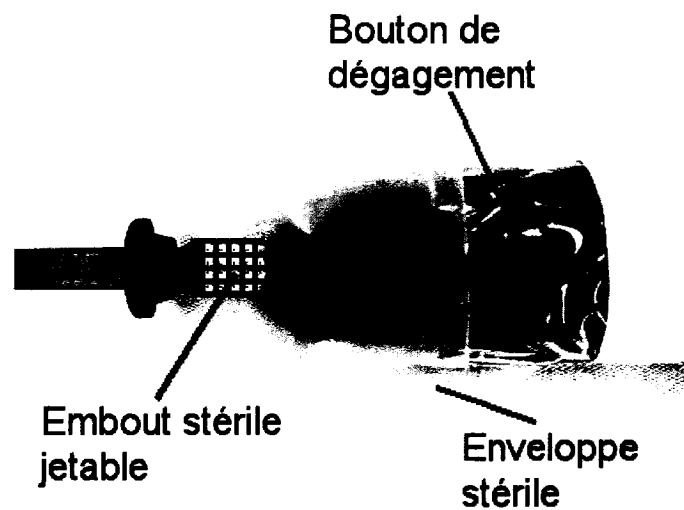


Figure 1.9. Installation de l'embout stérile jetable et de la longue enveloppe stérile qui recouvre le manche et le câble de façon à maintenir la stérilité et l'étanchéité de l'ensemble.

Boîtier d'isolation électrique

La fonction principale du boîtier d'isolation électrique (figure 1.10) est d'isoler électriquement du secteur les composants du système en contact avec le patient ou le chirurgien. Pour ce faire, le boîtier d'isolation électrique comporte sa propre source d'alimentation (4 piles AA) et transfère les données du manche vers l'ordinateur à travers un optocoupleur. Il est relié au manche à l'aide d'un câble de 3 m et à

l'ordinateur par une connexion USB. Son étiquetage (figure 1.10) présente toutes les informations essentielles concernant l'utilisation sécuritaire du système.

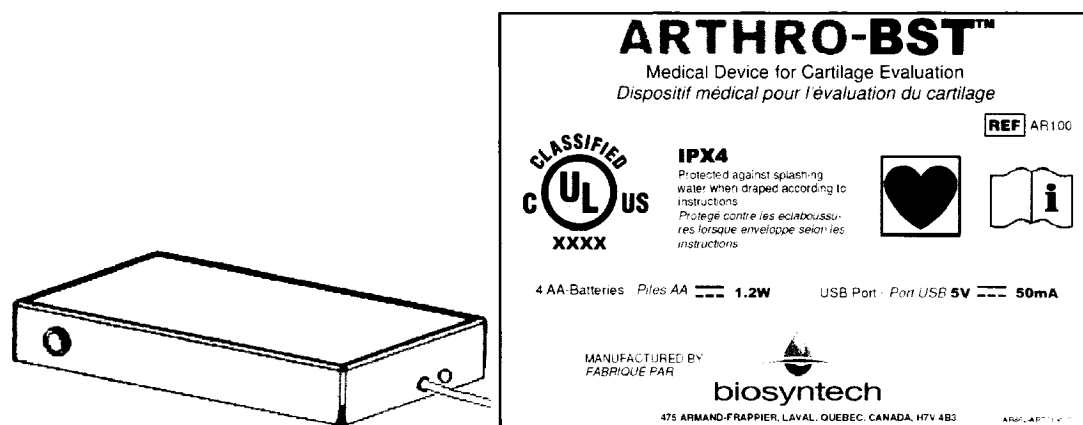


Figure 1.10. Illustration du boîtier d'isolation électrique et de son étiquetage.

Logiciel

Le logiciel de l'Arthro-BST™ comporte différents modules dont les principaux sont le module d'acquisition des signaux électriques, le module d'analyse et l'interface logicielle. Le module d'acquisition récupère les données en provenance du boîtier d'isolation électrique décrivant l'évolution temporelle des signaux électriques mesurés à un taux d'acquisition de 200 Hz par chacune des 37 microélectrodes de l'embout jetable durant les 5 dernières secondes avant la fin de la mesure. Des algorithmes filtrent les signaux de façon à réduire le niveau de bruit et à éliminer certains artefacts électriques comme la dérive de potentiel due à l'équilibration partielle des microélectrodes dans la solution saline. La figure 1.11 montre l'allure typique des signaux électriques provenant de chacune des 37 microélectrodes après le passage par le module d'acquisition.

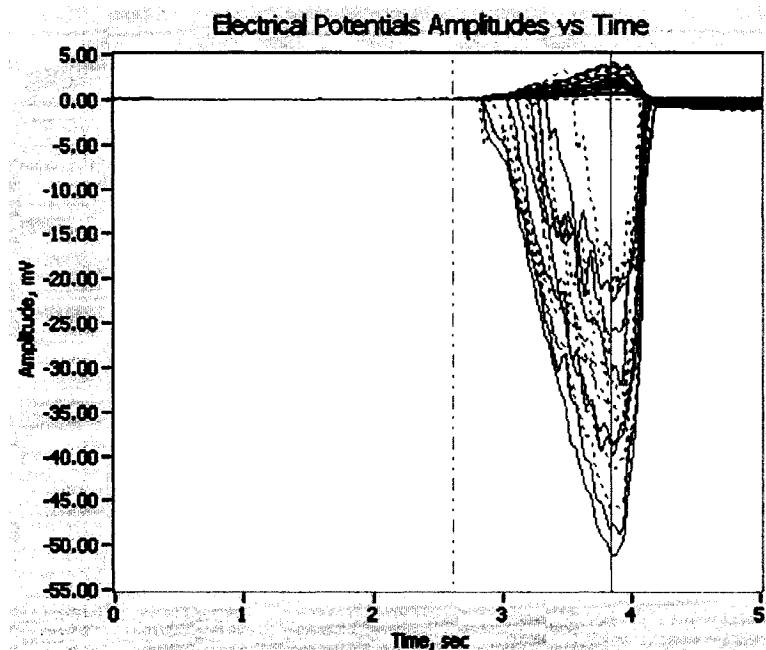


Figure 1.11. Évolution temporelle du potentiel électrique mesuré par chacune des 37 microélectrodes lors d'une indentation manuelle typique du cartilage articulaire.

Le module d'analyse a pour but de résumer toute l'information contenue dans ces signaux électriques par une valeur unique, le paramètre quantitatif, reflétant les propriétés électromécaniques et la fonction du cartilage. Ce module est présentement en évolution. Un des aspects important à considérer lors du développement de ce module est que pour refléter précisément les propriétés électromécaniques du cartilage, le paramètre quantitatif doit être indépendant de la façon dont le chirurgien effectue la mesure. Même avec beaucoup de pratique, il est très difficile de reproduire manuellement les mêmes conditions d'indentation d'une mesure à l'autre. Par conséquent, la première partie de ce module analyse l'évolution temporelle des signaux de façon à déterminer précisément les conditions d'indentation, c'est-à-dire l'orientation de l'indentateur par rapport à la surface du cartilage et la vitesse de compression. Parce que les microélectrodes reposent sur une surface semi-sphérique, lors de l'indentation, celles-ci ne contactent pas la surface du cartilage au même moment. Puisque le

positionnement des microélectrodes et le rayon de courbure de l'indentateur sont connus, en analysant les temps de contact de chaque microélectrode avec la surface du cartilage, il est possible d'évaluer l'orientation de l'indentateur, de même que la vitesse de compression en fonction du temps (figure 1.12).

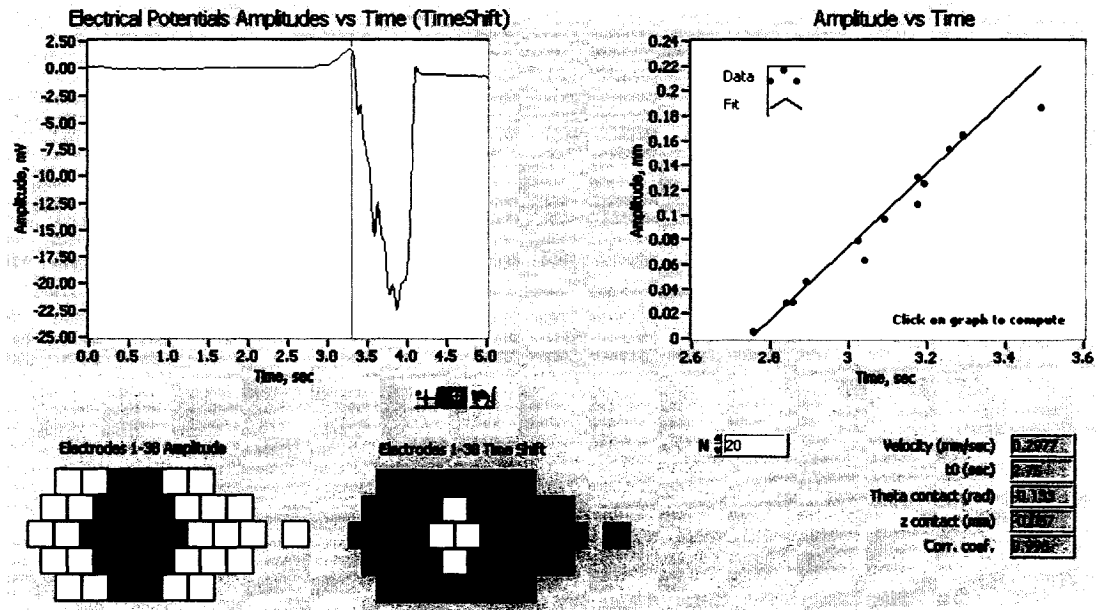


Figure 1.12. Détermination de l'orientation de l'indentateur par rapport à la surface du cartilage et de la vitesse moyenne de compression en utilisant les décalages entre les temps de contact de chaque microélectrode avec la surface du cartilage.

Avec ces paramètres, nous pouvons également déterminer précisément le temps correspondant à une amplitude de compression prédéterminée, exemple 150 microns dans la phase initiale de compression. Ainsi, peu importe comment la mesure est effectuée, l'analyse de la distribution du potentiel électrique est toujours faite à une amplitude de compression constante. Nous nous assurons aussi que l'analyse est possible même si le chirurgien comprime faiblement le cartilage et nous évitons que celle-ci soit corrompue par des artéfacts de mesures comme le glissement de l'indentateur sur la surface durant la mesure (qui survient surtout en fin de mesure). La

figure 1.13 présente le potentiel électrique mesuré par chacune des 37 microélectrodes lorsque l'indentateur se trouve à une amplitude de 150 microns. L'abscisse du graphique correspond à l'amplitude (ou distance dans la direction de compression) de chaque électrode par rapport à l'amplitude à laquelle se trouve le point de contact. Les potentiels électriques les plus négatifs sont mesurés au point de contact initial entre l'indentateur et le cartilage (où la pression est la plus élevée) et ceux-ci diminuent pour devenir presque nuls au point triple (où le bain, le cartilage et l'indentateur sont en contact). Le paramètre quantitatif actuel est calculé en intégrant la distribution de potentiel induite sur les électrodes en contact avec le cartilage (SPI : « Streaming Potential Integral »).

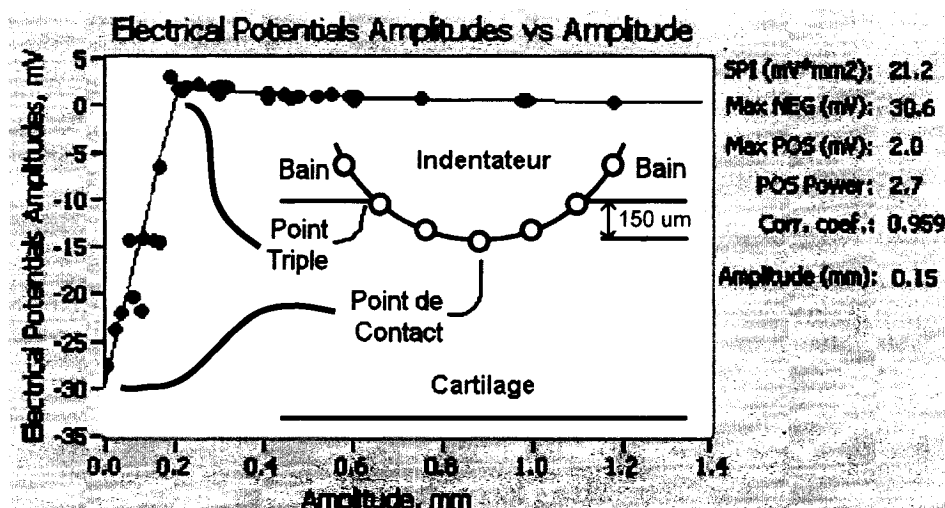


Figure 1.13. Distribution du potentiel électrique à la surface de l'indentateur en fonction de l'amplitude relative des microélectrodes et calcul de l'intégrale des potentiels électriques à une amplitude de 150 µm. Le schéma inséré illustre la correspondance entre la position approximative de certaines microélectrodes et le potentiel mesuré.

Finalement, l'interface logicielle (figure 1.14) facilite la tâche de l'utilisateur pour la prise et la gestion des données. Elle affiche le paramètre quantitatif calculé et d'autres informations relatives à la mesure comme l'orientation de l'indentateur par rapport au cartilage, la vitesse et l'amplitude de compression. Elle permet aussi de lier

les mesures aux positions testées dans l'articulation du patient et de sauvegarder les résultats.

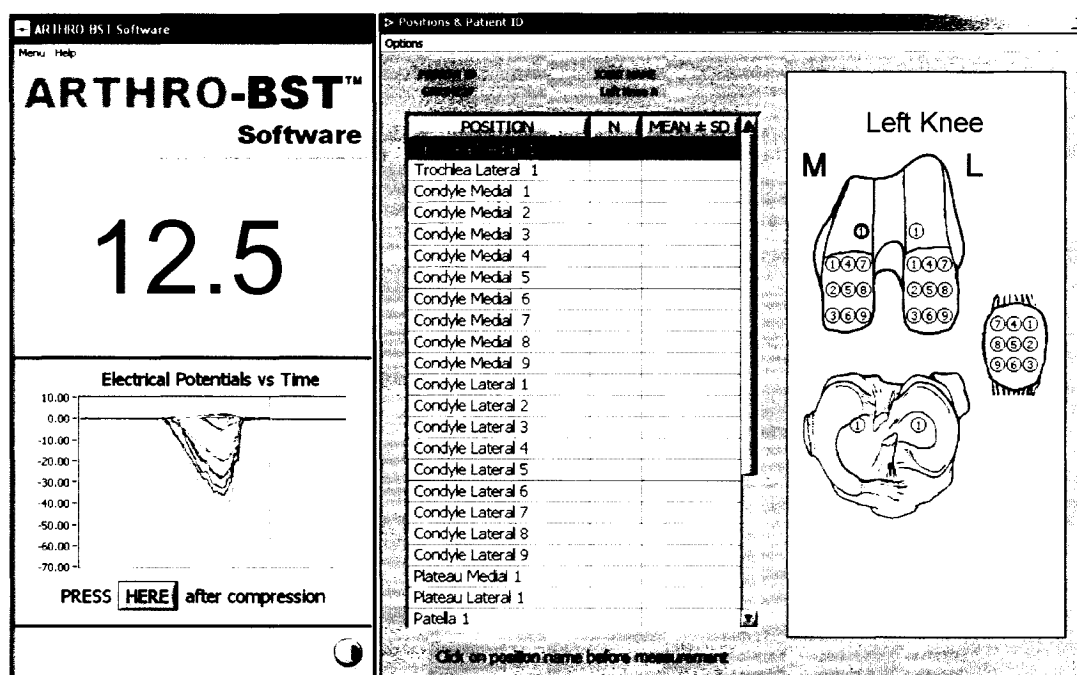


Figure 1.14. Interface logicielle de l'Arthro-BST™ permettant de lier les paramètres quantitatifs mesurés aux positions testées dans l'articulation du patient et de sauvegarder les résultats.

1.3.3 Procédure d'évaluation du cartilage en arthroscopie

Dans cette section, nous décrivons brièvement la procédure utilisée pour l'évaluation du cartilage articulaire du genou durant l'arthroscopie. [1.53] Dans un premier temps, le système Arthro-BST™ est assemblé (figure 1.15A) en respectant le champ stérile autour du patient. Évidemment, l'anesthésie standard du patient est indiquée; incluant l'anesthésie locale, l'anesthésie épidurale ou l'anesthésie générale. Le chirurgien procède d'abord à une arthroscopie de l'articulation et identifie les régions où

une évaluation du cartilage est souhaitée. La position de l'incision dans le genou pour l'introduction des outils doit être choisie de façon à faciliter l'accès de l'indentateur de l'embout stérile jetable aux régions d'intérêt. En maintenant l'articulation gonflée de solution saline, l'extrémité de l'embout est introduite dans l'articulation jusqu'à la région d'intérêt (figure 1.15B). L'indentateur est positionné à quelques millimètres au-dessus de la région du cartilage à évaluer (figure 1.15C). Dans l'interface logicielle, l'opérateur indique la position correspondante dans la liste prédéfinie de positions. Lorsque le logiciel indique que l'équilibrage des microélectrodes est atteint (moins de 10 secondes), le chirurgien comprime légèrement la surface du cartilage et relâche immédiatement la pression (environ 1 seconde) (figure 1.15D). L'opérateur de l'interface logicielle démarre l'analyse automatique des signaux et le logiciel affiche instantanément le paramètre quantitatif résultant. Ces étapes sont répétées pour chaque région nécessitant une évaluation.

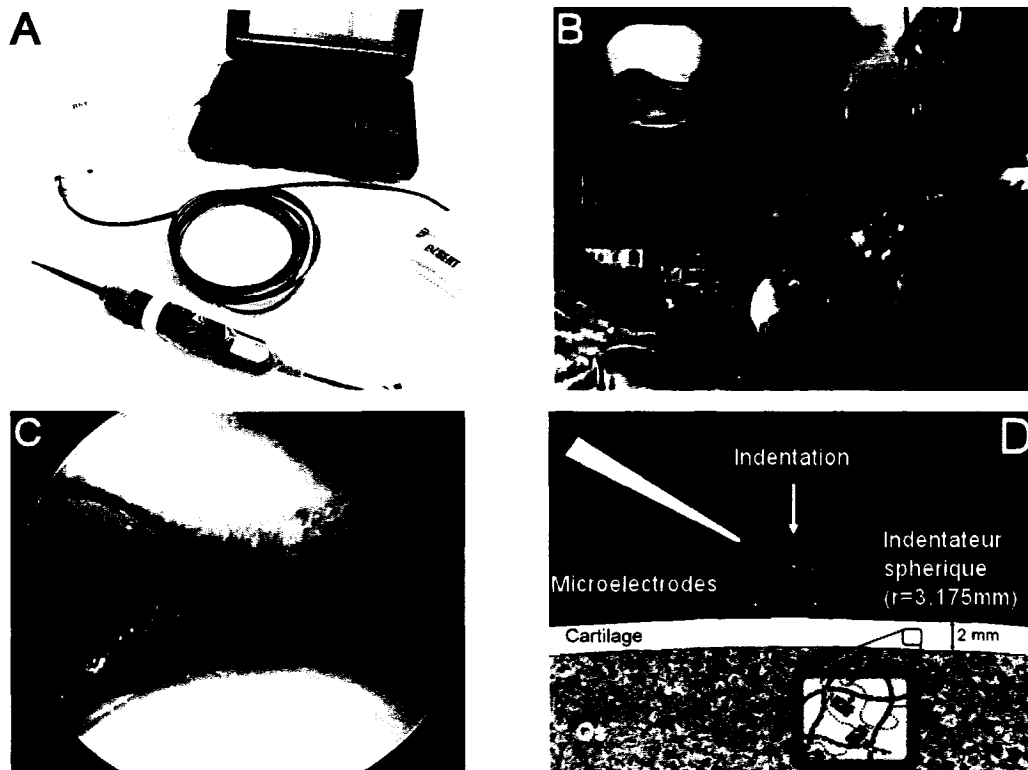


Figure 1.15. A) Le système Arthro-BST™ assemblé. B) Introduction de l'embout stérile dans l'articulation durant une procédure d'arthroscopie. C) Positionnement de l'indentateur à quelques millimètres de la région du cartilage à évaluer (vue arthroscopique). D) Géométrie d'indentation lors de l'évaluation du cartilage.

1.3.4 Cartographie d'un défaut focal

À titre d'exemple des résultats pouvant être obtenus avec l'Arthro-BST™, la figure 1.16 présente une cartographie *in vitro* du paramètre quantitatif (normalisé sur la valeur maximum) mesurée à la surface d'un échantillon de cartilage articulaire bovin présentant un défaut focal en son centre. Il est intéressant de constater que les paramètres quantitatifs obtenus dans la région du défaut sont très faibles (même sous le seuil minimal de détection de l'appareil). Ceci indique que les propriétés fonctionnelles

sont très faibles dans cette région. Ce résultat peut sembler évident à première vue parce que les mêmes conclusions sont possibles par simple observation de la surface de l'échantillon. Toutefois, cet outil apporte des informations supplémentaires reliées à l'étendue non visible de la dégradation. Cet exemple démontre bien que la zone de cartilage dégradé excède la région visible du défaut. Dans un contexte clinique, ce type de cartographie permettra de mieux définir la région de cartilage à traiter.

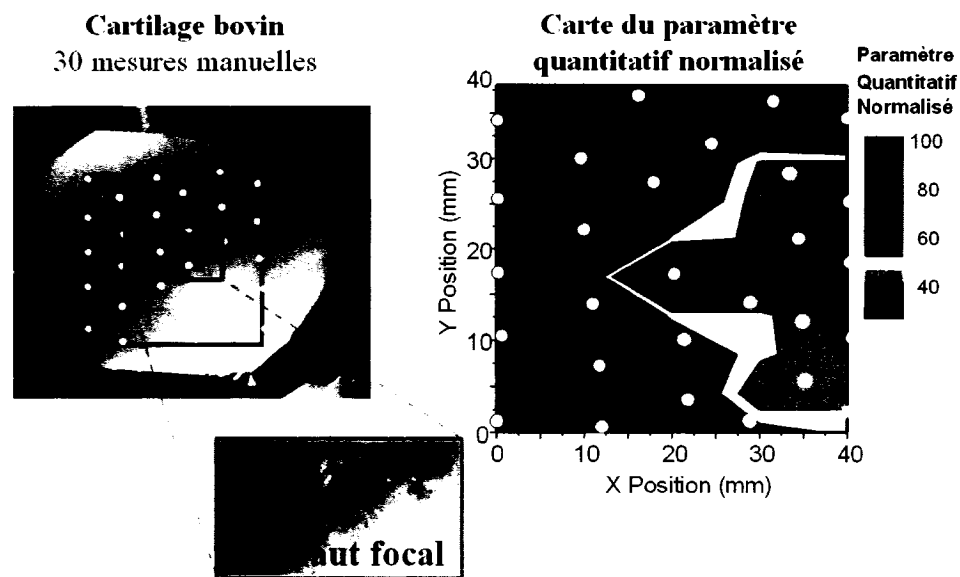


Figure 1.16. Cartographie *in vitro* du paramètre quantitatif à la surface d'un échantillon de cartilage bovin présentant un défaut focal en son centre.

1.4 Conclusion

La structure et la composition du cartilage articulaire seront utiles dans les prochains chapitres afin de mieux comprendre de quelle façon elles sont reliées à ses propriétés électromécaniques. Dans les chapitres suivants, nous allons développer un modèle visant la simplification de l'analyse des distributions de potentiel électrique mesurées avec l'Arthro-BST™. L'objectif est de tirer le maximum d'information de la distribution de potentiels électrique de façon à améliorer le paramètre quantitatif calculé.

CHAPITRE II

FABRICATION DES MICROELECTRODES

2.1 Présentation de l'article

Ce chapitre présente intégralement un article publié par le IEEE Transactions on Biomedical Engineering en décembre 2004. Cet article a été soumis au journal le 29 mai 2003. La numérotation des figures, formules et références a été refondue pour permettre une meilleure intégration à la thèse. La référence complète de cet article est : Quenneville, E, Binette, JS, Garon, M, Légaré, A, Meunier, M, Buschmann MD (2004). Fabrication and characterization of non-planar microelectrode array circuits for use in arthroscopic diagnosis of cartilage diseases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 51(12) 2164-73.

Un procédé de fabrication de matrices de microélectrodes sur des surfaces non planaires a été développé et les microélectrodes ont été caractérisées. Ces matrices de microélectrodes de platine enregistrent les signaux de potentiel d'écoulement générés lors de l'indentation du cartilage articulaire. Le substrat non plan a été produit par la déformation permanente d'une gaufre d'acier inoxydable de 7 pouces de diamètre de façon à créer 32 embossements semi-sphériques (rayon de courbure = 4,65 mm et hauteur 250 μm) en périphérie. La gaufre a été recouverte d'une couche isolante de polyimide de 2,5 μm d'épaisseur. Des procédés de microélectronique ont été utilisés pour produire 32 circuits (60 mm de longueur $\times$ 4 mm de largeur) chacun comportant 37 microélectrodes (diamètre = 100 μm) disposées sur un embossement. Une couche de polyimide photosensible de 2,5 μm d'épaisseur protège les lignes conductrices. À 100 Hz, les capacités entre une microélectrode et une autre microélectrode ou le substrat métallique étaient respectivement de $14,6 \pm 2,0$ et $34,4 \pm 3,3$ pF. L'impédance des microélectrodes dans une solution saline à 0,15 M (PBS) était de $0,25 \pm 0,08$ M Ω , alors

que le « crosstalk » ($V_{induit}/V_{appliqué}$) entre deux microélectrodes était de $0,20 \pm 0,11$ %. Des mesures d'indentation *in vitro* ont été réalisées sur du cartilage articulaire. Les microélectrodes ont montrées la génération de potentiel d'écoulement et la possibilité de détecter l'évolution du contact.

2.2 Fabrication and characterization of non-planar microelectrode array circuits for use in arthroscopic diagnosis of cartilage diseases.

2.2.1 Abstract

A process to fabricate non-planar microelectrode array circuits was developed and the microelectrodes were characterized. These platinum microelectrode arrays are for recording streaming potential signals generated during indentation of articular cartilage. The non-planar substrate was produced by permanent deformation of a 7 inch diameter circular stainless steel wafer to form 32 semi-spherical caps (radius of curvature = 4.65 mm and height = 250 μ m) at the periphery. The wafer was covered with a 2.5 μ m thick layer of insulating polyimide. Standard microelectronic processes were applied to produce 32 circuits (60 mm long $\times$ 4 mm wide) with 37 exposed circular microelectrodes (diameter = 100 μ m) centered over each semi-spherical cap. A 2.5 μ m thick photodefinable polyimide layer encapsulated the conducting lines. Capacitances between one microelectrode and either another microelectrode or the metallic substrate were 14.6 ± 2.0 and 34.4 ± 3.3 pF, respectively, at 100 Hz. The impedance of the microelectrodes in a 0.15 M saline bath (PBS) was 0.25 ± 0.08 M Ω while the crosstalk ($V_{induced}/V_{applied}$) between two microelectrodes was 0.20 ± 0.11 %, at 100 Hz. Indentation measurements were performed on articular cartilage *in vitro* showing electrical potentials that indicate electrode-tissue contact times and generation of streaming potentials. ***Index Terms*** : Cartilage electromechanics, microfabrication, Pt electrodes, streaming potentials.

2.2.2 Introduction

Articular cartilage is the dense weight-bearing connective tissue covering the ends of bones in diarthroidal joints. It assures frictionless articulating joint surfaces during movement and distributes joint forces to the underlying subchondral bone. [1.14] Unfortunately, a variety of mechanical, chemical, and biological agents can damage articular cartilage. [1.19, 2.1-2.3] Since adult cartilage is avascular, it has no access to normal wound repair processes and such injuries often slowly progress to diseases such as Osteoarthritis. [2.4] The lack of diagnostic tools capable of detecting cartilage degeneration in the early and potentially reversible stages of the disease, in addition to the absence of nerves in cartilage, may explain why diagnosis usually takes place at a symptomatic and essentially irreversible stage. At this point, few options other than joint replacement are available to the patient. [2.5, 2.6] In order to provide some specific indication of cartilage health versus disease, several instruments have been developed for *in vivo* cartilage diagnostics over the past decade. [1.45, 2.7-2.9] Most of these diagnostic devices are based on measurements of cartilage stiffness (except [2.9] that uses electromechanical surface spectroscopy). In contrast, we have developed a diagnostic method using electrical (streaming) potential measurements obtained with an array of microelectrodes and have shown that this electromechanical technique bears certain advantages over purely mechanical tests. [2.10-2.12]

Articular cartilage is characterized by solid and fluid phases, which represent 20 to 35% and 65 to 80% of the total mass, respectively. The solid phase is composed of a cross-linked collagen network (~60%), proteoglycans (~30%), in addition to other proteins and glycoproteins. The main proteoglycan in cartilage, aggrecan, is composed of negatively charged glycosaminoglycan (GAG) chains attached to a central core protein. These molecules are entrapped within the collagen network via the formation of large (i.e. ~100 MD) aggregates of aggrecan and thereby generate an excess of mobile positive ions in the fluid phase to maintain electroneutrality. [2.13] Under equilibrium

conditions, with no load or fluid flow, these opposite charges are symmetrically arranged so that no net macroscopic electric field exists. However, compression of the cartilage produces streaming potentials via the induction of a flow-generated displacement of the positively charged mobile counterions relative to the fixed, non-mobile, negatively charged proteoglycans. [2.14-2.17] Because they are related to the composition and the integrity of the extracellular matrix, streaming potentials created at the articular surface during compression have been shown to be sensitive indicators of cartilage health or stage of degeneration. [1.49, 2.18]

The geometry of indentation testing is well suited for *in vivo* assessment of cartilage function through arthroscopic portals. [2.19] To record the streaming potentials during cartilage compression, a microelectrode array needs to be integrated into the surface of the indenter. The shape of the indenter, as well as the microelectrode distribution, should be optimized in order to facilitate cartilage evaluation. The use of a semi-spherical indenter presents some advantages over the other possible shapes. For example, the shape of the region of the indenter in contact with the cartilage is independent of the orientation of the indenter relative to the cartilage surface (this is not the case for a plane-ended indenter). This shape also minimizes generation of stress concentrations in the cartilage (e.g. such as those at the border of a plane-ended indenter). [2.20] Also, the use of a high density microelectrode array provides a great amount of information characterizing the manually applied indentation, since a distinct and sharp temporal response is produced by each electrode when it touches the tissue. Thus displacement and speed of the indenter as well as the indenter-cartilage contact area during cartilage compression can be monitored with high temporal resolution.

Macroscopic techniques are not well adapted for the production of high-density microelectrode arrays. Processes developed for microelectronics are more appropriate for such miniaturization requirements. However, these processes are currently only compatible with highly flat and smooth substrates. Since the microelectrode arrays need

to lie on a semi-spherical surface, a deformable substrate needs to be embossed at different locations before the fabrication process begins. The main problem that arises here when using non-planar substrates in microelectronic processes, in particular photolithography, is that a significant gap between the photomask and the substrate surface in some regions is unavoidable. This gap reduces the spatial resolution of the process due to optical diffraction. However, if the smallest dimension to be transferred from the photomask to the substrate is compatible with this loss of resolution, standard photolithographic processes on minimally deformed substrates can still be used.

In this report, the fabrication process for microelectrode array circuits on non-planar surfaces is presented along with their electrical characterization. This microelectrode array constitutes the sensing element of a minimally invasive hand-held arthroscopic device (Arthro-BSTTM, Bio Syntech Canada Inc., Laval, Canada) for the objective evaluation of articular cartilage structure and function for early diagnosis of arthritis and characterization of tissue repair.

2.2.3 Material and Methods

Non-planar Microelectrode Array Fabrication

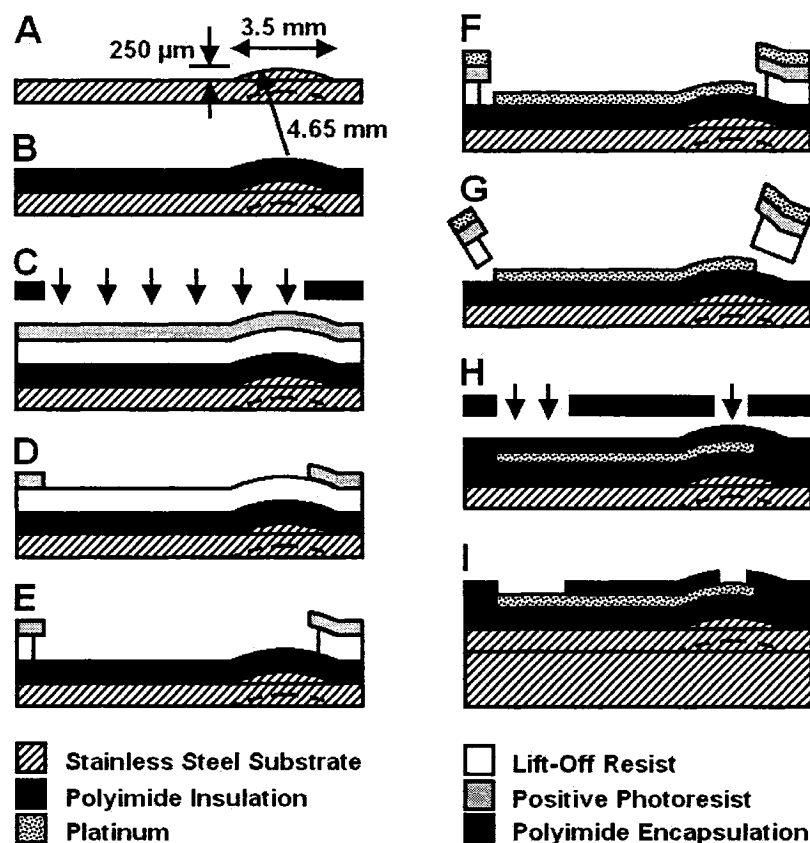


Figure 2.1. Fabrication process for the microelectrode array circuits. A) The semi-spherical caps were embossed in a stainless steel substrate using a deformation press. B) A layer of polyimide was spin-coated over the substrate. C) A lift-off resist (LOR) and a positive resist were applied onto the polyimide layer and exposed to UV through a metallic layer mask. D) The positive resist was developed, and E) the LOR layer chemically etched. The metallic layer (20 nm Ti followed by 180 nm Pt) was sputtered over the wafer, and G) the unwanted metal was removed by lift-off. H) An encapsulation layer of a photodefinable polyimide was spin-coated and exposed to UV through the encapsulation layer mask. I) The encapsulation layer was developed and cured to expose 100 μm diameter measurement points (37 per spherical cap in a hexagonally pattern + one reference electrode 1 cm away from the center of the cap) and the $0.8 \times 0.8 \text{ mm}^2$ square pads for connection to the data acquisition system. The wafer containing multiple microelectrode circuits was then diced. The back of the spherical cap was filled with glue and the circuit was glued over a stainless steel support.

A schematic of the fabrication process is shown in figure 2.1. Reagents were chemical grade unless otherwise noted. A stainless steel foil type 316, ~100 μm thick, (#69395, Precision Brand, Downers Grove, IL) machined as 7" circular wafers was used as a substrate. They were deformed with a custom deformation press in order to create 32 semi-spherical caps (curvature radius = 4.65 mm, cap height = 250 μm , cap diameter = 3.5 mm) at the periphery of the wafer (figure 2.1A). These spherical caps were made prior to the photolithographic process in order to avoid disruption of the thin film layers during embossment. The deformation profile of every spherical cap and the positioning of each cap on the wafer were critical since photolithography masks were aligned with the top of these caps with a lateral precision of $\pm 25 \mu\text{m}$.

The conducting metallic substrate was insulated with polyimide. The wafers were first thoroughly cleaned using heated solvents in the following order: OpticlearTM (NDIOE-101, DiaMed Lab Supply Inc., Mississauga, ON), acetone, isopropanol and water. They were then dried with a nitrogen gun and baked in a wafer oven at 200°C for 30 minutes. A promoter (VM-651, HD MicroSystems, Parlin, NJ) of polyimide adhesion to the metallic substrate was spin-coated onto the wafer surface followed by a thin layer of polyimide (PI-2555, HD MicroSystems) (figure 2.1B). The polyimide layer was cured in 40% RH lab air up to 300°C followed by nitrogen up to 350°C (2°C/min) for 2 hours. Thickness after cure was approximately 2.5 μm and surface roughness was less than 0.1 μm according to the profilometer (Dektak 3030, Veeco Instruments Inc., Woodbury, NY). Wafers were again cleaned and dried with the method described above.

A two-resist photolithographic process was applied prior to deposition of the metallic layer (figure 2.1C-D-E). First, a 1 μm thick layer of lift-off resist (LOR) (LOR-10A, MicroChem Corp., Newton, MA) was spin-coated and prebaked at 140°C for 35 minutes in order to dry the LOR film and to establish its development and undercut rate. Then, a second 1 μm thick layer of positive photoresist (HPR-504, OCG Microelectronic

Materials Inc., East Providence, RI) was spin-coated over the LOR layer and softbaked at 110°C for 30 minutes in the wafer oven. This layer of photoresist was exposed (figure 2.1C) to UV light (G-line, $\lambda = 436$ nm) for 8 seconds through the metallic layer photomask (custom-design 7" $\times$ 7" $\times$ 0.120" Sodalime AR Chrome produced by Image Technology, Palo Alto, CA) in the mask aligner (KSM MA 4, Karl Süss, Germany). During exposure, the mask was not in full soft-contact with the embossed wafer. Rather, only the tops of the 32 spherical caps were in soft-contact with the mask while the flat region of the wafer was separated from the mask by the height of the caps, i.e. 250 μ m. The positive photoresist was developed for 40 seconds and then hardbaked at 125°C for 30 minutes in the wafer oven. The patterned LOR layer was then removed by etching for 45 seconds in the chemical etchant solution (LDD-26W, MicroChem Corp.) that also created a 1.5 μ m undercut (figure 2.1E). The remaining resists were then hardened at 120°C for 30 minutes in the oven.

A platinum layer was sputtered over the wafer (magnetron sputtering) (figure 2.1F). To improve the adhesion of this layer onto the polyimide coating, a 20 nm titanium layer was applied prior to the platinum layer. This single deposition process gave a 200 nm metallic layer composed of a 180 nm platinum layer on top of a 20 nm titanium layer. The unwanted regions of the metallic layer were removed by dissolving the resist layer in a liquid etchant for the LOR (Remover PG, MicroChem Corp.) in order to form the electrodes, the contact pads and the electrical conductors (figure 2.1G).

An encapsulating layer of photosensitive polyimide (PI-2723, HD Microsystems) was spin-coated over the wafer and then softbaked at 75°C for 1 hour in the wafer oven. The polyimide film was exposed to UV (G-line, $\lambda = 436$ nm) for 90 seconds through an encapsulation layer photomask (custom-design 7" $\times$ 7" $\times$ 0.120" Sodalime AR Chrome produced by Image Technology) in the mask aligner (figure 2.1H). Since this polyimide behaves like a negative working resist, the regions not exposed to UV were dissolved for 70 seconds in a polyimide developer followed by 2 minutes in a rinse solution (DE-8180

and RI-9180, HD MicroSystems). A 10 second (50:50, DE:RI) transition step between the developer and the rinse steps was also included. Wafers were gently dried with the nitrogen gun and then cured as for the first polyimide layer. The thickness of the cured layer was approximately 2.5 μm . Two types of patterns were transferred by photolithography onto the encapsulation layer: i) the circular openings over the microelectrodes (diameter = 100 μm) and ii) the 0.8 mm $\times$ 0.8 mm square windows to create contact pads for signal acquisition.

Each of the 32 electrode circuits was then diced using scissors (a wafer saw or a die cutting technique could also be used). The back of the spherical cap was filled with glue (to increase its stiffness) and the circuit was glued onto a thick stainless steel type 316 support using medical grade cyano-acrylate glue (#4011, Loctite, Mississauga, Canada).

Electrical Characterization of the Microelectrode Array Circuits

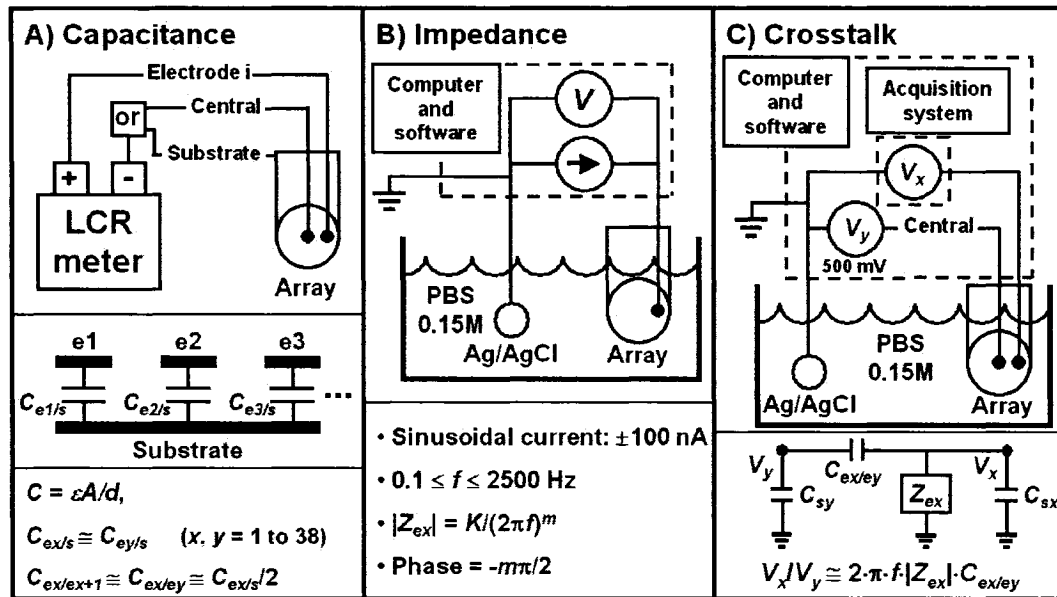


Figure 2.2. Schematics of the setups used for the electrical characterization of the microelectrode arrays. A) The capacitance between each microelectrode of the array and either the central microelectrode or the metallic substrate was measured using a LCR meter at 100 Hz. B) The impedance of the microelectrodes to the passage of a 100 nA sinusoidal current was evaluated using an in-house computer-driven current source and voltmeter in the frequency range 0.1 to 2500 Hz. For the current to flow, the array was immersed along with a 1 cm² Ag/AgCl reference electrode in a 0.15M PBS bath. The equations used in the impedance analysis are also shown. C) The crosstalk level between electrodes was evaluated in the PBS bath by applying a 500 mV sinusoidal voltage between the Ag/AgCl reference electrode and the central microelectrode of the array and then by measuring the induced voltage signals between the reference electrode and each of the other microelectrodes. The simplified equivalent electrical circuit used to analyze the frequency behavior of the crosstalk is also shown [2.21].

The capacitance between each microelectrode x and either the stainless steel substrate, $C_{ex/s}$, or the central microelectrode of the array, $C_{ex/ey}$, was measured using an

LCR meter (4274A, Hewlett-Packard) at 100 Hz (figure 2.2A). These capacitances are mainly due to the conducting path from each microelectrode to its contact pad rather than to the microelectrode itself since the former has a much larger area than the latter.

The impedance of the microelectrodes was evaluated in the frequency range of 0.1 to 2500 Hz by immersing the array tip in a 0.15 M phosphate buffered saline solution (PBS) and injecting a sinusoidal current of ± 100 nA through individual microelectrodes in the PBS and then out of solution via a 1 cm^2 Ag/AgCl electrode (figure 2.2B). An equilibration time of 15 minutes was allowed prior to measuring the impedance using a custom bidirectional-output voltage controlled current source with buffered feedback described in figure 4-37 of [2.22]. The amplitude, phase and total harmonic distortion (THD) of the impedance were calculated based on the Fast Fourier Transform (FFT) of 20 cycles of the signal and neglecting the impedance of the bathing solution and the reference electrode. The THD was calculated as the inverse ratio of the amplitude of fundamental frequency of the FFT to the sum of the amplitudes of the next 7 harmonics. In the frequency range 10 to 2500 Hz, results were described by $|Z_{ex}| = K/(2\pi f)^m$, where, $|Z_{ex}|$, is the impedance amplitude of the microelectrode x , K , has the dimension of an ohmic impedance and, m , is determined by the electrode material. This model also predicts a constant phase of $-m\pi/2$. [2.23]

Crosstalk between microelectrodes x and y is defined as the ratio of the induced potential on x divided by the potential applied on y . The level of crosstalk between microelectrodes was determined with the array circuit immersed in a PBS bathing solution and referenced to the Ag/AgCl electrode (figure 2.2C). A 500 mV sinusoidal signal in the frequency range 0.1 to 2500 Hz was applied between the central microelectrode of the array (on its contact pad, i.e. V_y in figure 2.2C) and the reference electrode using an electrically isolated current source in the mV/V mode (model 2200, A-M Systems, Carlsborg, WA). The crosstalk signals induced on the other microelectrodes were then transferred to the acquisition system. A programmable

electronic conditioning module was used for amplification (30X) and filtering. Then signals were transferred to a data acquisition card (PCI-6031E, National Instrument) in a computer (Intel Pentium 4, 1.7 GHz) for digitization with 16 bits resolution at a sampling rate of 40 times the measured frequency. [1.48] The amplitude, phase and THD of the crosstalk signals were calculated as for the impedance. The frequency behavior of the crosstalk was analyzed with a simplified electrical equivalent circuit model described in [2.21] and presented here in figure 2.2C. This model predicts the crosstalk to be :

$$\frac{V_x}{V_y} = \frac{j \cdot 2\pi f \cdot C_{ex/ey}}{j \cdot 2\pi f \cdot (C_{ex/ey} + C_{sx}) + 1/Z_{ex}} \quad (2.1)$$

where V_x and V_y are respectively the induced and applied voltages, j is $\sqrt{-1}$, f is the frequency of the applied signal, $C_{ex/ey}$ is the capacitance between microelectrodes x and y , and Z_{ex} and C_{sx} are respectively the impedance and the shunt capacitance to the solution of the microelectrode recording the crosstalk signal. The value of shunt capacitance, C_{sx} , should be of the same order as $2C_{ex/ey}$ since the polyimide encapsulation layer has almost the same thickness as the insulation layer (see the discussion). With the measured values of the different parameters (see the results section), it can be assumed that $Z_{ex} \approx 1/[j2\pi f \cdot (C_{ex/ey} + C_{sx})]$ for the frequency range under consideration and the ratio of the induced signal over the applied signal can be simplified to [2.21]:

$$\frac{V_x}{V_y} \approx j \cdot 2\pi f \cdot Z_{ex} \cdot C_{ex/ey} \quad (2.2)$$

Electromechanical Indentation of Articular Cartilage

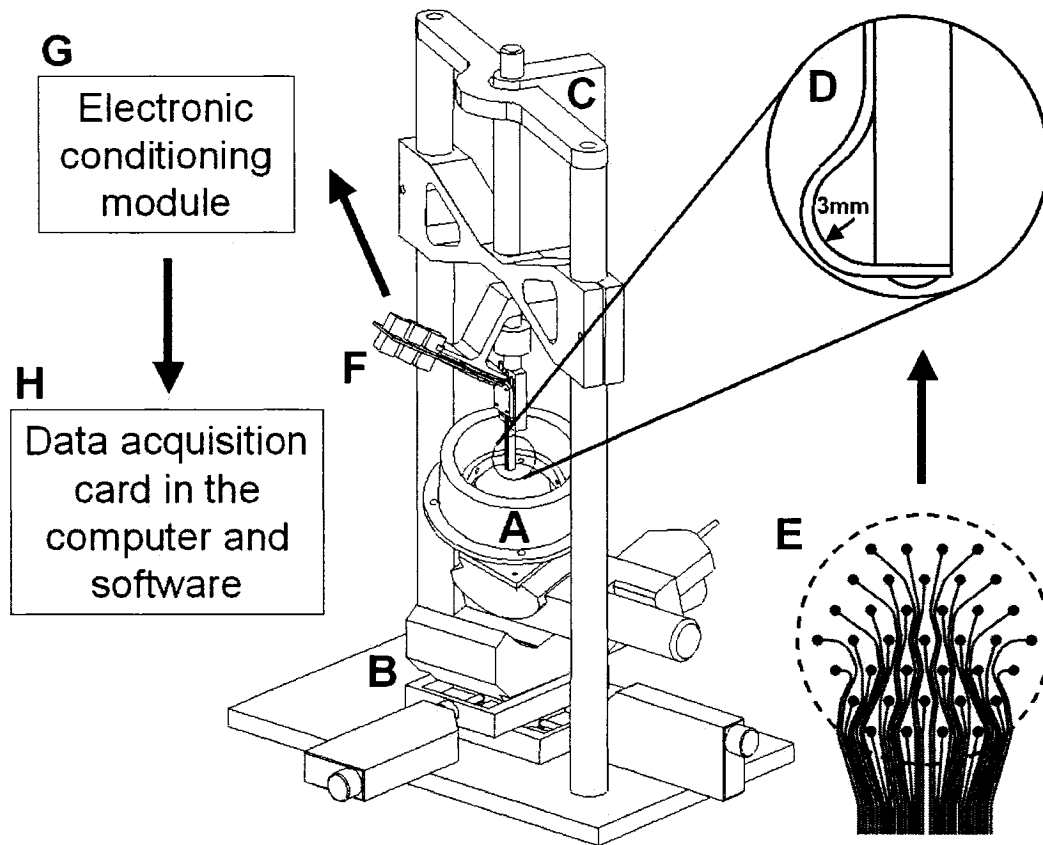


Figure 2.3. Electromechanical testing apparatus for *in vitro* indentation of articular cartilage attached to bone. A) The cartilage sample was fixed to the bottom of the testing chamber using screws. The test chamber was filled with buffered saline solution and B) mounted on 2 linear and 2 angular actuators used to orient the cartilage surface perpendicularly to the compression axis of C) the vertical linear actuator. D) The microelectrode array circuit was glued onto a stainless steel shaft such that E) the microelectrode array on the spherical cap faces the cartilage surface. The streaming potentials measured by the array were acquired by F) a high impedance acquisition system composed of a conditioning card and G) an electronic conditioning module. H) The amplified signals were then transferred to a computer with custom software for data acquisition and analysis.

A block of articular cartilage (2 cm $\times$ 2 cm) attached to a thick layer of subchondral bone (1 cm) was harvested from the load-bearing region of a two-year-old bovine shoulder and fixed to the base of a testing chamber (figure 2.3A) that was connected to a mechanical testing apparatus (Mach-1TM Mechanical Tester, Bio Syntech Canada Inc., Laval, Canada) (figure 2.3). The microelectrode array circuit (figure 2.3E) was mounted on the vertical linear actuator of the tester with the spherical cap facing down (figure 2.3D). The testing chamber was filled with 0.15 M PBS solution and the cartilage surface was oriented perpendicularly to the compression axis using the angular actuators (figure 2.3B), so that the spherical cap would indent the cartilage surface perpendicularly with the central electrode of the array touching the cartilage surface first. Five ramp-release indentations were then applied using a compression amplitude of 300 μ m and speed of 100 μ m/s followed by a 2 second wait phase (plateau) and a release at -1000 μ m/s. The indentations were performed at the same position on the sample with a rest time of 1 hour 30 minutes between compressions. The streaming potential signals measured with the microelectrode array were recorded by a high input impedance acquisition system (figure 2.3F-H). The electrical potential signals were first transferred to a conditioning card designed to buffer signals with high input impedance followers (OPA4350, Burr-Brown, Tucson, AZ). Signals were then transferred from the conditioning card to the programmable electronic conditioning module then to the data acquisition card of the computer (as for the crosstalk measurements). The acquisition rate was 600 Hz/channel and a 100 Hz low pass filter was used. [1.48] Each signal was referenced to the potential of a 38th platinum microelectrode with the same dimensions as the other, but located 1 cm away from the center of the spherical cap. This differential referencing minimized noise pick-up, microphonic effects, as well as the electrical drift of the platinum microelectrodes in the saline bath. The contact between the microelectrode array circuit and the conditioning card was achieved with a custom 15 cm long polyimide-copper flexible circuit (from Flexible Circuit Technology Inc., St. Paul, MN).

2.2.4 Results

Non-planar Microelectrode Array Fabrication

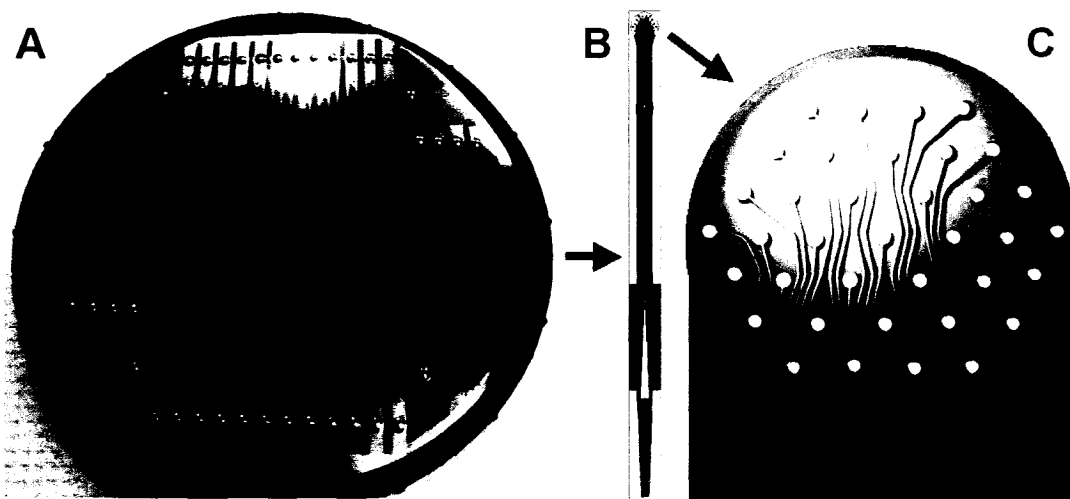


Figure 2.4. A) Completed microelectrode array circuits ($n = 32$) on one wafer prior to dicing. B) Schematic of the metallic layer of one completed microelectrode array. C) Schematic of the 37 microelectrodes over the semi-spherical cap at one end of the circuit.

Thirty-two microelectrode array circuits on a 7 inch stainless steel wafer are shown in figure 2.4A. The arrays were fabricated on top of semi-spherical caps embossed at the periphery of the metallic wafer at the beginning of the process. All of the thin film processing steps were completed for the wafer shown in figure 2.4A and this wafer is ready for dicing. A schematic of the metallic layer of one completed microelectrode array circuit is presented in figure 2.4B. The 38 contact pads are located on three columns at the bottom of the figure. The microelectrode array on the semi-spherical cap is located at the top end of the circuit. A thin platinum conducting line with a $25\text{ }\mu\text{m}$ width links each microelectrode to its corresponding contact pad. A schematic enlargement of the top end of the circuit is presented in figure 2.4C where 37

microelectrodes are shown over the semi-spherical cap. The distance between any two adjacent microelectrodes (500 μm) is five times their diameter (100 μm). A 38th microelectrode, with the same diameter and used for referencing the other microelectrodes, is located 1 cm away from the center of the spherical cap (not shown).

Electrical Characterization of the Microelectrode Circuits

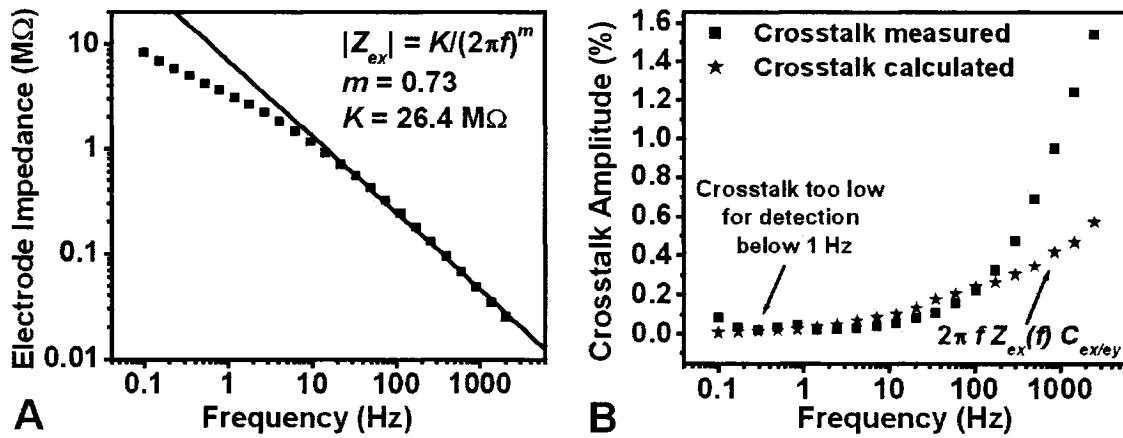


Figure 2.5. A) Representative behavior of microelectrode impedance versus frequency. Impedance above 10 Hz was fit to $|Z_{ex}| = K/(2\pi f)^m$ to obtain $m = 0.73$ and $K = 26.4 \text{ M}\Omega$. B) Representative behavior of the crosstalk amplitude versus frequency measured on an adjacent electrode when a 500 mV sinusoidal signal was applied to the central microelectrode of the array. The black stars represent the calculated crosstalk values based on the simplified equivalent circuit model, i.e. $V_x/V_y \cong 2\pi f \cdot |Z_{ex}(f)| \cdot C_{ex/ey}$, with the impedance of A) and the average value of table 2.1 for $C_{ex/ey}$.

The capacitance at 100 Hz between any two microelectrodes and between a microelectrode and the substrate were 14.6 ± 2.0 and 34.4 ± 3.3 pF, respectively ($n = 100$) (table 2.1). The impedance of a $7.9 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$ platinum microelectrode was $0.25 \pm 0.08 \text{ M}\Omega$ at 100 Hz ($n = 100$) (table 2.1). Microelectrode impedance varied with frequency from 10 to 2500 Hz similarly to that predicted by the model (figure 2.5A). [2.23] The best fit of the experimental data to the model over this frequency range was

obtained with $K = 26.4 \text{ M}\Omega$ and $m = 0.73$. When the frequency was below 10 Hz, the model overestimated the electrode impedance. The crosstalk measured at 100 Hz was $0.20 \pm 0.11\%$ ($n = 100$) (table 2.1). The variation of the crosstalk with frequency, at frequencies below 200 Hz, was close to that predicted by the simplified equivalent circuit model described in the method (figure 2.5B). [2.21] At higher frequencies greater than 200 Hz the discrepancy between measured crosstalk values and the model became significant.

Table 2.1. Average values and standard deviations ($n = 100$) for the electrical characteristics of the microelectrodes at 100 Hz.

	Capacitance ^a		Impedance ^b			Crosstalk ^b		
	Central Electrode (pF)	Substrate (pF)	Amplitude (M Ω)	Phase ($^{\circ}$)	THD (%)	Amplitude (%)	Phase ($^{\circ}$)	THD (%)
Average	14.6 [17.2]	34.4 [28]	0.25 [0.24]	-69 [-66]	0.71	0.20 [0.23]	50 [24]	8
St.Dev.	2.0	3.3	0.08	6	0.76	0.11	5.5	5

The values predicted by the different models for the capacitance (figure 2.2A), impedance (figure 2.2B), and crosstalk (figure 2.2C) are presented in square brackets.

^a Capacitances between one electrode and either the central microelectrode of the array or the metallic substrate. ^b Values obtained when the central microelectrode of the array is injected with 500 mV.

Electromechanical Indentation of Articular Cartilage

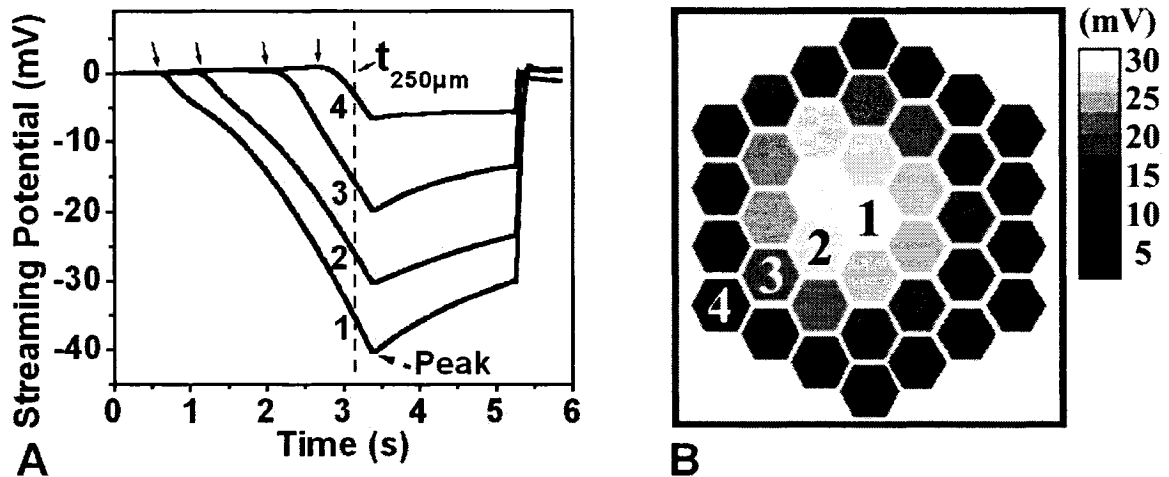


Figure 2.6. A) Representative streaming potentials measured during indentation of articular cartilage attached to bone with the microelectrode array on the semi-spherical cap. A 300 μm compression at 100 $\mu\text{m/s}$ was applied followed by a 2 second wait phase (plateau) and then a release at -1000 $\mu\text{m/s}$. Four representative streaming potential signals (corresponding to the numbered electrodes in B) show the initial time of contact (arrows), followed by increasing negative potentials up until the peak where compression stopped. Partial relaxation occurred during the plateau followed by a quick return to ground at release. B) The hexagonal electrode pattern is shown in gray scale where lighter tones indicate higher absolute potentials at the time corresponding to a 250 μm compression of the central electrode (vertical dotted line in A).

The spatial distribution and time-dependence of the electrical potentials measured by the microelectrode array on the spherically-shaped tip during indentation of articular cartilage are shown in figure 2.6A. After perpendicular alignment and determination of the height of contact with the articular surface, indentation at constant velocity resulted in an increasingly negative potential once the electrode contacts the articular surface (arrows in figure 2.6A). When interpreting these results, it is important to note that streaming potential is approximately proportional to interstitial fluid

pressure. [1.48] Given the semi-spherical geometry of the indenter tip, each microelectrode contacted the cartilage surface at a different time with the central microelectrode contacting cartilage first. Knowing the curvature of the indenter and the contact time of each signal, it was possible to deduce the point of contact of the indenter with the cartilage surface and to calculate the speed at which the cartilage was compressed. For all the microelectrodes, the highest streaming potential amplitude was measured at a displacement of 300 μm corresponding to the end of the applied compression. During the subsequent 2 second wait phase, or plateau, streaming potentials decreased due to fluid flow-related relaxation and dissipation of interstitial fluid pressure. The indenter was then released and all the potentials returned to zero. For the five successive indentations, the maximum streaming potential amplitudes were -41.5, -41.0, -40.5, -39.9 and -39.5 mV respectively and the radial profiles were almost identical (not shown). These results were not averaged. A snapshot of the two-dimensional potential profile across the hexagonal array at the time when the central electrode was at a 250 μm depth shows the 2D distribution of potentials with higher values (and therefore pressures) within the central region that decrease towards the periphery (figure 2.6B).

2.2.5 Discussion

The deformability of the composite substrate (a polyimide thin film over a metallic foil) constitutes a major advantage over rigid semi-conductor wafers commonly used in microfabrication. In particular, this deformability allows the substrate to be embossed to create semi-spherical caps for use in cartilage diagnosis via electromechanical indentation. Also, it allows the resulting circuits to be deformed in order to conform to almost any shape of the solid support. We have verified that the circuit can be permanently bent to a radius of curvature down to 5 mm (perpendicularly to the metallic traces) without thin film fracture or variations in the recorded potentials.

The most obvious difficulty when using standard microfabrication processes on non-planar surfaces results from optical diffraction of the UV light by the photomask during photolithography. In our case, the mask is placed about 250 μm above the lower non-embossed flat regions of the substrate during the soft-contact with the top of the semi-spherical caps. Thus, optical diffraction increases the area exposed to UV in the resist layer to be slightly larger than that of the clear area on the photomask. In order to design the photomask, it is necessary to know the minimal pattern dimension that can be resolved with this gap. Based on Rayleigh's criterion, in the approximation of Fraunhofer diffraction for multiple linear gratings, the minimal pattern dimension that can be resolved with this gap is about 15 μm (i.e. $\sim 1.4 \cdot (\lambda \cdot \text{gap})^{1/2}$). [2.24] Using this theoretical dimension as a reference, we decided on 25 μm as the minimal pattern dimension on the photomask. For multiple linear gratings of 25 μm spaced by 250 μm from the substrate, it can be calculated that only 3% of the total illumination will exceed the pattern boundaries defined by the photomask. If the exposure time is controlled to avoid overexposure, the resist can still be patterned with the original mask layout, but diffraction will result in poor wall definition. [2.25] This situation will compromise any attempt to use standard lift-off processes.

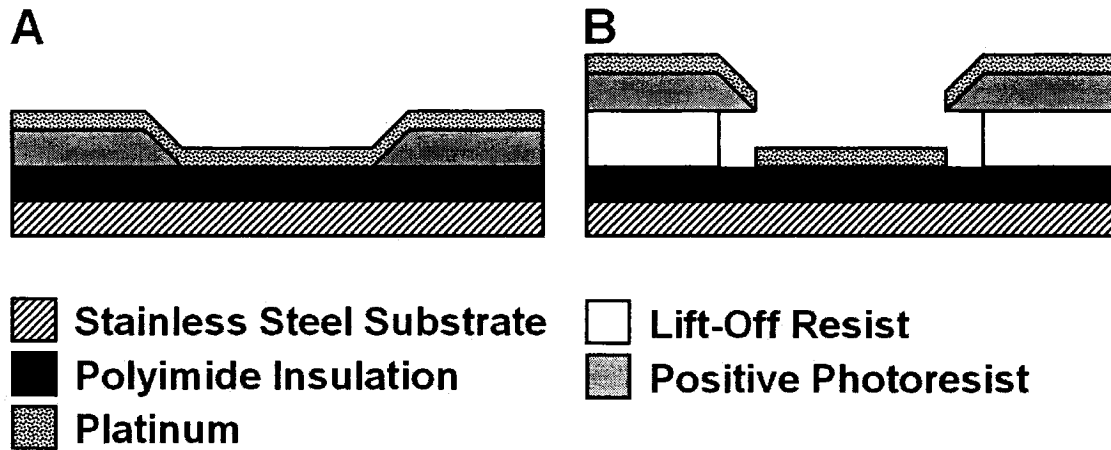


Figure 2.7. A standard lift-off process compared to a LOR lift-off process for the lithography of the metallic layer. A) In a standard lift-off process, diffraction on the photomask (spaced by a $250\text{ }\mu\text{m}$ gap) will cause a significant thickness variation in the resist walls, so that the sputtered metallic thin film will form a continuous layer over the whole wafer and the unwanted metal will be difficult to remove. B) The use of a second underlying resist that can be chemically etched solves the problem of the resist wall profile. The underlying resist is self-aligned with the top photoresist layer. The etching time is optimized to completely remove the resist where the metallic layer is needed and to create an undercut that will facilitate the lift-off of the unwanted metal.

By using two resists (a standard positive photoresist over a chemically-etched resist) instead of a single resist, the lift-off process can be realized successfully (figure 2.7). With a single resist (figure 2.7A), diffraction will cause a significant thickness variation in the resist walls and the sputtered metallic thin film will form a continuous layer over the whole wafer. This will reduce access of the solvent to the resist layer and compromise the removal of unwanted metal. A second underlying resist, that can be chemically etched, solves this problem of the resist wall profile (figure 2.7B). No extra lithographic step is needed to define the underlying resist, since it is self-aligned with the first resist layer. The etching time is however optimized to completely remove the resist where the metallic layer is needed and to create an undercut that is compatible with the

lift-off process. Note that excessive etching time will cause the top resist layer (thinner at the edge) to collapse on the substrate and the result will be equivalent to the single resist case. Once the metallic layer is sputtered over the wafer, the unwanted metal is completely removed by dissolving the bottom resist in its associated solvent.

Since the thickness of the polyimide isolation layer is very small, a capacitance between each microelectrode trace and the metallic substrate can be significant and must be measured (figure 2.2A). Using the relative dielectric constant for the polyimide [2.26], 3.4, the average capacitor surface, 2.3 mm^2 , and the average polyimide layer thickness, $2.5 \text{ }\mu\text{m}$, the average capacitance of the microelectrode traces with the substrate, $C_{ex/s}$, should be around 28 pF. This estimate is close to the value shown in table 2.1 of $34.4 \pm 3.3 \text{ pF}$. Thickness variations in the polyimide layer, particularly at the top of the semi-spherical cap where it is thinner, could be responsible for the higher measured values. The capacitance measured between each microelectrode and the central microelectrode of the array results from the series combination of the capacitance between each microelectrode and the substrate, i.e. $C_{ex/ey} = C_{ex/s} \cdot C_{ey/s} / (C_{ex/s} + C_{ey/s}) \approx C_{ex/s} / 2 = 17.2 \text{ pF}$, also close to the measured value, $14.6 \pm 2.0 \text{ pF}$ (table 2.1). Notably, the direct capacitance between adjacent microelectrode traces on the polyimide layer is negligible due to the thinness of the metallic layer. Since the Young's Modulus of the polyimide layer is very high ($\sim 2.7 \text{ GPa}$), a variation of the capacitance due the contact pressure observed during a measurement (1-20 MPa) will be also negligible.

The reduction of the microelectrode impedance with the frequency can be well described by $K/(2\pi f)^m$, in the frequency range from 10 to 2500 Hz, and is similar to what has been previously reported in the literature [2.23, 2.26] This model was used by de Boer et al. to fit impedance measurements on small flat platinum electrodes over the same frequency range. [2.23] This group found $m = 0.75$ and KA values in the range 1.0 to $1.8 \text{ k}\Omega \cdot \text{cm}^2$, where, A , stands for the electrode active area ($A = 5 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$). The best fit of this model to our impedance measurements is obtained using $m = 0.73$ and $K =$

26.4 M Ω . For our 7.9×10^{-5} cm² microelectrodes this corresponds to $KA = 2.1$ k Ω ·cm². The close match of the m values is an indication that the electrode material behaves as expected for a platinum electrode while our value found for KA is slightly higher than the reported range, possibly due to the smoothness of our thin film microelectrodes compared to the macroscopically produced electrodes of [2.23]. With our m value, the predicted phase is -66° while the measured value was $-69 \pm 6^\circ$ (table 2.1).

Crosstalk is observed between microelectrodes, but its effect on the recorded signals during cartilage indentation is negligible. This is true even for signals with amplitudes at least two times higher (500 mV) than any typical streaming potential measured during cartilage compression. At 100 Hz, the averaged crosstalk amplitude was $0.20 \pm 0.11\%$ (see table 2.1). This crosstalk level is compatible with what can be found using the simple equivalent circuit model for crosstalk described in the methods section. With the capacitance and the impedance values of table 2.1, the predicted crosstalk is 0.23% (i.e. $2 \cdot \pi \cdot 100 \text{ Hz} \cdot 0.25 \text{ M}\Omega \cdot 14.6 \text{ pF}$). The simplified model describes the general frequency behavior of the crosstalk, but underestimates its value at high frequency. This may be due to the contribution of different sources of capacitance, neglected in the model, that become more important at higher frequencies (e.g. the shunt capacitance with the solution, capacitance between conductors in the flexible interconnection circuit or in the acquisition system). In the case where the same electrical signal is simultaneously recorded on 36 of the 37 microelectrodes of the array, the crosstalk signal on the 37th microelectrode could be as high as $36 \times 0.23\% = 8.3\%$ at 100 Hz. At first sight, this perturbation level may seem unacceptable [2.27], however, for the particular application of measuring streaming potentials of cartilage, much of the frequency content of the signal is below 30 Hz. In this frequency range, the crosstalk induced by one electrode is lower than 0.1% (figure 2.5B), leading to less than 3.6% crosstalk for the total microelectrode array. Moreover, the streaming potentials are not all of high amplitude simultaneously over the spherical cap and the small signals measured by almost half of the microelectrodes will cause only a minimal crosstalk

(figure 2.6). For these reasons, crosstalk is normally lower than 2% when measuring streaming potential signals with these circuits.

The indentation measurements on cartilage were done in order to verify that the streaming potentials measured by the microelectrode array are compatible with the known electromechanical properties of articular cartilage. The indentation of articular cartilage with a microelectrode array bearing spherical tip showed a spatial distribution and time-dependence of electrical potentials that indicate i) the contact of each electrode with the articular surface ii) the electromechanical induction of streaming potentials corresponding to the expected rise of interstitial fluid pressure iii) fluid flow-related relaxation and iv) the release of indenter contact (figure 2.6A). Although there is no published theoretical description of the poroelastic electromechanical behavior of cartilage during spherical indentation, the measured potential distribution and its time evolution during the indentation can be surmised from models and experiments performed in unconfined compression. [1.48, 2.28] The measured streaming potentials are expected to be negative due to the negatively charged proteoglycan entrapped in the collagen network. Linear infinitesimal models [2.14-2.16, 2.29] suggest proportionality between the local streaming potential and the local pore pressure. Because cartilage is more compressed near the center of the indenter, the local pore pressure, as well as the potential, is higher in magnitude (figure 2.6A-B). At the periphery, the pressure is almost zero and the measured potentials are also very small. The reduction in the potential amplitude observed for all microelectrodes during the two second plateau is also expected via the poroelastic model due to the reduction of the pore pressure caused by water flowing out of the sample. In addition, each microelectrode of the array measured a different potential signal in terms of amplitude and/or noise confirming what was found by direct probing on the contact pads of the microelectrode array circuit that there was no open- or short-circuits. The reproducibility of the measured streaming potential signals was also very good for all microelectrodes during the five indentations. The small reduction in the maximum potential recorded by the central electrode is

correlated with the time at which the experiment was done. This reduction may be due to a slow degradation or the cartilage during the 6 hour experiment.

Biocompatibility of the materials constituting the microelectrode array is an important aspect, even though they will only be temporarily in contact with body tissues and fluids. Materials that could possibly enter in contact with body tissues (stainless steel type 316, polyimide, platinum and medical grade glue) have been selected since they are known to be biocompatible. Stainless steel type 316 is an alloy used extensively in the fabrication of a broad spectrum of medical grade tools. Studies of commercially available polyimide used as substrates for cochlear prostheses have also shown good biocompatibility after long-term implantation. [2.30, 2.31] An in-vitro study of five types of polyimide demonstrated that these materials do not elicit any cytotoxic response, and induce little haemolysis and only a moderate degree of coagulation (97-98% of normal for Kapton™) making polyimides an attractive candidate as biosensor encapsulants. [2.32] Platinum, a noble metal, is generally reported as nontoxic [2.33] while the medical grade cyano-acrylate glue (Loctite, 4011) also complies with the Loctite ISO-10993 Biocompatibility test program.

2.2.6 Conclusion

Microelectrode array circuits that can be used for the detection of compression-induced streaming potentials on articular cartilage were developed and characterized. An array of 37 circular platinum microelectrodes with exposed diameters of 100 μm was produced on a minimally deformed semi-spherical surface using standard microelectronic processes. The loss of resolution in the lithographic steps, caused by the gap between the mask and the wafer (250 μm), can be tolerated due to the relatively large minimal pattern dimension in the circuit (25 μm) and the use of two layers of photoresist. The composite substrate formed by the application of a polyimide layer over

thin stainless steel substrate allow the circuit to be deformed and shaped to access different portions of the articular cartilage surface in a joint. The electrical characterization of the microelectrodes, determined by recording the streaming potential distribution during cartilage indentation and by measuring electrode capacitance, impedance and crosstalk, demonstrated that the circuits could be used for accurate and reliable assessment of cartilage properties.

2.2.7 Acknowledgments

Authors want to thank Mathieu Ouellet for his help with the electromechanical measurements, and the technical staff of the microfabrication laboratory of the Department of Engineering Physics of Ecole Polytechnique de Montreal for their assistance with the microelectrode circuit fabrication. This work was supported in part by the NSERC Technology Partnerships Program, by the Canadian Arthritis Network, and by BioSyntech Canada Inc.

CHAPITRE III

DISTRIBUTIONS DE POTENTIEL ET PROPRIÉTÉS ÉLECTROMÉCANIQUES DU CARTILAGE ARTICULAIRE

3.1 Introduction

L'indentation est rarement utilisée comme configuration de tests électromécaniques sur le cartilage articulaire. Dans cette géométrie, les conditions aux frontières sont plus complexes que celles de la compression confinée ou non confinée ce qui rend plus difficile l'extraction de paramètres électromécaniques intrinsèques par des procédures d'ajustements de modèles sur courbes expérimentales. Toutefois, la mesure d'indentation est celle qui reproduit le mieux les conditions *in vivo* de mise en charge du cartilage dans l'articulation. De plus, elle permet également de préserver l'intégrité de la surface et de l'interface cartilage/os. Dans ce chapitre, nous présenterons des mesures expérimentales qui seront utilisées au chapitre VI lors de la validation des expressions d'approximation (développées aux chapitres IV et V) en géométrie d'indentation sphérique.

Dans un premier temps, nous montrerons des mesures expérimentales ayant fait l'objet d'une présentation sous forme d'affiche dans le cadre de la conférence annuelle 2003 de l'Orthopaedic Research Society. [2.12] Des indentations sphériques seront réalisées sur des échantillons de cartilage articulaire à l'aide de l'Arthro-BST™ utilisé en combinaison avec un testeur mécanique. L'importance du taux de déformation pour la détermination des propriétés mécaniques du cartilage a récemment été démontrée. [3.1] L'effet de la vitesse d'indentation et de la concentration saline du bain sur la charge mécanique et sur le potentiel électrique maximum sera étudié. Nous montrerons aussi l'allure de la distribution de potentiel électrique à la surface de l'indentateur dans la région en contact avec le cartilage.

Dans un deuxième temps, nous présenterons un amalgame de mesures expérimentales (manuelles ou contrôlées mécaniquement) de la distribution de potentiel électrique réalisées avec différents montages expérimentaux sur du cartilage bovin et humain dans diverses conditions. Nous montrerons qu'en plus de la distribution de potentiel négatif attendue en surface du cartilage, nous mesurons une distribution de potentiel électrique positif s'étalant relativement loin dans le bain. Nous discuterons de l'effet de la concentration saline du bain et de la vitesse de compression sur cette distribution de potentiel positif. Nous présenterons également une autre particularité des distributions de potentiel électrique observée lorsque le cartilage présente de faibles propriétés mécaniques, c'est-à-dire un aplatissement de la distribution de potentiel négatif dans la région sous le point de contact de l'indentateur avec le cartilage.

Finalement, nous ferons un survol de la littérature traitant de la mesure des potentiels électriques, de même que de la modélisation mécanique et électromécanique du cartilage articulaire. L'approche simplificatrice qui sera utilisée dans la modélisation développée dans les prochains chapitres sera située par rapport aux autres approches rapportées. Au chapitre VI, nous montrerons que notre approche permet la description des principales caractéristiques des distributions de potentiel électrique.

3.2 Effet de la vitesse et de la concentration saline du bain sur la charge mécanique et le potentiel électrique durant l'indentation sphérique du cartilage articulaire

3.2.1 Échantillons de cartilage articulaire

Les échantillons de cartilage utilisés pour les mesures présentées dans ce chapitre ont été extraits d'épaules de bœufs âgés d'environ deux ans. Tôt, le matin suivant

l'abattage, les épaules sont retirées des carcasses en prenant bien soin de ne pas endommager la capsule articulaire (abattoir Zénon-Billette, St-Louis-de-Gonzague, Québec, Canada). Par la suite, l'articulation est ouverte à l'aide d'un scalpel. L'épaule est rejetée si l'articulation n'est pas remplie de fluide synovial ou si le cartilage de la tête humérale montre des signes visibles de dégradation. À l'aide d'une scie à plâtre rotative, trois échantillons de 2 par 2 cm² sont retirés de la zone centrale de chargement en conservant une épaisseur d'os sous-chondral d'environ 1 cm. Durant toute l'opération, la scie rotative est refroidie par un jet de solution saline physiologique (PBS) et la surface du cartilage est arrosée par cette solution pour limiter sa déshydratation. Après un rinçage rapide de l'échantillon dans le PBS qui a pour but d'enlever les débris de coupe, le surplus de PBS à la surface de l'échantillon est épongé et ce dernier est placé à -80 °C dans un contenant hermétique. Moins de 30 minutes s'écoulent entre l'ouverture de l'épaule et la congélation de l'échantillon.

Les dimensions particulières de l'échantillon ont été choisies de façon à ce que les mesures d'indentation réalisées au centre de ce dernier ne soient pas influencées par les frontières. Parce que ces dimensions sont environ dix fois plus grandes par rapport à l'épaisseur moyenne du cartilage (environ 1,3 mm) et à l'aire de la région indentée (environ 2 mm²), nous pourrions considérer qu'elles sont localisées à l'infinie dans l'analyse subséquente des résultats.

Quatre de ces échantillons de cartilage ont été utilisés pour réaliser les expériences présentées dans cette section. Chaque échantillon a été décongelé 30 minutes à l'air avant d'être immergé dans du PBS durant 15 minutes. L'échantillon est ensuite installé dans la chambre de test. Des vis pénétrant légèrement les parois verticales de l'os sous-chondral assurent la stabilité de l'échantillon (figure 3.1). Durant cette opération, nous nous assurons que la base de l'échantillon est bien en contact avec la base de la chambre de test. Cette dernière est immédiatement remplie de solution

saline. La quantité de solution saline est ajustée de façon à ce que son niveau soit environ 1 cm plus élevé que la surface du cartilage.

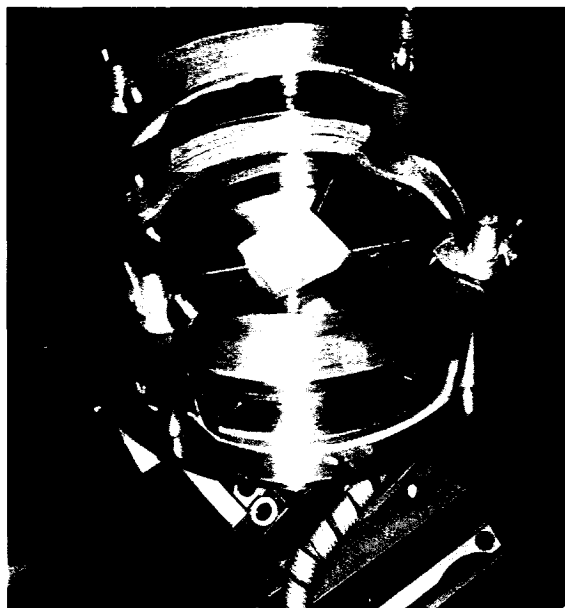


Figure 3.1. Photo de la chambre de test sur laquelle est installé un échantillon de cartilage articulaire.

Idéalement, la mesure de l'épaisseur du cartilage devrait être faite avant les tests d'indentation puisqu'il est possible que les indentations répétées au même endroit laissent le cartilage légèrement déformé. Toutefois, notre technique de mesure d'épaisseur étant destructive, l'épaisseur est mesurée après la série d'indentations. La technique de mesure d'épaisseur consiste d'abord à retirer un disque de 3,5 mm de diamètre sur toute l'épaisseur du cartilage à la position testée et à trois autres positions situées dans un rayon de 7,5 mm autour de la première. Les disques sont extraits de l'échantillon à l'aide d'un emporte-pièce cylindrique de 3,5 mm de diamètre et d'une lame de rasoir glissant sur l'interface entre l'os et le cartilage. Nous avons observé que la variation spatiale d'épaisseur est relativement faible sur ces échantillons. Ainsi, l'épaisseur à la position testée est déterminée comme étant la moyenne de l'épaisseur

des 4 disques, telle que mesurée à l'aide d'un vernier. Puisque l'épaisseur du cartilage dépend de la concentration saline du bain (à cause de la pression osmotique de Donnan), l'échantillon est équilibré durant un minimum de 15 minutes dans du PBS. La mesure d'épaisseur est prise juste après l'extraction du disque, parce que ce dernier se déforme lentement une fois détaché de l'échantillon.

3.2.2 Testeur mécanique

Dans plusieurs situations expérimentales, il est nécessaire d'utiliser un testeur mécanique afin de contrôler le profil de compression appliqué sur l'échantillon. Cet appareil s'avère aussi nécessaire au développement de l'Arthro-BST™, car il est important de comparer les profils manuels de compression avec des profils parfaitement définis. Le testeur mécanique assure une reproductibilité et une précision inatteignables avec les essais manuels.

Le testeur mécanique utilisé est le « Mach-1 Mechanical Tester™ (model A300) » de Bio Syntech Canada inc., Laval, Canada (figure 3.2). Il est composé de plusieurs actionneurs permettant un contrôle précis des déplacements et de l'orientation de l'échantillon à tester. Deux actionneurs linéaires assurent les déplacements horizontaux de la chambre de test et deux actionneurs angulaires en contrôlent l'orientation. Une cellule de charge de 10 kg est montée en série avec un troisième actionneur linéaire sur l'axe vertical, permettant la compression de l'échantillon placé dans la chambre de test. Un adaptateur permet d'attacher l'Arthro-BST™ sur l'axe vertical de compression. Le montage expérimental décrit à la section 2.2.3 utilise le même testeur mécanique que celui utilisé pour générer les résultats de ce chapitre. Toutefois, comme l'Arthro-BST™ dans sa forme actuelle n'existait pas encore au moment de réaliser les mesures du chapitre II, une version préliminaire de système électronique d'acquisition était utilisée (figure 2.3).

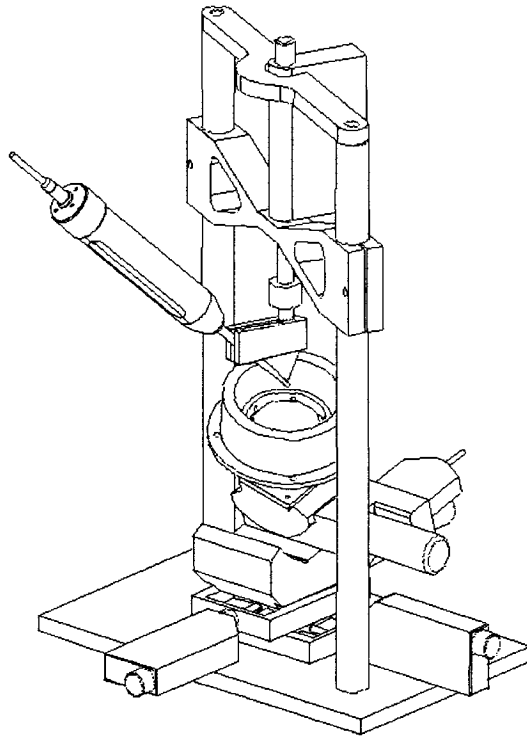


Figure 3.2. Représentation schématique du testeur mécanique sur lequel est monté l'Arthro-BST™ de façon à contrôler précisément le profil de compression appliqué sur l'échantillon de cartilage installé dans la chambre de test.

3.2.3 Description expérimentale

Après l'installation d'un échantillon dans la chambre de test (figure 3.1), cette dernière est déplacée à l'aide des actionneurs du testeur mécanique de façon à ce que la surface du cartilage au centre de l'échantillon soit positionnée visuellement dans l'axe de compression de l'actionneur vertical et perpendiculairement à ce dernier. La surface du cartilage sera utilisée comme position de référence pour le déplacement de l'indentateur. Si la position de la surface est mal estimée, il en résultera une surcompression ou sous-compression de l'échantillon qui affectera grandement les valeurs de charge mécanique

et de potentiel électrique maximums. Il est donc très important d'évaluer la position de la surface avec précision.

Pour ce faire, l'indentateur est d'abord approché visuellement à environ 1 mm de la surface. Ensuite, un déplacement de 10 $\mu\text{m/s}$ est imposé à l'actuateur vertical, jusqu'à ce que la cellule de charge détecte une charge de 2 g (valeur juste un peu plus grande que la résolution de la cellule de charge de 10 kg). Puisque la vitesse de compression de la surface est très faible, l'eau s'échappe facilement du cartilage et la charge mécanique mesurée augmente très lentement. La position de la surface ainsi trouvée est généralement sous-évaluée de 15 μm . Pour détecter plus précisément la position de la surface, l'indentateur est relevé d'environ 50 μm par rapport à la position approximative de la surface. Après un délai de 2 minutes (pour que l'échantillon reprenne sa forme originale), un déplacement contrôlé de 50 μm à 500 $\mu\text{m/s}$ est effectué. En analysant la charge enregistrée durant cette compression, il est possible de détecter précisément la position réelle de la surface. La vitesse élevée de compression rend plus difficile l'exsudation de l'eau par la surface et crée une variation plus abrupte dans la charge lorsque l'indentateur touche la surface. Il n'est toutefois pas possible de procéder directement à cette mesure (sans passer par l'estimation à basse vitesse) parce que l'indentateur risquerait d'endommager l'échantillon.

Il est à noter qu'après chaque indentation, la surface de l'échantillon prend du temps avant de retrouver sa position initiale. Ce temps de remontée de la surface dépend aussi des paramètres de la compression précédente. Pour avoir des mesures fiables, il est important d'amorcer chaque indentation alors que la surface du cartilage se trouve à la même position. Nous avons observé que la surface remontait toujours à au moins 20 μm de sa position initiale en moins de 5 minutes (après des indentations similaires à celles qui seront réalisées dans cette section). Ainsi, afin de s'assurer de la position de la surface après chaque mesure, l'indentateur est positionné de façon à comprimer l'échantillon de 25 μm . Comme l'indentateur empêche la remontée de la surface du

cartilage, cette dernière se trouve donc toujours à 25 μm de sa position initiale (figure 3.3).

Pour éviter que la première mesure de la série soit différente des autres, une mise en charge initiale de 300 μm d'amplitude à 100 $\mu\text{m/s}$ suivie d'une remontée est d'abord effectuée afin de précompresser l'échantillon. Par la suite, une série de 21 indentations de 300 μm d'amplitude est réalisée à des vitesses de compression variant de 10 à 10000 $\mu\text{m/s}$. Parmi celles-ci, 5 indentations témoins à 100 $\mu\text{m/s}$ sont effectuées à intervalles réguliers durant l'expérience afin d'évaluer la dégradation de l'échantillon avec le temps. La figure 3.3 schématise la séquence de mesure. Notez que les vitesses sont testées dans un ordre aléatoire et qu'une période d'attente de 15 minutes est respectée entre chaque mesure. La vitesse est utilisée dans la description de ces expériences plutôt que le taux de déformation (généralement utilisé dans la littérature dans d'autres géométries) parce que la déformation n'est pas linéaire avec l'amplitude de compression en indentation sphérique. Toutefois, à titre d'exemple, directement sous le point de contact entre l'indentateur et le cartilage, pour un échantillon de 1,3 mm d'épaisseur, l'amplitude de compression est de 23 % et la plage de taux de déformation varie de 0,8 %/s à 7700 %/s.

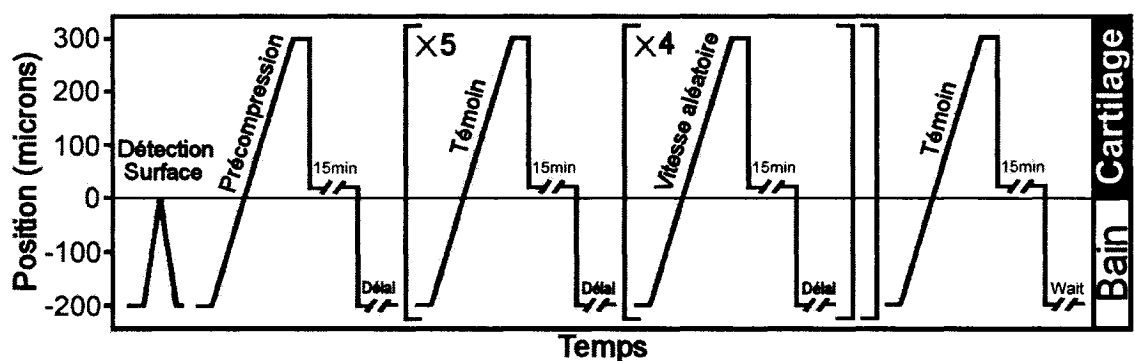


Figure 3.3. Séquence de compression utilisée pour tester les échantillons dans chacune des concentrations ioniques du bain.

En plus de l'effet de la vitesse, nous voulons aussi évaluer l'effet de la concentration saline du bain. Pour trois échantillons, la série de mesure sera effectuée uniquement dans un bain de solution saline physiologique à 150 mM. Toutefois, quatre séries d'indentations seront effectuées sur le dernier échantillon alors que celui-ci est équilibré dans des solutions à concentrations croissantes de 10, 50, 150 et 500 mM NaCl. Étant donné la configuration utilisée, le sel diffuse dans l'échantillon à partir de la surface vers l'os. Pour chaque incrément de concentration, un délai de 30 minutes sera respecté. Il est à noter que pour un échantillon de 1 mm d'épaisseur, l'équilibration est généralement atteinte en moins de 20 minutes. [2.15]

Pour chaque indentation, le testeur mécanique enregistre la position relative de l'indentateur et la charge mécanique en fonction du temps et l'Arthro-BST™ enregistre l'évolution temporelle de la distribution du potentiel électrique à la surface de l'indentateur.

3.2.4 Résultats

La figure 3.4 montre la charge mécanique et la valeur absolue du potentiel électrique maximum telles que mesurées à l'amplitude maximum d'indentation (300 μm) en fonction de la vitesse de compression pour trois échantillons de cartilage à 150 mM. L'épaisseur de ces échantillons est de 1,19, 1,29 et 1,41 mm ($\pm 3\%$). La figure 3.5 présente la charge mécanique et la valeur absolue du potentiel électrique maximum mesurées à 300 μm en fonction de la vitesse de compression pour un échantillon de 1,76 mm d'épaisseur testé dans des solutions salines de concentrations 10, 50, 150 et 500 mM.

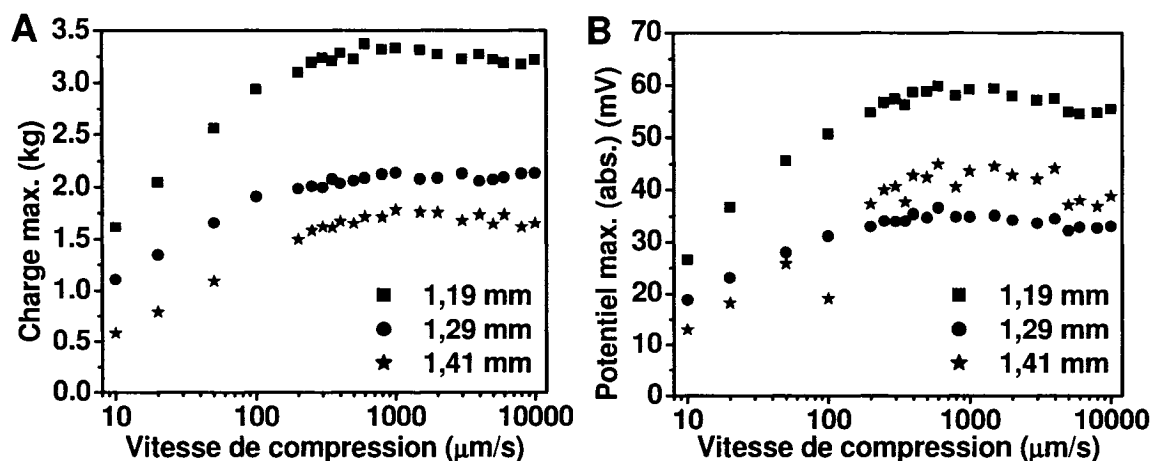


Figure 3.4. A) Charge mécanique et B) valeur absolue du potentiel électrique maximums mesurées à 300 μm en fonction de la vitesse de compression pour trois échantillons de cartilage testés à 150 mM NaCl.

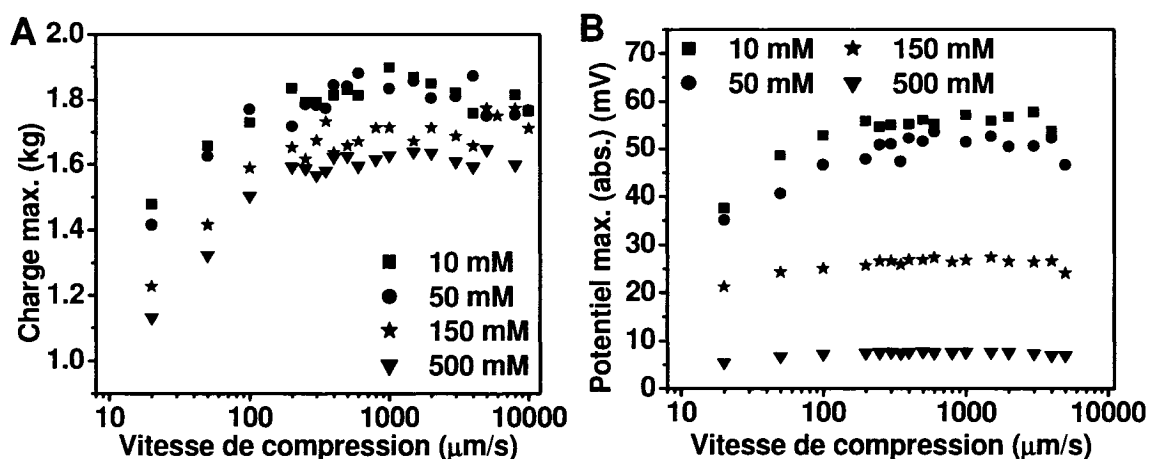


Figure 3.5. A) Charge mécanique et B) valeur absolue du potentiel électrique maximums mesurées à 300 μm en fonction de la vitesse de compression pour un échantillon de 1,76 mm d'épaisseur testé dans des solutions salines de concentrations 10, 50, 150 et 500 mM NaCl.

La figure 3.6 décrit la distribution du potentiel électrique à la surface de l'indentateur dans la région en contact avec le cartilage pour certaines vitesses à une amplitude de 150 μm (échantillon de 1,19 mm à 150 mM). L'origine de la position

horizontale correspond au point de contact avec le cartilage. La pente de ces courbes est proportionnelle à la vitesse locale d'écoulement du fluide par rapport à la matrice extracellulaire du cartilage.

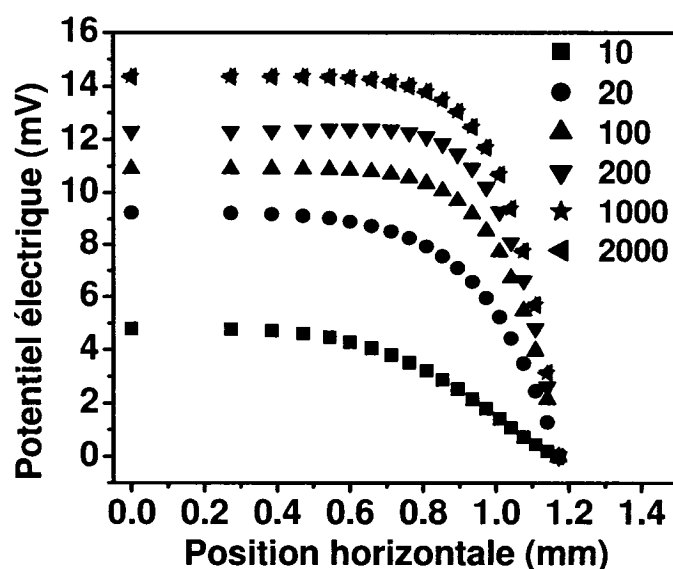


Figure 3.6. Distributions du potentiel électrique à la surface de l'indentateur dans la région en contact avec le cartilage pour des vitesses de 10, 20, 100, 200, 1000 et 2000 $\mu\text{m/s}$ à une amplitude de 150 μm (échantillon de 1,19 mm à 150 mM NaCl).

La figure 3.7 montre les valeurs moyennes normalisées ($n = 4$) pour la charge mécanique et le potentiel électrique maximums. Ces valeurs ont été obtenues lors des 5 indentations témoins (à 100 $\mu\text{m/s}$) réalisées pour chaque série d'indentation afin de suivre la dégradation des 4 différents échantillons alors qu'ils étaient testés à 150 mM. Le potentiel normalisé décroît linéairement dans le temps, alors que la charge est rapidement réduite de 2 % après la première mesure et demeure constante par la suite.

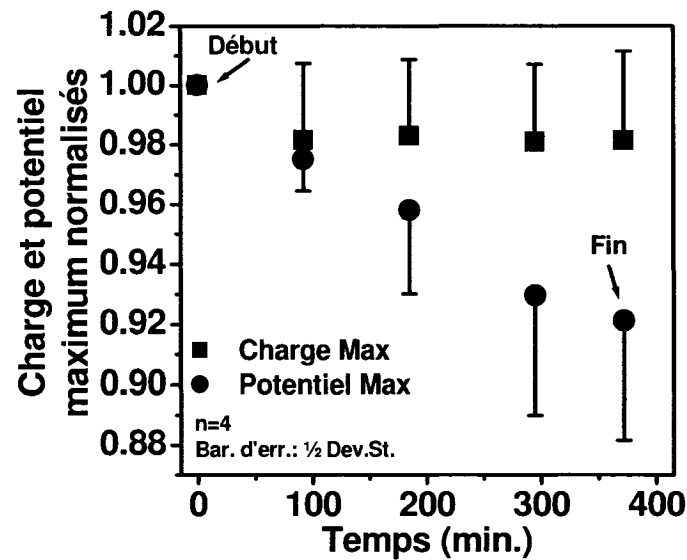


Figure 3.7. Dégradation moyenne de l'échantillon en fonction du temps. Les barres d'erreur montrent uniquement une moitié de l'écart-type.

3.2.5 Discussion et conclusion

Telles que montrées aux figures 3.4 et 3.5, la valeur absolue du potentiel électrique maximum et la charge mécanique mesurées à l'amplitude maximum de compression augmentent avec la vitesse lorsque cette dernière est inférieure à 500 $\mu\text{m/s}$. À plus haute vitesse, le potentiel et la charge mécanique deviennent constants. Ceci indique qu'il existe un taux de déformation limite au-delà duquel la réponse du cartilage à la compression est dictée par sa réponse instantanée. [3.2] Cette atteinte d'un comportement élastique pour une vitesse de compression supérieure à un certain seuil limite (500 $\mu\text{m/s}$ dans cette configuration) n'a pas encore été rapportée dans littérature, à notre connaissance, en géométrie d'indentation sphérique.

Une observation critique dans cette étude est que le potentiel électrique suit le comportement de la charge mécanique presque identiquement en fonction de la vitesse de compression. Ceci suggère que la rigidification et la saturation éventuelle en fonction

du taux de déformation coïncident avec une mise sous pression du fluide interstitiel supportant ainsi un mécanisme poroélastique, plutôt que viscoélastique [3.3] ou même poroviscoélastique [3.4-3.8], de chargement du cartilage sur toute la plage de vitesse de compression étudiée. Dans le modèle poroviscoélastique, le cartilage est traité comme un matériau poroélastique, mais le solide est considéré intrinsèquement viscoélastique. La description du solide est compliquée par l'utilisation de plusieurs paramètres viscoélastiques, qui ne peuvent être déterminés de façon unique à l'aide de procédures d'ajustement de courbes. [3.8] Nous croyons donc que le modèle poroélastique permet une description simple et adéquate de la mécanique du cartilage.

Dans la figure 3.5A, il est montré que l'augmentation de la concentration saline du bain conduit à une légère réduction de la charge mécanique. Celle-ci est probablement causée par la relaxation de la contrainte mécanique sur le réseau de collagène induite par la réduction de la taille de protéoglycanes et à une augmentation de la perméabilité. [2.15] Toutefois, l'effet de la concentration de NaCl dans le bain est beaucoup plus important sur le potentiel électrique (figure 3.5B) à cause de l'écrantage électrique accru des GAG chargés par les ions mobiles.

À vitesse élevée, la distribution de potentiel électrique ou de pression sur la portion de l'indentateur en contact avec le cartilage est à peu près constante sous le point de contact. Dans ce cas, l'écoulement du fluide proportionnel au gradient de la pression est confiné près du point triple (figure 3.6). Le point triple est le point où se rejoignent l'indentateur, le cartilage et le bain (voir figure 3.8A). Le profil de potentiel à 2000 $\mu\text{m/s}$ est superposé sur celui à 1000 $\mu\text{m/s}$, ce qui est conséquent avec l'atteinte du régime purement élastique vers 500 $\mu\text{m/s}$. À plus basses vitesses, la distribution de potentiel indique la présence d'un écoulement de fluide même à proximité du centre de l'indentateur.

Selon les 5 indentations témoins qui ont été réalisées à toutes les 90 minutes pour chaque série de mesures, seulement une altération mécanique mineure a été observée (figure 3.7). La réduction du potentiel électrique normalisé avec le temps (8 % au total) et le comportement presque constant de la charge peuvent être expliqués par une légère perte de GAG en surface de l'échantillon. Cette légère dégradation observée sur une période d'environ 8 heures est probablement en partie responsable de la petite variabilité observée dans les résultats (globalement ± 1 et ± 3 %, respectivement pour la charge et pour le potentiel). En tenant compte de cette dégradation des échantillons dans l'analyse des résultats, la variabilité des résultats est réduite à moins de 1 % pour la charge et le potentiel.

Ces mesures électromécaniques effectuées à l'aide d'un indentateur sphérique ont révélé une rigidification dépendante de la vitesse (saturant à haute vitesse), concomitante avec le comportement du potentiel électrique. La distribution spatiale des potentiels électriques et sa relation avec la vitesse de compression sont en accord avec un comportement poroélastique pour le cartilage articulaire et permettent d'expliquer certains aspects du chargement physiologique (à haut taux de déformation) du cartilage articulaire. Cette étude est aussi importante dans le cadre du développement de l'Arthro-BST™ parce qu'elle nous montre que la distribution de potentiel induite lors de l'indentation du cartilage dépend beaucoup de la vitesse de compression utilisée par le chirurgien. Lors de l'analyse de mesures manuelles réalisées sur des échantillons de cartilage normal, nous avons observé que la vitesse de compression est généralement dans la plage de 250 à 500 $\mu\text{m/s}$. La variation de la distribution de potentiel avec la vitesse dans cette plage étant faible, aucune correction n'est actuellement faite au paramètre quantitatif pour tenir compte de l'effet de la vitesse. La grande difficulté reliée à l'implémentation d'une correction pour la vitesse est que la variation de la distribution de potentiel en fonction de la vitesse dépend fortement de certaines propriétés de l'échantillon, en particulier de son état de dégradation.

3.3 Caractéristiques des distributions de potentiel électrique

Dans cette section, nous présenterons d'abord un amalgame de mesures de distributions de potentiel électrique réalisées à l'aide de différents montages expérimentaux. Les mesures ont été effectuées manuellement ou sont contrôlées mécaniquement sur des échantillons de cartilage articulaire bovin ou cadavérique humain. Nous présenterons ensuite plus particulièrement deux caractéristiques intéressantes des distributions de potentiel électrique mesurées lors de la compression du cartilage articulaire. La première est une distribution de potentiel positif s'étalant à une certaine distance dans le bain qui devient très importante à faible concentration de sel. La seconde est un aplatissement de la distribution de potentiel au point de contact qui est observé lorsque l'échantillon testé présente de faibles propriétés mécaniques. Au chapitre VI, nous montrerons que notre approche simplificatrice pour la modélisation des variables électriques permet d'expliquer ces observations.

3.3.1 Distribution de potentiels électriques positifs dans le bain

Dans la section précédente, nous avons présenté les valeurs maximums de la charge mécanique et du potentiel électrique en fonction de la vitesse et de la concentration ionique du bain. Les distributions de potentiel montrées à la figure 3.6 sont en fait des distributions partielles mesurées dans la région de contact entre l'indentateur et le cartilage. Dans le bain, il était attendu de mesurer un potentiel électrique nul. Dans le modèle phénoménologique du cartilage (présenté à la section suivante), lorsque le système est en circuit ouvert, la distribution de potentiel électrique est proportionnelle à la pression en tous points par l'entremise d'un coefficient de couplage électromécanique. [2.15] Comme la pression dans le bain est nulle, il devrait en être de même pour le potentiel. Toutefois, lorsque les mesures sont analysées dans le détail, nous constatons que le potentiel n'est pas nul dans le bain, mais plutôt positif et

qu'il s'étend relativement loin dans le bain (au moins 1 mm). Nous avons observé ce phénomène dans plusieurs configurations expérimentales (indentations sphérique et cylindrique et compression non confinée) pour plusieurs concentrations salines du bain et vitesses de compression.

Indentation sphérique manuelle

La figure 3.8 présente des distributions du potentiel électrique mesurées à l'aide des microélectrodes situées à la surface de l'indentateur de l'Arthro-BST™ (dans la région en contact avec le cartilage et dans le bain). Les mesures de cette section ont été effectuées avec la seconde version des embouts stériles jetables présentant un indentateur semi-sphérique de 3,175 mm de rayon. Les mesures ont été réalisées manuellement au centre d'un échantillon de cartilage articulaire bovin (préparé comme à la section 3.2.1) d'une épaisseur de $0,83 \pm 0,08$ mm. Afin de montrer l'effet de la concentration saline du bain sur la distribution de potentiel, les mesures ont été effectuées après équilibration de l'échantillon dans des solutions de 1, 10, 50, 100, 150 et 500 mM NaCl. Les distributions sont présentées à une amplitude de 150 μm et ont été réalisées à une vitesse de compression de 225 ± 15 $\mu\text{m/s}$. Il est à noter que contrairement aux mesures contrôlées mécaniquement, les amplitudes et vitesses de compression ne sont pas des paramètres connus, mais plutôt estimés à l'aide du logiciel de l'Arthro-BST™ comme décrit à la section 1.3.2. Chaque point dans les graphiques correspond à la valeur de potentiel électrique mesurée par une des 37 microélectrodes distribuées sur l'indentateur. Les mêmes échelles sont utilisées pour tous les graphiques pour faciliter la comparaison des résultats. Lorsque la concentration saline du bain est élevée, un agrandissement du graphique montre la distribution de potentiel électrique positif mesurée dans le bain.

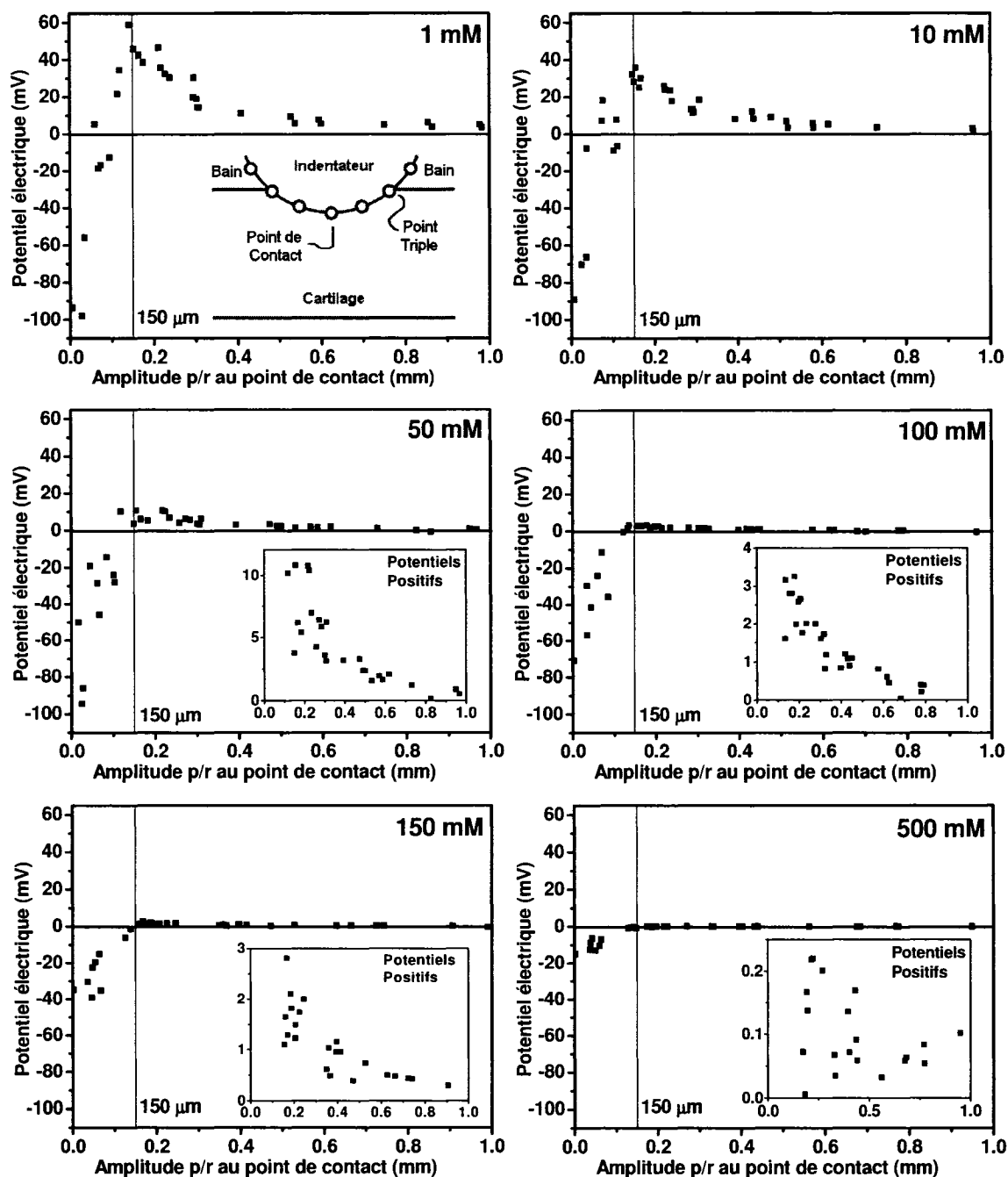


Figure 3.8. Mesures manuelles de la distribution de potentiel électrique à une amplitude de 150 μm et une vitesse de $225 \pm 15 \mu\text{m/s}$ sur un échantillon de cartilage bovin de 0,83 mm d'épaisseur équilibré dans des bains de 1, 10, 50, 100, 150 et 500 mM de NaCl. Le point de contact est situé à l'amplitude nulle et le triple point est situé à 150 μm .

La figure 3.9A montre la valeur absolue du potentiel électrique négatif au point de contact, le potentiel électrique positif au point triple. La figure 3.9B montre la valeur absolue du rapport du potentiel électrique au point triple sur le potentiel au point de contact en fonction de la concentration de sel. L'interpolation entre les points expérimentaux est utilisée pour trouver le potentiel négatif au point de contact et le potentiel positif au point triple.

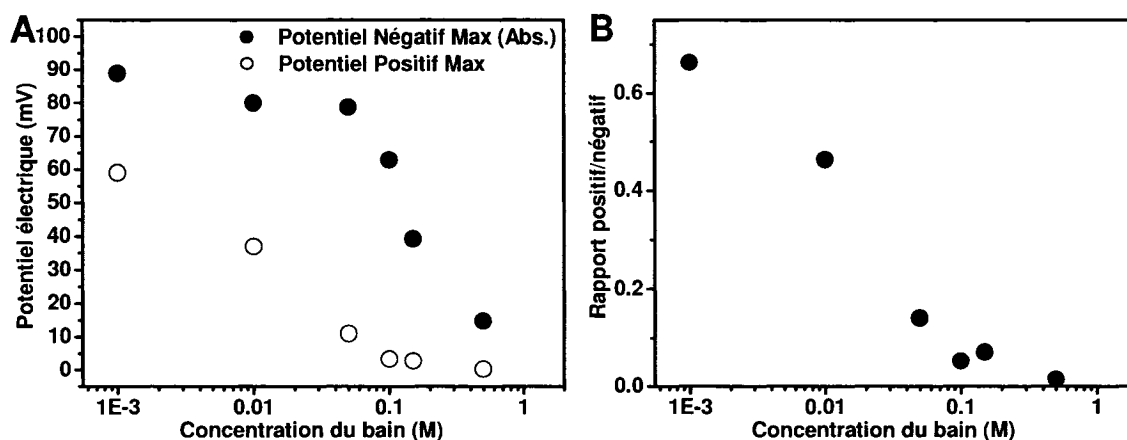


Figure 3.9. A) Valeur absolue du potentiel électrique négatif au point de contact et potentiel électrique positif au point triple et B) valeur absolue du rapport du potentiel électrique au point triple sur le potentiel au point de contact en fonction de la concentration de sel.

En observant ces résultats, nous constatons que la concentration saline du bain a une influence importante sur le profil de potentiel électrique mesuré. Pour toutes les concentrations salines testées, nous avons mesuré une distribution de potentiel positif dans le bain s'étalant jusqu'à au moins 1 mm du point triple. Il est intéressant de constater que malgré le fait que l'amplitude de la distribution de potentiel positif soit réduite avec la concentration du bain, son profil dans le bain reste à peu près le même. La distribution de potentiel négatif est à peu près linéaire en fonction de l'amplitude par rapport au point de contact, indépendamment de la concentration de sel. La valeur absolue du potentiel négatif mesuré au point de contact est inversement proportionnelle

à la concentration jusqu'à environ 50 mM et demeure à peu près constante pour des concentrations plus faibles. Le rapport du potentiel positif sur le potentiel négatif augmente aussi lorsque la concentration diminue. Toutefois, cette augmentation persiste même sous la concentration de saturation, contrairement à ce qui est observé pour le potentiel négatif au point de contact. Nous observons aussi à la figure 3.8 dans la portion de variation linéaire du potentiel avec l'amplitude que le potentiel électrique change de signe à basse concentration de sel.

Indentation cylindrique

Des mesures de la distribution de potentiel électrique ont également été réalisées en indentation cylindrique contrôlée mécaniquement sur un échantillon de cartilage articulaire bovin. Une matrice linéaire de 37 microélectrodes d'or de 75 μm de diamètre, séparées de 185 μm et distribuées au centre de la surface lisse et imperméable d'un indentateur cylindrique (2,1 mm de rayon de courbure et largeur de 4 mm) a été utilisée pour ces expériences. Cet indentateur est en fait une version préliminaire des embouts stériles jetables de l'Arthro-BSTTM utilisant un système d'acquisition de signal équivalent. Des indentations de 300 μm d'amplitude à 100, 200 et à 1000 $\mu\text{m/s}$ ont été effectuées sur un échantillon de cartilage bovin de 1,2 mm d'épaisseur (préparé comme à la section 3.2.1) et équilibré dans des bains de concentrations 10, 50, 150 et 500 mM NaCl. La figure 3.10 montre les distributions de potentiel électrique mesurées à 300 μm lors d'indentations cylindriques à 200 $\mu\text{m/s}$ dans des bains de concentration 10 et 150 mM NaCl. L'amplitude des potentiels positifs et négatifs diminue lorsque la concentration de sel augmente (figures 3.10 et 3.11). Les valeurs absolues du rapport du potentiel positif au point triple sur le potentiel négatif au point de contact sont 33,7 %, 21,4 %, 12,9 % et 6,1 %, respectivement à 10, 50, 150 et 500 mM NaCl pour une vitesse d'indentation de 1000 $\mu\text{m/s}$. Ces rapports sont réduits en moyenne de 15 % pour une vitesse de compression de 100 $\mu\text{m/s}$.

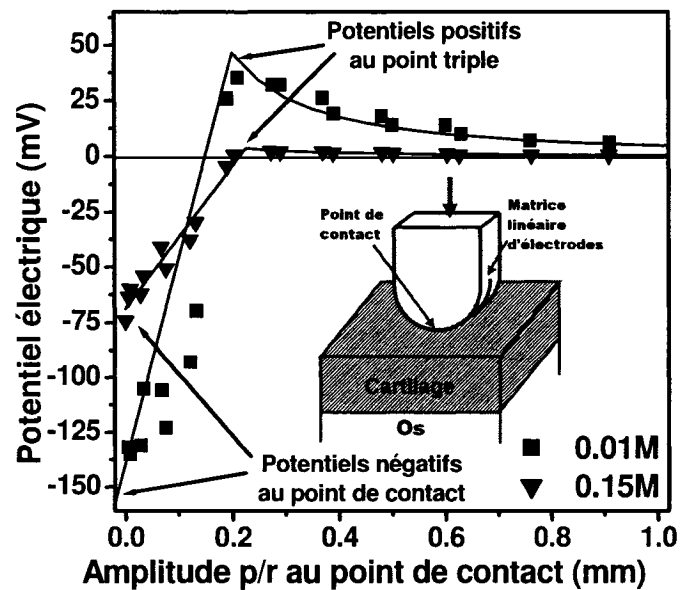


Figure 3.10. Distributions de potentiel électrique mesurées à 300 μm lors d'indentations cylindriques à 200 $\mu\text{m/s}$ dans des bains de concentration 10 et 150 mM NaCl.

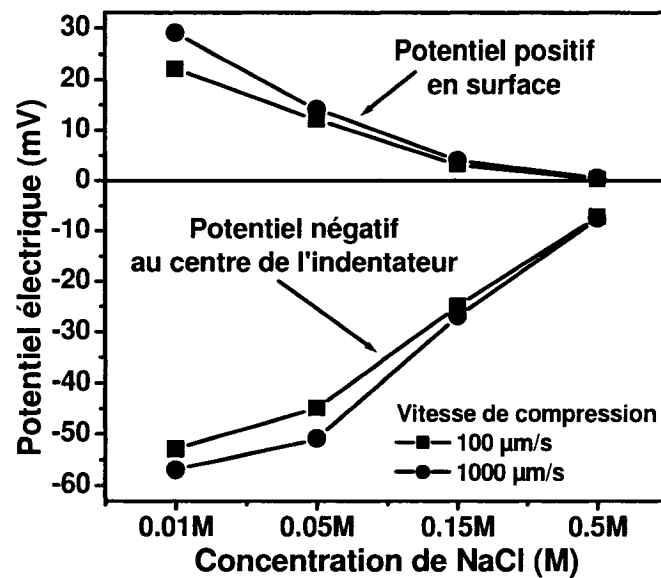


Figure 3.11. Influence de la concentration saline du bain et de la vitesse de compression sur le potentiel positif au point triple et sur le potentiel négatif au point de contact.

Les résultats obtenus en indentation cylindrique présentent les mêmes caractéristiques que ceux obtenus en indentation sphérique. Une distribution semblable de potentiel positif dans le bain est observée. En plus, l'amplitude du potentiel positif par rapport au potentiel négatif a un comportement similaire à celui observé en indentation sphérique. Finalement, une compression plus rapide cause une distribution plus élevée de potentiel électrique.

Compression non confinée

Nous pourrions croire que ce potentiel positif mesuré dans le bain est un phénomène observable uniquement en géométrie d'indentation sphérique ou cylindrique. Toutefois, nous l'avons aussi observé dans une configuration de compression non confinée (figure 3.12). À l'aide d'une matrice linéaire de 8 électrodes de platine (50 μm de diamètre) séparées de 300 μm , nous avons mesuré la distribution de potentiel électrique le long du rayon d'un disque de cartilage articulaire bovin (3 mm de diamètre et 1,54 mm d'épaisseur), en géométrie de compression non confinée. Des compressions de 300 μm ont été réalisées à 25 $\mu\text{m/s}$ dans des solutions salines à 0,01 et 0,15 M. Les potentiels positifs mesurés à la périphérie du disque ont une amplitude d'environ 6 et 0,5 mV, respectivement à 0,01 et 0,15 M. Cette observation confirme que le phénomène n'est pas particulier à la géométrie d'indentation sphérique ou à un artéfact de mesure lié à l'Arthro-BST™.

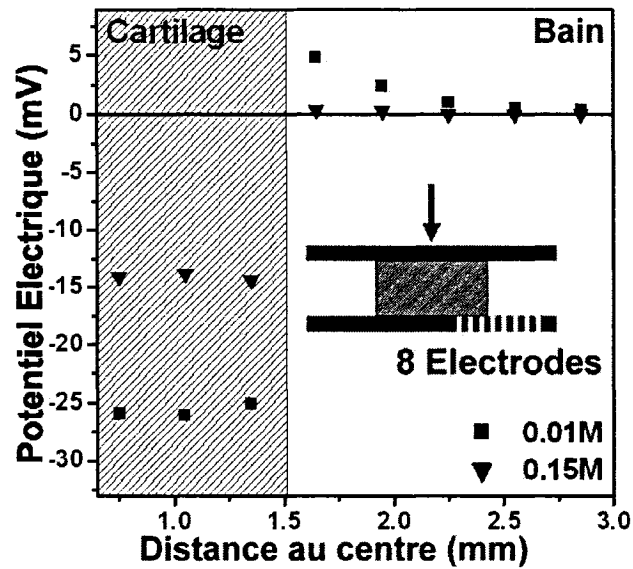


Figure 3.12. Distribution de potentiel électrique mesurée le long du rayon d'un disque de cartilage articulaire à une amplitude de 300 μm (25 $\mu\text{m/s}$) à 0,01 et 0,15 M NaCl.

3.3.2 Aplatissement de la distribution de potentiel au point de contact

Une autre particularité intéressante des distributions de potentiel électrique est un aplatissement dans la région du point de contact. La figure 3.13 montre les distributions de potentiel électrique à des amplitudes de compression de 200, 350, 500 et 700 μm obtenues lors d'une mesure manuelle à l'aide de l'indentateur sphérique de l'Arthro-BSTTM sur un échantillon de cartilage humain du plateau tibial médial avec une épaisseur approximative de cartilage de 2,5 mm. À partir de 300 μm de compression, la distribution de potentiel commence à s'aplatir dans la région sous le point de contact. La distribution linéaire de potentiel négatif observée précédemment n'est présente qu'à 200 μm d'amplitude. Des potentiels positifs ($\sim 0,2$ mV) sont mesurés dans le bain seulement pour la distribution à 700 μm .

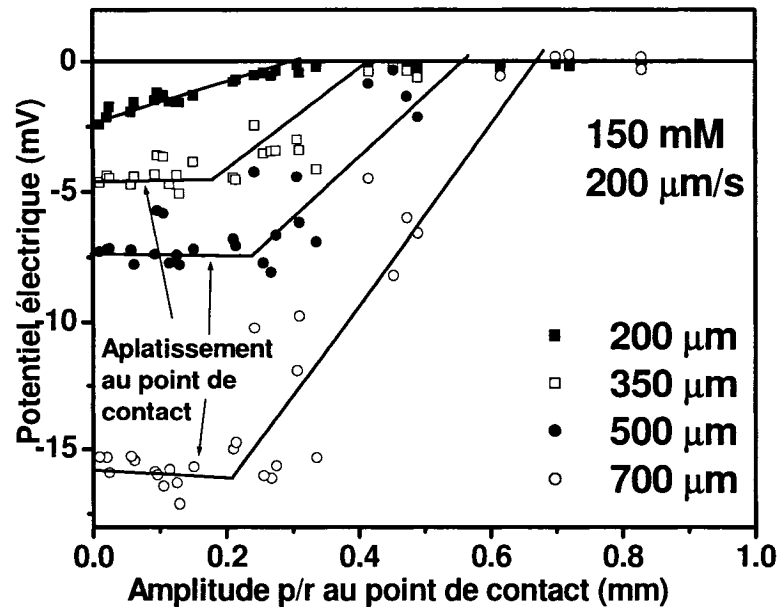


Figure 3.13. Distributions de potentiel électrique en fonction de l'amplitude de compression mesurées manuellement à une vitesse de 200 $\mu\text{m/s}$ et à 150 mM sur un échantillon de cartilage humain.

Nous avons déjà montré que les propriétés mécaniques du cartilage du plateau tibial sont beaucoup plus faibles que celles d'autres structures de l'articulation. [3.9] Nous croyons que cet aplatissement de la distribution de potentiel électrique sous l'indentateur est caractéristique des faibles propriétés mécaniques de cet échantillon et qu'il n'est pas lié à un potentiel de diffusion dans l'échantillon. Au chapitre VI, nous avancerons des hypothèses pour l'expliquer sur la base du modèle électromécanique qui sera développé dans les prochains chapitres. Les observations rapportées dans cette section ne sont pas prédites par la modélisation courante. Dans le bain, le potentiel électrique est généralement supposé nul. Le changement de signe observé dans la région de variation linéaire du potentiel avec l'amplitude à basse concentration de sel devrait correspondre à une pression locale négative dans la modélisation courante où le potentiel est proportionnel à la pression. Ce qui évidemment n'est pas physiquement possible. Aussi, la saturation du potentiel négatif maximum et la non-saturation du potentiel positif maximum n'étaient pas attendus.

3.4 Revue des mesures de la distribution de potentiel électrique

Dans cette section, nous procéderons d'abord à la revue de la littérature sur les mesures du potentiel électrique induit mécaniquement sur le cartilage. Par la suite, nous discuterons des principales sources de potentiel électrique en présence lorsque le cartilage est soumis à un stress mécanique.

Il existe très peu de mesures expérimentales de la distribution de potentiel électrique induite mécaniquement sur du cartilage articulaire. La majorité de celles-ci sont des mesures de la différence de potentiel à travers l'échantillon principalement en géométrie de perméation [3.10-3.12], de compression confinée [2.15, 3.13-3.15], de compression non confinée [2.29]. Certaines études *ex vivo* ont aussi portées sur la mesure du potentiel électrique induit dans l'articulation sous contraintes mécaniques. [3.16] Ces mesures de la différence de potentiel sont souvent comparées avec une mesure de la contrainte mécanique à travers l'échantillon pour valider des modèles électromécaniques (pour un exemple voir [3.3]). Ces mesures différentielles ne permettent pas de mettre en évidence le comportement spatial complexe du potentiel électrique à travers le cartilage contraint mécaniquement tel que prédit par les modèles électromécaniques qui seront présentés à la prochaine section. Des mesures de la distribution de potentiel électrique faites à l'aide d'une matrice linéaire de huit microélectrodes en géométrie de compression non confinée ont été rapportées par notre groupe. [1.48, 1.49] Ces mesures ont permis de confirmer que la distribution de potentiel électrique mesurée est proportionnelle à la distribution de pression théorique. Le montage expérimental utilisé était le même que celui qui a été décrit dans ce chapitre pour générer les résultats de la figure 3.12. Ce montage était par contre utilisé en mode différentiel. Dans ce mode, la distribution de potentiel est reconstruite par la sommation des différences de potentiel de microélectrodes voisines. Dans le cas des résultats de la figure 3.12, la distribution de potentiel provient plutôt de la mesure de la différence de potentiel de chacune des microélectrodes par rapport à une référence placée loin dans le

bain. De plus, le disque de cartilage est positionné de façon à placer plus de microélectrodes dans le bain par rapport à la configuration de [1.48, 1.49]. Par cette légère modification expérimentale, en plus de la distribution de potentiel électrique négative attendue dans la région couverte par le cartilage, nous avons observé la présence d'une distribution de potentiel positif s'étalant loin dans le bain. Aucun modèle électromécanique n'avait prédit une telle observation.

Les mesures de la distribution de potentiel électrique présentées dans cette thèse en indentation sphérique et cylindrique sont les premières à être rapportées, à notre connaissance. La haute résolution spatiale de ces mesures est très intéressante parce qu'elle permet l'observation d'un phénomène spatial qui ne pourrait pas être étudié par des mesures différentielles. Nous avons aussi mesuré des distributions de potentiel positif s'étalant loin dans le bain en indentation sphérique et cylindrique. À cause de la distribution de potentiel positif dans le bain, une mesure différentielle en indentation donnerait des résultats inconsistants. En effet, la mesure de la différence de potentiel entre une électrode au point de contact et une autre dans le bain serait dépendante de la position de cette dernière dans le bain.

Nous présentons maintenant les sources de potentiel électrique en présence lorsque le cartilage est soumis à un stress mécanique. Deux types de potentiel électrique ont été prédits théoriquement dans le cartilage articulaire : le potentiel d'écoulement et le potentiel de diffusion. Le premier est dû à un léger déplacement des charges ioniques mobiles par rapport aux charges négatives fixes causé par le flux convectif induit par un gradient de pression (hydraulique ou osmotique). Le second est dû à un léger déplacement des charges ioniques mobiles par rapport aux charges négatives fixes causé par la diffusion des ions mobiles en présence d'un gradient de charge fixe (naturel ou induit mécaniquement par compaction) ou d'une différence de coefficients de diffusion. [3.17] Nous verrons plus loin dans cette thèse que le potentiel de diffusion est négligeable dans nos mesures d'indentation. Les potentiels mesurés sont principalement

des potentiels d'écoulement. Les mesures effectuées sur un échantillon de cartilage humain du plateau tibial, nous ont révélé un aplatissement de la distribution de potentiel sous le point de contact. Nous pourrions penser que cet aplatissement est une manifestation du potentiel de diffusion induit par la compaction importante du cartilage. Toutefois, nous croyons plutôt que celui-ci est causé par un potentiel d'écoulement induit par un flux convectif à travers le gradient de charges fixes causé par la compaction. Ce type de potentiel d'écoulement n'a jamais été mesuré ou prédit théoriquement.

3.5 Revue des modèles mécaniques et électromécaniques

Dans cette section, nous ferons un survol de la modélisation mécanique et électromécanique du cartilage articulaire. Ceci nous permettra de situer l'approche simplificatrice du couplage électromécanique qui sera développée dans les prochains chapitres.

Les premiers pas vers une compréhension des propriétés électromécaniques du cartilage ont été faits à un niveau purement mécanique. Par une approche équivalente à celle développée par Biot [3.18-3.20], Mow et ses collaborateurs ont été les premiers à appliquer la théorie des mélanges afin de modéliser les propriétés mécaniques particulières du cartilage [3.21-3.23]. Dans le modèle linéaire biphasique pour le cartilage [3.21], la matrice extracellulaire du tissu est considérée comme un solide élastique linéaire isotropique, alors que le fluide interstitiel est supposé incompressible et non visqueux. Les interactions de friction entre les deux phases sont tenues en compte dans le modèle par l'ajout d'un terme prenant la forme d'une force proportionnelle à la vitesse relative entre les deux phases. Dans ce modèle, le cartilage est généralement décrit par deux paramètres : le module agrégat, $H_A = \lambda_s + 2\mu_s$ (où λ_s et μ_s sont les constantes intrinsèques de Lamé de la phase solide), et la perméabilité, k . Plusieurs

auteurs ont appliqué ce modèle à la description de mesures expérimentales (surtout pour des tests de relaxation de contrainte ou de fluage) sous différentes configurations : gonflement [3.24-3.26], tension [3.27-3.31], cisaillement [3.32], compression confinée [3.33-3.39] ou compression non confinée [3.4, 3.40-3.46] et indentation [3.47-3.49]. Certains auteurs ont aussi attribué des propriétés viscoélastiques [3.3, 3.50] à la phase solide pour développer un modèle poroviscoélastique [3.4] et ont vérifié ce modèle dans différentes géométries : compression confinée [3.5] ou compression non confinée [3.4-3.7] et indentation [3.5].

Le système d'équations différentielles partielles couplées résultant du modèle biphasique est relativement compliqué, même dans ses formes les plus simples. Seulement un nombre limité de solutions analytiques a été rapporté, exemple : en compression confinée [2.15, 3.21] et non confinée [3.42-3.46]. Récemment, pour surmonter ces difficultés, des formulations par éléments finis du modèle biphasique ont été proposées. [3.51-3.52] Même si le comportement mécanique du cartilage articulaire est généralement bien décrit par le modèle biphasique, des expériences ont montré que le modèle n'arrive pas à décrire certains aspects de sa mécanique complexe. [3.44] Par exemple, le modèle est incapable de prédire la valeur élevée du rapport de la contrainte maximum sur la contrainte à l'équilibre dans les expériences de relaxation de contrainte en compression non confinée. Dans le but d'améliorer le modèle, l'effet des fibrilles de collagène a été incorporé dans la formulation biphasique [3.52] et celui-ci a été validé expérimentalement [3.53]. En utilisant l'approche de la modélisation par éléments finis, la structure inhomogène du cartilage [3.54-3.58], la présence de chondrocytes [3.59-3.60], l'intégrité de la surface [3.61] ont aussi été prises en compte.

Afin de permettre la description des propriétés électromécaniques du cartilage articulaire, des auteurs [2.15] ont intégré la formulation mécanique biphasique dans une description électrocinétique phénoménologique, linéaire et macroscopique [3.62]. Dans cette description, la vitesse relative du fluide, $\vec{U}$, et la densité de courant électrique, $\vec{J}$,

dans le cartilage sont reliées aux gradients de pression du fluide, $\bar{\nabla}P$, et de potentiel électrique, $\bar{\nabla}\Phi$, à l'aide de coefficients électrocinétiques :

$$\begin{bmatrix} \bar{U} \\ \bar{J} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{11} & k_{12} \\ k_{21} & -k_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{\nabla}P \\ \bar{\nabla}\Phi \end{bmatrix}, \quad (3.1)$$

où k_{11} est la perméabilité hydraulique (en court-circuit), k_{12} et k_{21} sont les coefficients de couplage électrocinétique (égaux par le principe de réciprocité d'Onsager [3.59]) et k_{22} est la conductivité électrique. Des modèles ont été proposés afin d'exprimer ces coefficients en fonction de paramètres intrinsèques du cartilage articulaire reliés à sa composition et sa structure microscopique. [3.64-3.67] Cette formulation phénoménologique a été utilisée afin de décrire les résultats d'expériences électromécaniques sur le cartilage. [2.15, 2.18, 2.29, 3.68] Cette description des phénomènes électrocinétiques est toutefois basée sur l'hypothèse de l'absence de gradients de concentration ionique dans le cartilage.

Dans le modèle triphasique, à la phase solide et fluide, une phase décrivant les espèces ioniques est ajoutée. [2.14, 3.13, 3.69-3.70] Comme dans le modèle biphasique, l'interaction entre chacune des phases α et β est décrite à l'aide de coefficients de friction, $f_{\alpha\beta}$. Les potentiels électrochimiques du fluide et des ions sont combinés avec l'équilibre mécanique afin de compléter les équations constitutives du système et l'équation d'électroneutralité est ajoutée. [2.14] Le modèle triphasique permet entre autre le calcul des potentiels de diffusion à travers le cartilage. [3.13] Ce modèle a été appliqué à la perméation [3.13, 3.70], à la compression confinée [3.71] et non confinée [3.69], aux disques intervertébraux [3.72], ainsi qu'au calcul du champ électrique ressenti par les chondrocytes. [3.73] Ce modèle a aussi été généralisé pour inclure la description des ions multivalents. [3.74] Des expressions pour la correspondance entre les expressions dérivées du modèle biphasique et triphasique ont aussi été calculées.

[3.75] Une théorie variationnelle pour l'analyse du couplage électromécanique dans les milieux poreux chargés avec des phases intrinsèquement incompressibles a aussi été développée. [3.76, 3.77] Cette théorie a été validée dans différents problèmes axisymétriques. [3.78]

En régime quasiélectrostatique, la description électromécanique dans les solides poreux chargés peut être faite à l'aide des équations de flux (Nernst-Planck étendu), de l'équation de Poisson et de l'équation de Navier-Stokes. [3.79] Dans le chapitre suivant, nous utiliserons un traitement par perturbation (similaire à celui utilisé dans [3.66] pour le traitement microscopique du couplage électromécanique autour d'un GAG) pour la résolution de ces équations dans le contexte de la perméation membranaire. Toutefois, dans notre approche du problème, nous faisons l'hypothèse qu'il est possible de limiter le couplage électromécanique macroscopique en négligeant la force électrique, $-\rho\bar{\nabla}\Phi$, devant le gradient de pression, $\bar{\nabla}P$, dans la limite « creep flow » de l'équation de Navier-Stokes, c'est-à-dire :

$$\bar{\nabla}P = \eta\nabla^2\bar{U} - \rho\bar{\nabla}\Phi \simeq \eta\nabla^2\bar{U} \quad (3.2)$$

Dans cette hypothèse, la relation entre la vitesse relative d'écoulement et la pression est régie par la loi de d'Arcy et le comportement mécanique complet du problème peut être résolu à l'aide du modèle biphasique. Afin de simplifier l'analyse de problèmes à géométrie complexe comme l'indentation sphérique, nous poserons l'hypothèse qu'il est possible de négliger l'effet des perturbations macroscopiques des concentrations ioniques dans le calcul des variables électriques. Ceci nous permettra de développer une expression d'approximation macroscopique simple pour le champ électrique local.

3.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les résultats de différentes expérimentations faites principalement en configuration d'indentation sphérique à l'aide de l'Arthro-BSTTM utilisé manuellement ou à l'aide d'un testeur mécanique. Nous avons d'abord discuté de l'effet de la vitesse et de la concentration sur la charge mécanique et le potentiel électrique maximums. Nous avons mis en évidence l'atteinte d'un régime élastique pour des vitesses de compression supérieures à 500 $\mu\text{m/s}$ et montré que nos résultats renforcent l'hypothèse d'un comportement poroélastique pour le cartilage articulaire.

Nous avons aussi présenté deux caractéristiques intéressantes observées dans les distributions de potentiel électrique : une distribution de potentiel positif s'étalant loin dans le bain et un aplatissement de la distribution de potentiel négatif sous le point de contact. Nous avons évalué l'effet de la concentration saline du bain et de la vitesse de compression sur le potentiel positif et nous avons montré qu'il était aussi présent en compression non confinée. Nous avons aussi montré que l'aplatissement était observé dans la région du point de contact lorsque que l'échantillon testé avait de faibles propriétés mécaniques. Ces résultats seront utilisés au chapitre VI afin de valider, en indentation sphérique, le modèle qui sera développé aux chapitres suivants.

Finalement, nous avons fait un survol de la littérature sur les mesures de la distribution de potentiel électrique effectuées sur du cartilage articulaire. Nous avons aussi fait la revue de la modélisation mécanique et électromécanique du cartilage articulaire en situant l'approche simplificatrice du couplage électromécanique qui sera développée dans les prochains chapitres.

CHAPITRE IV

MODÉLISATION DU TRANSPORT PAR CONVECTION D'UNE SOLUTION ÉLECTROLYTE À TRAVERS UNE MEMBRANE CHARGÉE

4.1 Présentation de l'article

Ce chapitre présente un article envoyé au Journal of Membrane Science le 20 octobre 2004. Cet article a été révisé et soumis pour publication le 15 avril 2005. La numérotation des figures, formules et références a été refondue pour permettre une meilleure intégration à la thèse. Un changement important a toutefois été apporté par rapport à l'article, la normalisation de la densité de charge fixe de la membrane a été modifiée de $\bar{\rho}_{FCD}(x) = \frac{1}{2F_{C_0}} \rho_{FCD}(x)$ dans l'article à $\bar{\rho}_{FCD}(x) = \frac{1}{F_{C_0}} \rho_{FCD}(x)$ dans ce chapitre.

Cette renormalisation permet une homogénéisation avec la normalisation de la densité de charge d'espace et constitue la normalisation courante de cette variable dans la littérature. Les formules, résultats et graphiques présentés dans ce chapitre ont été modifiés pour refléter ce changement de variables. La référence complète de cet article est : Quenneville, E, Buschmann, MD (2005). A transport model of electrolyte convection through a charged membrane predicts generation of net charge at membrane/electrolyte interfaces. *Journal of Membrane Science*. 265(1-2) 60-73.

Comme attendu, des mesures récentes du potentiel électrique à la surface du cartilage comprimé ont révélé la présence de potentiels d'écoulement négatifs résultants de la charge fixe négative du cartilage. Toutefois, ces mesures ont aussi détecté des potentiels électriques positifs s'étalant dans le bain salin externe. Nous avons fait l'hypothèse que ces potentiels positifs résultaient du déplacement convectif des ions mobiles à travers la double couche étendue et hors équilibre localisée à l'interface cartilage/bain. Afin d'examiner cette possibilité, nous avons développé un modèle

décrivant le transport électrolytique à travers des membranes chargées et avons examiné les distributions de potentiel électrique et de concentrations d'ion mobile résultant de la convection forcée. Les équations de Nernst-Planck (étendue) et de Poisson sont résolues numériquement dans l'hypothèse que la membrane est infiniment perméable et rigide de telle sorte qu'aucun potentiel d'écoulement¹, ni de potentiel de diffusion (induit par la déformation) ne puisse apparaître. Les solutions de premier ordre pour la convection forcée d'un électrolyte mono-monovalent à travers la membrane montrent une altération dans la structure microscopique de la double couche étendue et la création de densités de charge électrique nette de polarité opposée sur les côtés opposés de la membrane. Le modèle prédit une augmentation des polarisations électriques et de concentration de la membrane avec l'augmentation du rapport de la charge fixe de la membrane sur la concentration du bain, jusqu'à un point de saturation. Dans ce régime, le comportement non linéaire du système d'équations révèle des modifications dans les doubles couches étendues qui induisent localement des champs électriques et des gradients de concentration superposés sur ceux induits au cœur de la membrane. Cette polarisation induite par la convection n'a pas été étudiée dans le détail par le passé et pourrait représenter un facteur de contrôle important dans plusieurs situations impliquant le transport et les phénomènes électrocinétiques dans les milieux chargés.

4.2 A transport model of electrolyte convection through a charged membrane predicts generation of net charge at membrane/electrolyte interfaces

4.2.1 Abstract

Recent measurements of electrical potentials on cartilage undergoing compression revealed the expected negative streaming potentials due to the presence of

¹ Il est à noter que depuis la parution de cet article, nous avons attribué le potentiel électrique induit dans notre modèle à un potentiel d'écoulement.

fixed negative charge in the cartilage matrix. However, these measurements also detected positive electric potentials extending into the external saline bath. We hypothesized that these positive potentials arise from convective displacement of mobile ions through an extended nonequilibrium double layer at the cartilage/bath interface. To examine this possibility, we developed a model of electrolyte transport across a charged membrane and examined the distribution of electric potential and mobile ion concentrations in response to forced convection. The extended Nernst-Planck and Poisson equations were solved numerically assuming the membrane to be infinitely permeable and infinitely stiff so that neither a streaming potential nor a deformation-induced diffusion potential could occur. First order solutions for forced convection of a mono-monovalent electrolyte through the membrane depicted an altered structure of the extended double layer and the creation of net interfacial electric charge densities with opposing polarity on opposite sides of the membrane. The model predicted an increase of the electric and concentration polarizations with increasing ratio of membrane fixed charge to bath ionic strength, but only up to a point of saturation. In this regime, the non-linear behavior of the equation system reveals modifications of the extended double layers inducing localized electric fields and ion concentration gradients in addition with those induced in the bulk of the membrane. This convection-induced interfacial polarization has not been previously studied in detail and could be an important controlling factor in several situations involving transport and electrokinetic phenomena through charged media. *Keywords:* charged media, electrolyte transport, electrokinetics, Poisson-Boltzmann, cartilage.

4.2.2 Introduction

Articular cartilage is the weight-bearing connective tissue covering the ends of bones and is often compared to charged membranes since its hydrated extracellular

matrix contains fixed negative charge groups. [2.13] These fixed anionic groups are ionized sulfate and carboxyl moieties of the predominant proteoglycan in cartilage, aggrecan. Aggrecan is entrapped within the collagenous network of cartilage at such high concentrations that adjacent glycosaminoglycan chains bearing ionized sulfate and carboxyl groups are just several nanometers apart. [2.17] The presence of this abundant fixed charge in cartilage (~ 0.1 moles/L) attracts an excess of mobile positive ions (predominantly Na^+ vs Cl^-) to the fluid phase to maintain electroneutrality. [2.13] A Donnan equilibrium is thus established and is the source of several interesting nonequilibrium electromechanical phenomena including compression-induced streaming potentials [2.15] and current-induced mechanical stress [2.32]. Due to their physiological importance as biological signals [2.29] and possible practical uses in cartilage diagnosis [2.18], these electromechanical events in cartilage have been the subject of much research, either from a theoretical [1.40, 2.14-2.16, 2.29, 3.12] or an experimental [1.40, 1.48, 2.16, 2.18, 2.29, 2.32, 3.12, 3.15] standpoint.

To date theoretical models have predicted that compression of cartilage induces negative electrical potentials (mainly streaming potentials measured relative to a ground far away in the bath) within the tissue that resemble the expected distribution of interstitial pore pressure. [1.48, 2.29] It is generally assumed in these models that the electrical potential is grounded (i.e. zero) everywhere in the bath, even close to the cartilage/bath interface. Until recently, most experimental measurements of electric potentials on cartilage under compression have been made with macroscopic electrodes that were too large or too few to reveal fine details of the potential distribution. [3.15] Recently however, spatially resolved measurements of the potential distribution over articular cartilage, using arrays of microelectrodes, have revealed not only these expected negative streaming potentials [1.48, 1.49], but also an unexpected presence of a compression-induced positive electric potentials (measured relative to a ground far away in the bath) extending macroscopic distances (mm) into the external saline bath that is in contact with the cartilage. [4.1] These unexpected positive potentials were observed

under several different compression geometries (unconfined compression, cylindrical and spherical indentation) and were found to be dependent on the bath ionic strength and the speed of compression. [4.1] To explain these observations, we hypothesized that these positive potentials could arise from compression-induced interstitial fluid flow convecting interstitial mobile ions to perturb their equilibrium distribution at the interface between the charged hydrated media (cartilage) and the electrolyte bath. With convection acting outwards into the electrolyte bath, this perturbation could induce a net positive interfacial charge density that could be the source of a long-range electrostatic potential compatible with the distribution that we observed experimentally.

Models for electrokinetic transport through hydrated charged membranes like articular cartilage generally assume that the contribution of interfacial effects is negligible compared to those originating from the bulk of the membrane. [3.12, 3.13, 4.2] This assumption is usually based on the very small thickness over which the interfacial effects are expected to occur, i.e. on the order of the Debye length, compared to the much larger dimensions of the membrane. However, our hypothesis above is directly related to interfacial phenomena, thereby obliging us to include rather than neglect membrane/bath interfacial regions when modeling transport of electrolyte across a charged membrane. In this study we have therefore applied contemporary transport theory to assess the extent of interfacial polarization of a charged membrane under forced electrolyte convection. We adopt the extended Nernst-Planck equation as the fundamental relationship governing the transport of ionic species and combine this equation with the Poisson equation and the equation for conservation of non-reacting ionic species. These governing equations are combined with boundary conditions representing convection as the driving force and numerical solutions using perturbation theory are derived. The charge distribution and net charge at the membrane/electrolyte interfaces due to convection are calculated and investigated as a function of membrane fixed charge and thickness. Some very interesting and complex effects relating the structure and amplitude of these interfacial charge distributions to transport mechanisms

and membrane characteristics are explained. These interfacial effects have been largely ignored to date, but are clearly significant. These phenomena may also influence a wide range of important biological and industrial phenomena, such as in tissue electromechanics, membrane separation processes, ion-exchange phenomena and electrophoretic processes.

4.2.3 Theory

Membrane configuration

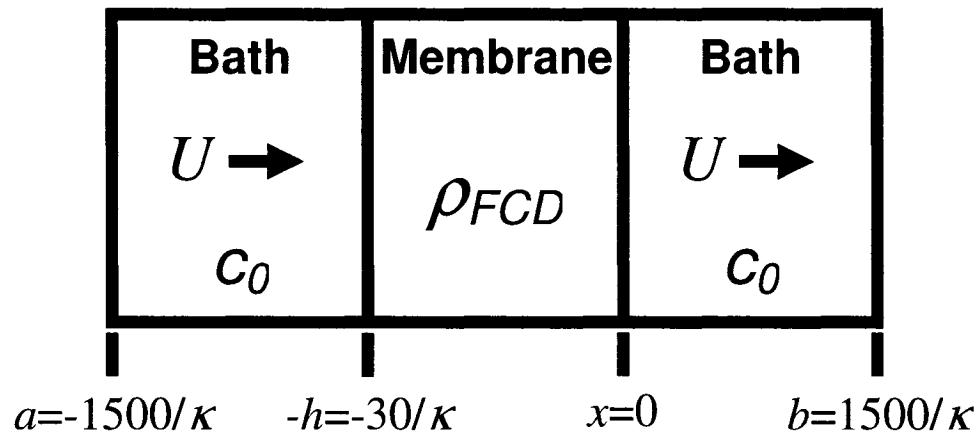


Figure 4.1. Schematic of the one-dimensional membrane configuration considered in this manuscript. A semi-infinite planar membrane with a thickness of $h = 30/\kappa$ (κ is the Debye length) and a constant fixed charge density, ρ_{FCD} , separates two aqueous solutions of mono-monovalent electrolytes with a fixed concentration, c_0 . The boundary of the baths, a and b , are located at $1500/\kappa$ from each of the membrane/electrolyte interfaces. The x -axis is normal to the membrane surface with the origin located at the right boundary of the membrane. Under nonequilibrium conditions, we assume that the electrolyte flows through the membrane from the left side (inflow) to the right side (outflow) at a constant velocity, U .

Consider a planar hydrated membrane with a constant fixed charge density, ρ_{FCD} , separating two aqueous solutions of mono-monovalent electrolytes at a fixed concentration, c_0 (figure 4.1). We assume that the permittivity, ϵ , of the membrane is equal to that of water, as is generally the case for highly hydrated membranes (water content >70%). The equilibrium electrical potential and ion distributions will vary significantly only within a few Debye lengths from the membrane/electrolyte interface where the Debye length is $1/\kappa = \sqrt{\epsilon RT / 2c_0 F^2}$ with R the universal gas constant, T the absolute temperature and F is Faraday's constant. Therefore we chose a membrane thickness of $h = 30/\kappa$ to ensure non-interacting interfaces at equilibrium. This semi-infinite membrane is treated unidimensionally. The x -axis is normal to the membrane/electrolyte interface and its origin is located on the right side of the membrane. Under nonequilibrium situations, it will be assumed that the electrolyte flows through the membrane from the left (inflow) side to the right (outflow) side at a constant velocity, U . In order to highlight the polarization effects of convection at the membrane/electrolyte interfaces, we need to eliminate the possibility of diffusion potential (due to unequal coion and counterion diffusion coefficients and/or membrane deformation creating gradients in fixed charge) and eliminate the possibility of streaming potentials. The former is accomplished by assuming equal coion and counterion diffusion coefficients and an infinitely stiff membrane, while the latter is accomplished by setting the hydraulic permeability of the membrane to infinity.

System of equations

The electroquasistatic limit of Maxwell's equations is valid for our case since the magnetic field from any generated current is of secondary importance to the electric field produced by distributed electric charge. [4.3] For this 1D configuration, electroquasistatic behavior can be described using the mean field, point ion

approximation [4.4, 4.5] using the Poisson's equation, $\partial^2\Phi/\partial x^2 = -\rho/\epsilon$, along with charge conservation equation, $\partial J/\partial x + \partial\rho/\partial t = 0$, where Φ is the electric potential, J is the current density, and t is time. The total electric charge density, ρ , can be written $\rho = F \sum_i z^i c^i + \rho_{FCD}(x)$, where $\rho_{FCD}(x)$ is assumed to be equal to ρ_{FCD} inside and zero outside the membrane, and z^i and c^i are respectively the valence and the concentration of the i^{th} mobile ionic species, namely the coion or the counterion. Poisson's equation then becomes,

$$\frac{\partial^2\Phi(x,t)}{\partial x^2} = -\frac{F}{\epsilon} \sum_i z^i c^i(x,t) - \frac{\rho_{FCD}(x)}{\epsilon} \quad (4.1)$$

Current density written in terms of ion fluxes is $J(x,t) = \sum_i F z^i \Gamma^i(x,t)$, where each flux is described using the extended Nernst-Planck equation [4.6], i.e.

$$\Gamma^i(x,t) = -D^i \frac{\partial c^i(x,t)}{\partial x} - c^i(x,t) u^i \frac{z^i}{|z^i|} \frac{\partial \Phi(x,t)}{\partial x} + U c^i(x,t) \quad (4.2)$$

where D^i and u^i are the diffusion and mobility coefficients, respectively. Note that the term $|z^i|$ in the denominator of the second term of the right hand side of Eq. (4.2) is equal to unity for mono-monovalent ions and will be removed from the flux equations in the remainder of this paper for conciseness. In the absence of ionization or chemical reactions involving mobile ions, each species is conserved [3.62] according to

$$\frac{\partial \Gamma^i(x,t)}{\partial x} + \frac{\partial c^i(x,t)}{\partial t} = 0 \quad (4.3)$$

Equations (4.1)-(4.3) can be seen as the extended form (due to an extra convection term in Eq. (4.2)) of the Poisson-Nernst-Planck (PNP) system in one dimension, which has been applied to a large range of problems, particularly those in electrodiffusion [4.7] and semiconductor fields [4.8]. In general, time-dependent PNP systems present significant mathematical difficulties and solutions, when possible, are obtained numerically. [4.9] However, numerical methods used to solve these systems are not widely available and no numerical solution to the extended PNP system of our case was found in the literature. So as a first approach to solve this new problem, we have restricted our analysis to the steady state regime where the existence of solutions to the steady-state PNP equations in one dimension has been established. [4.10] In addition we will treat convection as a small perturbation to the equilibrium system, in order to obtain a set of linear equations that can be readily solved using numerical methods.

Steady state

This time-dependent problem can be solved in the steady-state regime if the time period of the perturbation is much longer than the characteristic response time of the system. [4.3 pp. 2.2-2.3] It will be shown later that perturbation of the membrane equilibrium by convection is the source of electric polarization (accumulation of net electric charge with opposite polarity at the interfaces) and concentration polarization (difference in bulk ion concentrations in the inflow vs. outflow). The electrical polarization of the membrane will occur almost instantaneously with a characteristic time of the order of the charge relaxation time of the bath, i.e. $\tau_e \sim 10^{-9}$ s for a 100 mM NaCl solution. [4.3 pp. 1.5] Thus perturbations imposed for a time period much longer than a few nanoseconds can then be described by steady-state solutions. On the other hand, concentration polarization is a much slower process since it implies transport of ions across the membrane and diffusion throughout the bath. In principle, this process never reaches complete steady state since it implies diffusion infinitely far into the bath.

For concentration polarization to be present in the bath in the vicinity of the membrane, we could estimate characteristic diffusion time by the time it takes for ions to diffuse through the membrane, $\Delta t \cong h^2/2D^i$, which will be of the order of milliseconds for a one-micron thick membrane. We will keep this in mind when interpreting our steady state simulation results. Using the notation, $\nabla = d/dx$, Eqs. (4.1)-(4.3) are rewritten in steady-state as:

$$\nabla^2 \Phi = -\frac{F}{\epsilon} \sum_i z^i c^i - \frac{\rho_{FCD}(x)}{\epsilon} \quad (4.4)$$

$$\nabla \Gamma^i = 0 \quad (4.5)$$

$$\text{with } \Gamma^i = -D^i \nabla c^i - u^i z^i c^i \nabla \Phi + U c^i \quad (4.6)$$

Since this equation set is composed of three second-order differential equations, a complete description of the non-equilibrium problem involves the specification of six boundary conditions (BCs) imposed at $x = \pm\infty$. For purposes of numerical simulation, the boundaries were located at $x = a = -1530/\kappa$ and $x = b = 1500/\kappa$, i.e. at 1500 Debye lengths to the left and to the right of the membrane, respectively. The first of these 6 BCs is provided by a reference for the electric potential (ground) imposed at $x = a$ in the inflow bath, such that any variation in potential within the membrane or at the outflow will be relative to the potential at $x = a$, i.e. $\Phi(a) = 0$ (BC1). The second BC arises from the absence of net electric current density in the system (open circuit condition), i.e. $J = 0$ or $\sum_i z^i \Gamma^i = 0$ (BC2). [3.13] This latter BC can be imposed either at $x = a$ or b due to Eq. (4.5). The remaining four BCs are found from the constant ionic strength (c_0) of the mono-monovalent electrolyte infinitely far in the inflow and outflow baths, i.e. $c^i(a) = c^i(b) = c_0$ (BC3-6). These latter four BCs can be experimentally realized using two large reservoirs of electrolyte with ionic strength c_0 , one acting as the source of the inflow at $x = a$, and the other as the recipient of the outflow at $x = b$. These reservoirs are

electrically insulated from each other (open circuit) such that no net current flows (BC2) and present a pressure difference that induces convective fluid flow at arbitrary constant speed U . The six BCs that complete the steady state description are summarized as:

$$\Phi(a) = 0, \sum_i z^i \Gamma^i(b) = 0, \text{ and } c^i(a) = c^i(b) = c_0 \quad (4.7)$$

Normalization

We choose the following normalization to obtain non-dimensional variables that are indicated by the overscore:

$$\bar{x} = \kappa x; \quad \bar{\Phi} = \frac{F}{RT} \Phi; \quad \bar{c}^i = \frac{1}{c_0} c^i; \quad \bar{\rho} = \frac{1}{F c_0} \rho; \quad \bar{\Gamma}^i = \frac{1}{\kappa D_i c_0} \Gamma^i \quad (4.8)$$

The equation system (Eqs. (4.4)-(4.6)) then becomes:

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi} = -\frac{1}{2} \left(\sum_i z^i \bar{c}^i + \bar{\rho}_{FCD}(x) \right) \quad (4.9)$$

$$\bar{\nabla} \cdot \bar{\Gamma}^i = 0 \quad (4.10)$$

$$\text{with } \bar{\Gamma}^i = -\bar{\nabla} \bar{c}^i - z^i \bar{c}^i \bar{\nabla} \bar{\Phi} + \frac{U}{\kappa D^i} \bar{c}^i \quad (4.11)$$

Where Eq. (4.11) can be inserted into Eq. (4.10) to result in,

$$\bar{\nabla}^2 \bar{c}^i + z^i \left(\bar{c}^i \bar{\nabla}^2 \bar{\Phi} + \bar{\nabla} \bar{c}^i \bar{\nabla} \bar{\Phi} \right) - \frac{U}{\kappa D^i} \bar{\nabla} \bar{c}^i = 0 \quad (4.12)$$

The six BCs written in normalized form are:

$$\overline{\Phi}(\overline{a}) = 0, \sum_i z^i \overline{\Gamma}^i(\overline{b}) = 0, \text{ and } \overline{c}^i(\overline{a}) = \overline{c}^i(\overline{b}) = 1 \quad (4.13)$$

Perturbation analysis

Regular perturbation theory [4.3, 4.11] is used to solve Eqs. (4.9)-(4.13) in a manner similar to that used in [4.12]. It is assumed that the convective component of the total flux is small enough to induce only minor perturbations of the equilibrium solution found when fluid flow through the membrane is absent. Normalization of the equation set has introduced the term $U/\kappa D^i$ multiplying the convective flux in Eq. (4.11) that will now be defined as β , the perturbation parameter. β represents the importance of convective flux relative to either the diffusive or the electrical migration flux. In most experimental situations (e.g. convection of a 100 mM NaCl solution), β will be numerically close to the fluid flow velocity expressed in m/s, i.e. $\beta = \frac{U}{\kappa D^i} \equiv \frac{U}{1 \text{ m/s}}$. Therefore a slow convection speed ($U < 10^{-4}$ m/s) is required for the perturbation treatment to be valid. Each unknown variable is expanded in powers of the perturbation parameter as follows:

$$\overline{\Phi} = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \overline{\Phi}_j \quad (4.14)$$

$$\overline{c}^i = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \overline{c}_j^i \quad (4.15)$$

where β^j is the j^{th} power of β , and $\overline{\Phi}_j$ and $\overline{c}_j^i$ are the coefficients of the β^j term in the expansions for $\overline{\Phi}$ and $\overline{c}^i$, respectively. These expansions are substituted in Eqs. (4.9)-

(4.13) and the resulting expressions are rearranged to group terms multiplied by ascending powers of β :

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi} = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_j = -\frac{1}{2} \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \left(\sum_i z^i \bar{c}_j^i + \delta_{0j} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}) \right) \quad (4.16)$$

$$\bar{\nabla} \bar{\Gamma}^i = 0 \quad (4.17)$$

$$\text{with } \bar{\Gamma}^i = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \bar{\Gamma}_j^i = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \left(-\bar{\nabla} \bar{c}_j^i - z^i \sum_{k=0}^j \bar{c}_k^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_{j-k} + (1 - \delta_{0j}) \bar{c}_{j-1}^i \right) \quad (4.18)$$

where δ_{mn} is the Kronecker delta. Here again, Eq. (4.18) can be inserted in Eq. (4.17) to provide:

$$\bar{\nabla} \bar{\Gamma}^i = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \bar{\nabla} \bar{\Gamma}_j^i = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \left(-\bar{\nabla}^2 \bar{c}_j^i - z^i \sum_{k=0}^j (\bar{c}_k^i \bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_{j-k} + \bar{\nabla} \bar{c}_k^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_{j-k}) + (1 - \delta_{0j}) \bar{\nabla} \bar{c}_{j-1}^i \right) = 0 \quad (4.19)$$

The BCs are also rewritten as perturbation expansions, i.e.:

$$\sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \bar{\Phi}_j(\bar{a}) = 0, \quad \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \sum_i z^i \bar{\Gamma}_j^i(\bar{b}) = 0, \quad \text{and} \quad \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \bar{c}_j^i(\bar{a}) = \sum_{j=0}^{\infty} \beta^j \bar{c}_j^i(\bar{b}) = 1 \quad (4.20)$$

4.2.4 Results and Discussion

Equilibrium solution

The zero order equations are obtained by retaining terms in Eqs. (4.16)-(4.20) that are multiplied by β^0 and setting higher order terms to zero (effectively extracting the coefficient of β^0), i.e.

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_0 = -\frac{1}{2} \left(\sum_i z^i \bar{c}_0^i + \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}) \right) \quad (4.21)$$

$$\bar{\nabla} \cdot \bar{\Gamma}_0^i = 0 \quad (4.22)$$

$$\text{with } \bar{\Gamma}_0^i = -\bar{\nabla} \bar{c}_0^i - z^i \bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0 \equiv 0 \quad (4.23)$$

Eq. (4.23) shows that diffusion and electrical drift components of flux are equal and opposite at equilibrium such that there is no net ion flux. Introducing Eq. (4.23) into Eq. (4.22) leads to

$$\bar{\nabla}^2 \bar{c}_0^i + z^i (\bar{c}_0^i \bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_0 + \bar{\nabla} \bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0) = 0 \quad (4.24)$$

This equation set must satisfy the zero order BCs:

$$\bar{\Phi}_0(\bar{a}) = 0, \sum_i z^i \bar{\Gamma}_0^i(\bar{b}) = 0 \text{ and } \bar{c}_0^i(\bar{a}, \bar{b}) = 1 \quad (4.25)$$

Note that since both ionic fluxes are null by definition at equilibrium, the open-circuit condition is automatically satisfied. Eq. (4.23) can be integrated using $\bar{\Phi}_0(\bar{a}) = 0$ (BC1) and $\bar{c}_0^i(\bar{a}) = 1$ (BC3-4), resulting in normalized equilibrium ionic concentrations expressed as Boltzmann factors of the normalized equilibrium potential, i.e.

$$\bar{c}_0^i = \text{Exp}(-z^i \bar{\Phi}_0) \quad (4.26)$$

Incorporating Eq. (4.26) into the zero order Poisson's equation (Eq. (4.21)) decouples the equations and provides the Poisson-Boltzmann equation,

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_0 = \text{Sinh}(\bar{\Phi}_0) - \frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}) \quad (4.27)$$

Eq. (4.27) is subjected to the BCs $\bar{\Phi}_0(\bar{a}) = 0$ and $\bar{\Phi}_0(\bar{b}) = 0$, where the later arises from incorporating $\bar{c}_0^i(\bar{b}) = 1$ into Eq. (4.26). Eq. (4.27) was solved numerically using the “BVP4C module” of Matlab 6.1 software (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA), which treats two-point boundary value problems for ordinary differential equations using the collocation method. [4.13] The numerical algorithm requires specification of a mesh of points at which the collocation equations are satisfied. Mesh selection and error control are based on the residual of this solution, such that the computed solution $S(\bar{x})$ is the exact solution of a perturbed problem $S'(\bar{x}) = f(\bar{x}, S(\bar{x})) + \text{res}(\bar{x})$. On each subinterval of the mesh, a norm of the residual in the n^{th} component of the solution, $\text{res}(n)$, is estimated and is required to be less than or equal to a specified relative tolerance ($\text{res}(n)/f(n, S(n))$) set to 10^{-7} in our case. [4.14] The initial guess solutions provided to the numerical algorithm for the normalized equilibrium potential and its first derivative were simply that both $\bar{\Phi}_0$ and $\bar{\nabla} \bar{\Phi}_0$ were zero everywhere in the calculation mesh.

Numerical solutions for the electric potential at equilibrium are presented (figure 4.2) for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. Given the symmetry plane at $\bar{x} = -\bar{h}/2$, equilibrium results are presented at the right interface only, i.e. within several Debye lengths from $\bar{x} = 0$. To facilitate visual comparison between solutions, the normalized potential is scaled by the normalized Donnan potential of the membrane, i.e. $\bar{\Phi}_0/\bar{\Phi}_D$ where $\bar{\Phi}_D = \text{ArcSinh}(\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD})$ (see table 4.1). Solutions are presented for a positive

$\bar{\rho}_{FCD}$, however, it should be noted that the figure is invariant if negative values are used for $\bar{\rho}_{FCD}$, since $\bar{\Phi}_0(-|\bar{\rho}_{FCD}|) = -\bar{\Phi}_0(|\bar{\rho}_{FCD}|)$ and $-\bar{\Phi}_D = \text{ArcSinh}(-\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD})$. The decay lengths of the normalized potential in the membrane $\bar{x}_0^M$, and in the bath $\bar{x}_0^B$, were defined as the distance from the interface for which the potential is $\bar{\Phi}_I + \frac{1}{e}(\bar{\Phi}_D - \bar{\Phi}_I)$ and $\frac{1}{e}\bar{\Phi}_I$, respectively, with $\bar{\Phi}_I = \bar{\Phi}_0(\bar{x} = 0)$ being the normalized equilibrium potential at the interface (figure 4.2). For low values of normalized fixed charge density of the membrane, i.e. $\bar{\rho}_{FCD} < 2$, $\bar{x}_0^M$ and $\bar{x}_0^B$ are similar. At higher values, the increased counterion concentration in the membrane reduces the decay length within membrane ($\bar{x}_0^M$) resulting in an asymmetric potential profile. Numerical values for $\bar{\Phi}_D$, $\bar{\Phi}_I$ and $\bar{x}_0^M$ and $\bar{x}_0^B$ at $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100 are summarized in table 4.1. Normalized mobile ion distributions derived from Eq. (4.26) are also presented in the vicinity of $\bar{x} = 0$ (figure 4.3).

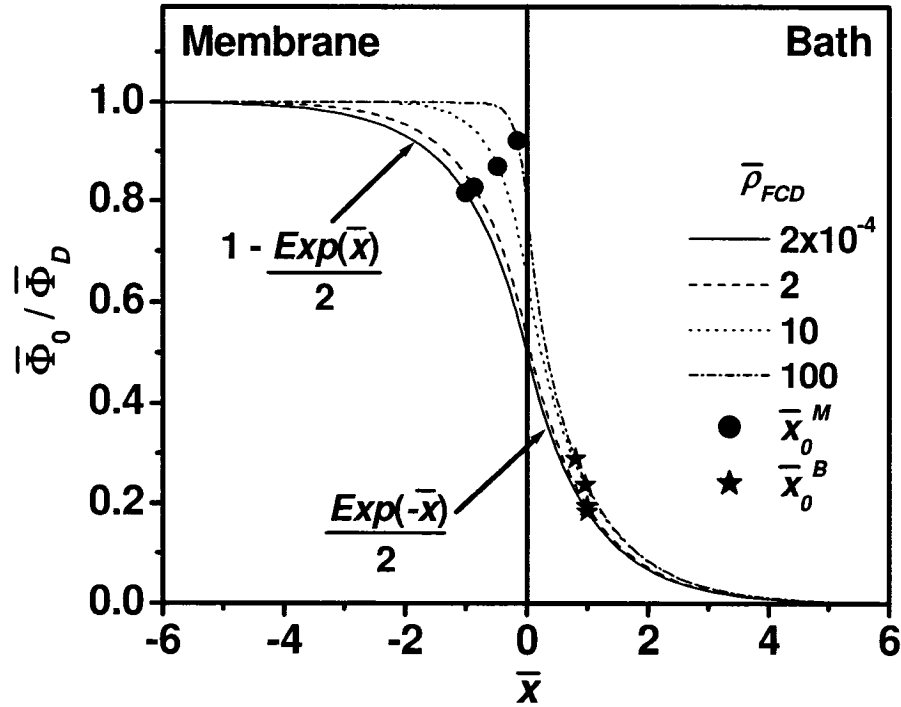


Figure 4.2. Numerical solutions for the normalized equilibrium potential within 6 Debye lengths from the membrane/electrolyte interface at $\bar{x} = 0$ for normalized fixed charge densities $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. The normalized Donnan potential, $\bar{\Phi}_D = \text{ArcSinh}\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)$, is used to scale the normalized electrical potential to simplify comparison of curves. The analytical solution to the linearized Poisson-Boltzmann equation valid at very low $\bar{\rho}_{FCD}$ matches the numerical solution identically (expressions with arrows pointing to $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$ line). Analysis of the normalized potential provides decay lengths in the membrane, $\bar{x}_0^M$ (●), and in the bath, $\bar{x}_0^B$ (★), (see table 4.1) that are also shown. Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, $\Phi_0 = (\bar{\Phi}_0/\bar{\Phi}_D) \cdot \bar{\Phi}_D \cdot (V_T)$, and $\Phi_D = \bar{\Phi}_D \cdot (V_T)$.

Table 4.1. Numerical values for $\bar{\Phi}_D$, $\bar{\Phi}_I$, $\bar{x}_j^M$ and $\bar{x}_j^B$ with $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100.

$\bar{\rho}_{FCD}$	$\bar{\Phi}_D$	$\bar{\Phi}_I$	$\bar{x}_0^M$	$\bar{x}_0^B$	$\bar{x}_1^M$	$\bar{x}_1^B$
2×10^{-4}	9.999997×10^{-5}	5.000032×10^{-5}	1.00	1.00	1.59	1.59
2	0.8813736	0.4671600	0.866	0.995	1.89	2.10
10	2.312438	1.492634	0.480	0.964	0.71	3.08
100	4.605270	3.625070	0.156	0.804	*	*

* Not available due to a lack of convergence of the numerical algorithm for the 1st order perturbation at very high FCD.

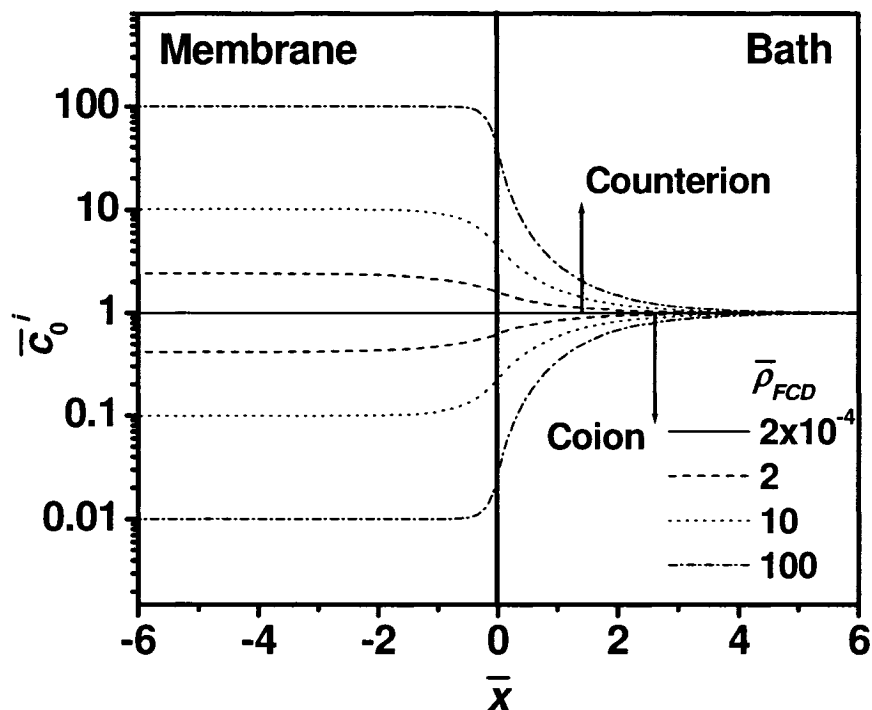


Figure 4.3. Numerical solutions for normalized ion distributions close to the membrane/electrolyte interface (within several Debye lengths of $\bar{x} = 0$) for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. Normalized coion concentrations are lower than 1, whereas the counterion concentrations are higher than 1. Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, and $c_0^i = \bar{c}_0^i \cdot (c_0)$.

The normalized equilibrium space charge density, including mobile ions and fixed charge, i.e. $\bar{\rho}_0 = \sum_i z^i \bar{c}_0^i + \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})$, indicates an accumulation of positive charge inside the membrane and negative charge outside the membrane within a few Debye lengths of the interface, as expected (figure 4.4). Since the amplitude of the $\bar{\rho}_0$ increases with $\bar{\rho}_{FCD}$, scaling by its maximum value, $\bar{\rho}_0^{\max}$, facilitates visual comparison between solutions. It can be observed that as $\bar{\rho}_{FCD}$ increases, the charge density distributions become more confined on both sides of the interface and that the asymmetry is less apparent than for the potential distribution (figure 4.2). This lack of asymmetry results from the difference in the behavior of $\bar{\Phi}_0$ versus $\text{Sinh}(\bar{\Phi}_0)$, the latter controlling charge density. For all simulations, numerical integration of the normalized space charge distribution in the vicinity of $\bar{x} = 0$, $\bar{\sigma}_0(0) = \int_{-\bar{h}/2}^{\bar{h}} \bar{\rho}_0(\bar{x}) d\bar{x}$, necessarily reveals no net surface charge density to within the relative tolerance of the numerical solution, 10^{-7} .

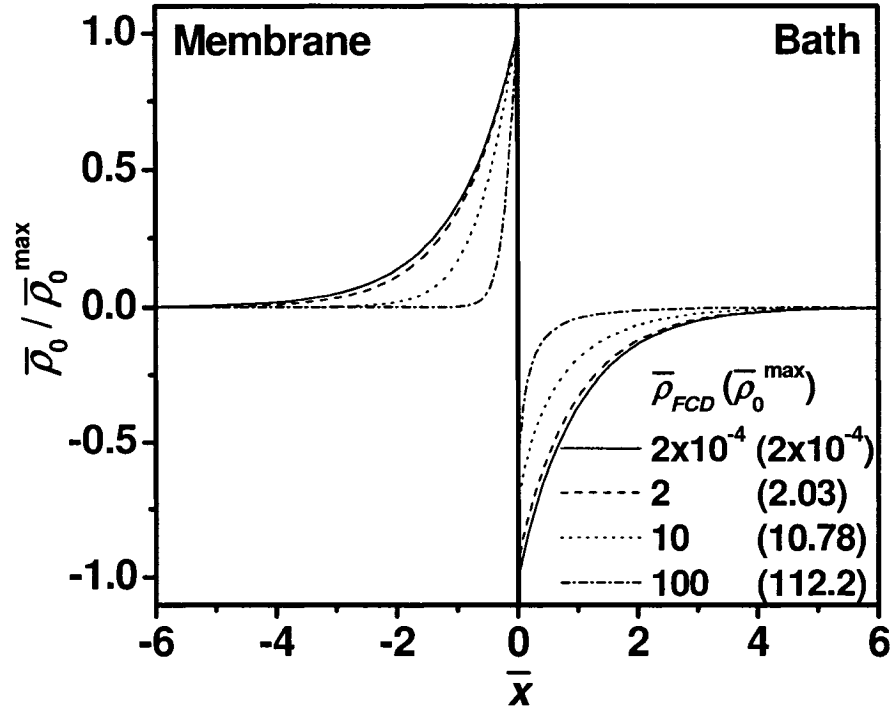


Figure 4.4. Numerical solutions for the normalized total space charge density (including mobile and fixed charge) close to the membrane/electrolyte interface (within several Debye lengths of $\bar{x} = 0$) for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$, 2, 10 and 100. The maximum normalized space charge density, $\bar{\rho}_0^{\max}$ (obtained almost at the interface) was used to scale the normalized space charge density profile for each $\bar{\rho}_{FCD}$ to facilitate comparison of curves. Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (l/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (F C_0)$, and $\rho_0 = (\bar{\rho}_0 / \bar{\rho}_0^{\max}) \cdot \bar{\rho}_0^{\max} \cdot (F C_0)$.

A general characteristic of all zero order solutions, independent of $\bar{\rho}_{FCD}$, was that the electrical potential, ionic concentrations and space charge profiles correspond to a double layer at the interface that is composed of two diffuse layers of charge, one extending into the bath (the traditional diffuse layer at a charged surface) and a second layer extending inside the charged membrane (figures 4.2-4.4). This extended double layer structure for the electrical potential at the interface between a charged membrane

and a saline bath has been discussed in the pioneering work of Bartlett and Kromhout [4.15] and Mauro [4.16], where a convention assuming a discontinuous potential drop at the interface was improved by the use of the Poisson-Boltzmann equation. At low $\bar{\rho}_{FCD}$, the potential distribution within the extended double layer can be estimated analytically using the Debye-Hückel approximation, i.e. $|\bar{\Phi}_0(\bar{x})| \ll 1$, such that Eq. (4.27) is linearized to $\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_0 = \bar{\Phi}_0 - \frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})$. [4.17] Using the equilibrium electrical BCs discussed previously, the analytical solution to this equation at the right interface ($\bar{x} = 0$) of the membrane is

$$\begin{aligned} \bar{\Phi}_0(\bar{x}) &= \frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD} \left(1 - \frac{1}{2} \text{Exp}(\bar{x})\right), \quad \text{for } \bar{x} \leq 0 \\ &= \frac{1}{4} \bar{\rho}_{FCD} \text{Exp}(-\bar{x}), \quad \text{for } \bar{x} > 0 \end{aligned} \quad (4.28)$$

This analytical solution superposes identically onto the numerical solution calculated for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$ (figure 4.2). Since $\bar{\Phi}_0 = \bar{\Phi}_D = \text{ArcSinh}\left(\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}\right) \cong \frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}$, in the bulk of the membrane, the condition for the linearization of Eq. (4.27), $|\bar{\Phi}_0(\bar{x})| \ll 1$, is equivalent to $|\bar{\rho}_{FCD}| \ll 2$.

Analytical solutions to the one-dimensional non-linear Poisson-Boltzmann equation exist but only in the form of elliptic integrals. [4.15] Using our numerical solutions for the nonlinear case, we found that the value of the normalized potential in the bulk of the membrane ($\bar{\Phi}_D$) becomes smaller than $\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}$ (see table 4.1), due to increased shielding of the potential by the counterions. The normalized interface potential ($\bar{\Phi}_I$) is therefore higher than $\frac{1}{2} \bar{\Phi}_D$, and the decay length of $\bar{\Phi}_0$ (also true for $\bar{c}_0^i$ and $\bar{\rho}_0$) is shorter inside the membrane than outside (figure 4.2 and table 4.1). This can be interpreted by noting that electrostatic shielding by mobile ions depends on “local” concentration to create “local” decay (or Debye) lengths according to

$\bar{x}_0^M \equiv \sqrt{2/\sum_i \bar{c}_0^i(-\bar{h}/2)}$ (this is Eq. (20) of [4.17] rewritten using normalization (4.8)) that

can be approximated by $\bar{x}_0^M \equiv \text{Cosh}(\bar{\Phi}_D)^{-1/2} = \left(1 + \left(\frac{\bar{\rho}_{FCD}}{2}\right)^2\right)^{-1/4}$. For membranes with

$\bar{\rho}_{FCD}$ of 2×10^{-4} , 2, 10 and 100, this approximation provides $\bar{x}_0^M = 1.00, 0.841, 0.443$ and 0.141, respectively, values that are quite close to those obtained numerically (i.e. 1.00, 0.866, 0.480, and 0.156 from table 4.1).

Our simulation results for the potential distributions across membrane/bath interface in the non-linear region of the Poisson-Boltzmann equation agree with the calculations of Ohshima and Ohki [4.18] for hydrated charged membranes with high $\bar{\rho}_{FCD}$ (results of figure 4.2 for $\bar{\rho}_{FCD} = 10$ and 100 are compared with those of figures 3 and 4 of [4.17] for $\bar{\rho}_{FCD} = 6.86$ and 107, respectively). In Ohshima and Ohki [4.18], the potential behavior was modeled using a Gouy-Chapman diffuse layer in the bath and a linearization of the Poisson-Boltzmann equation inside the membrane (resulting in an exponential distribution with a decay rate equivalent to $\bar{x}_0^M$). The linearization in Ohshima and Ohki [4.18] induces discrepancy in the region very close to the interface. Such an approximation cannot be used in our case due to the high sensitivity of the first order perturbation solutions to the equilibrium potential distribution.

Our assumption of no membrane deformation requires that the stress acting throughout the membrane at equilibrium be considered. The Poisson-Boltzmann equation (Eq. 4.27) implicitly describes the equilibrium between electric and osmotic forces in the system. [2.17] From that equation, we can show that the total electric force acting on the fixed charge density of the membrane is exactly balanced by the difference in the osmotic pressure created by the mobile ions between the bulk of the membrane and the bath. Multiplying Eq. 4.27 by the equilibrium electric field and rearranging terms gives,

$$\bar{\nabla} \left(\bar{\nabla} \bar{\Phi}_0^2 / 2 - \text{Cosh}(\bar{\Phi}_0) \right) = -\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}) \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0 \quad (4.29)$$

This equation can be integrated over the volume of a box of area A that extends from $-\bar{h}/2$ to $+\infty$ (including the right interface of the membrane at $\bar{x} = 0$), i.e.

$$\int \bar{\nabla} \left(\bar{\nabla} \bar{\Phi}_0^2 / 2 - \text{Cosh}(\bar{\Phi}_0) \right) \hat{x} dV = \int -\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}) \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0 dV \quad (4.30A)$$

where $\hat{x}$ is the unit vector. Using the divergence theorem for the left hand side,

$$\int_S \left(\bar{\nabla} \bar{\Phi}_0^2 / 2 - \text{Cosh}(\bar{\Phi}_0) \right) \hat{x} \cdot \hat{n} dS = A \int_{-\bar{h}/2}^{\infty} -\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}) \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0 d\bar{x} \quad (4.30B)$$

where $\hat{n}$ is the normal vector to the surface, we find that

$$\text{Cosh}(\bar{\Phi}_D) - 1 = \frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{\Phi}_D - \bar{\Phi}_I) \quad (4.30C)$$

Note that the terms in the integral on the left of Eq. 4.30B are the xx -component of the Maxwell stress tensor for all charged species [4.3] and the xx -component of the osmotic stress tensor of the mobile ions, respectively, while the integral on the right contains the electric force density on the membrane's FCD. The mechanical equilibrium of the membrane is assumed to occur via the presence of restoring mechanical force density, arising from the elasticity of the membrane, to balance the electric force density acting on the membrane, $\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\bar{\Phi}_D - \bar{\Phi}_I) = \frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}(\text{ArcSinh}(\frac{1}{2} \bar{\rho}_{FCD}) - \bar{\Phi}_I)$ or equivalently, the osmotic pressure difference, $\text{Cosh}(\bar{\Phi}_D) - 1 = \sqrt{1 + \frac{1}{4} \bar{\rho}_{FCD}^2} - 1$. Integration over the left interface leads to an equal and opposite stress that places the membrane under tension. This mechanical equilibrium in the membrane leads to an interesting expression for the

normalized surface potential that holds true in the non-linear range of the Poisson-Boltzmann equation and depends only on $\bar{\rho}_{FCD}$, i.e.

$$\bar{\Phi}_I = \text{ArcSinh}\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right) + \left(\frac{2 - \sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}{\bar{\rho}_{FCD}}\right) \quad (4.31)$$

This analytical equation accurately described simulation results to within the relative tolerance of the numerical algorithm (10^{-7}), for the whole range of $\bar{\rho}_{FCD}$ (table 4.1).

The validity of assuming no membrane deformation under the above described tensile force of electrostatic or osmotic origin (i.e. infinite membrane stiffness) can be examined by determining the Young's modulus of the membrane, E , required to limit membrane expansion to 10% tensile strain, i.e. $0.1 \cdot E = 2RTc_0 \left(\sqrt{1 + \frac{1}{4}\bar{\rho}_{FCD}^2} - 1 \right)$. For example, in the case of a typical cross-linked polymer hydrogel gel where $E = 0.25$ MPa and $c_0 = 200$ mM [4.19, 4.20], the assumption will be valid for $|\bar{\rho}_{FCD}|$ below 0.45. For a cartilage sample with $E = 5$ MPa (peak modulus at 2% strain) and $c_0 = 150$ mM [4.21], it will be valid for $|\bar{\rho}_{FCD}|$ below 2.67. If the membrane fixed charged density becomes large, or the salt concentration low, such that $\bar{\rho}_{FCD} = \rho_{FCD}/Fc_0$ exceeds the above values, then the membrane will expand significantly resulting in a new equilibrium charge distribution and discrepancies with the numerical solutions found in this section will appear.

First order perturbation solutions

Higher order non-equilibrium contributions to the series of Eqs. (4.14)-(4.15) can be found from sequential solutions of the equations by making like powers of β , i.e. the

β^j , vanish in Eqs. (4.16)-(4.19). Since that the global boundary conditions of Eq. (4.20) are satisfied by the zero order terms in the expansion, the higher order BCs satisfy homogeneous boundary conditions. The first order equation set is

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_1 = -\frac{1}{2} \sum_i z^i \bar{c}_1^i \quad (4.32)$$

$$\bar{\nabla} \cdot \bar{\Gamma}_1^i = 0 \quad (4.33)$$

$$\text{with } \bar{\Gamma}_1^i = -\bar{\nabla} \bar{c}_1^i - z^i (\bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 + \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0) + \bar{c}_0^i, \quad (4.34)$$

where Eq. (4.34) can be inserted in Eq. (4.33) to result in:

$$\bar{\nabla}^2 \bar{c}_1^i + z^i (\bar{c}_0^i \bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_1 + \bar{\nabla} \bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 + \bar{c}_1^i \bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_0 + \bar{\nabla} \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0) - \bar{\nabla} \bar{c}_0^i = 0 \quad (4.35)$$

This equation set must then satisfy the following first order homogeneous BCs:

$$\bar{\Phi}_1(\bar{a}) = 0, \sum_i z^i \bar{\Gamma}_1^i(\bar{b}) = 0, \text{ and } \bar{c}_1^i(\bar{a}, \bar{b}) = 0 \quad (4.36)$$

The numerical algorithm described in the previous section was used to solve Eqs. (4.32)-(4.36) after providing null initial guess solutions for the six unknowns. It should be noted that due to the normalization (Eq. (4.8)), this system of equations is independent of the convection speed (U).

First order perturbations for mobile ion concentrations and the electric potential demonstrate accumulation of counterions at the outflow, depletion at the inflow and a linear potential drop across the bulk of the membrane for the whole range of $\bar{\rho}_{FCD}$ (figures 4.5-4.7). For clarity, simulation results are graphically presented to show the membrane and the region outside the membrane in the bath up to 30 Debye lengths from

each interface. Simulation results at low fixed charge density (figure 4.5) show that perturbation of coion and counterion concentrations ($\bar{c}_1^i$ in figure 4.5A) are the sources of a net first order charge density, $\bar{\rho}_1 = \sum_i z^i \bar{c}_1^i$, equal at both interfaces, but with an

opposite polarity (figure 4.5B). Note that $\bar{\sigma}_1(-\bar{h}) = \int_{\bar{a}}^{-\bar{h}/2} \bar{\rho}_1(\bar{x}) d\bar{x} = -\bar{\sigma}_1(0) = -\int_{-\bar{h}/2}^{\bar{b}} \bar{\rho}_1(\bar{x}) d\bar{x}$ is

the integrated normalized interfacial charge density. This charge density distribution induces a constant electric field within the bulk of the membrane and a corresponding potential drop across the membrane (figure 4.5C). The basic structure of figure 4.5 is conserved in figures 4.6 and 4.7 presenting numerical solutions obtained for convection through membranes with higher normalized fixed charge of $\bar{\rho}_{FCD} = 2$ and 10, respectively. It should be noted that the concentration perturbations fall linearly to zero in the region not depicted in figures 4.5-4.7, i.e. between 30 and 1500 Debye lengths where boundary conditions in Eq. (4.13) are met. It is also important to note that in this region outside the graphical depictions of figures 4.5-4.7 that the perturbed charge density is null, since counterion and coion perturbations are equal, and the potential drop induced over the membrane is maintained right out to the mesh boundaries. All first order perturbation solutions are antisymmetric about $\bar{x} = -\bar{h}/2$.

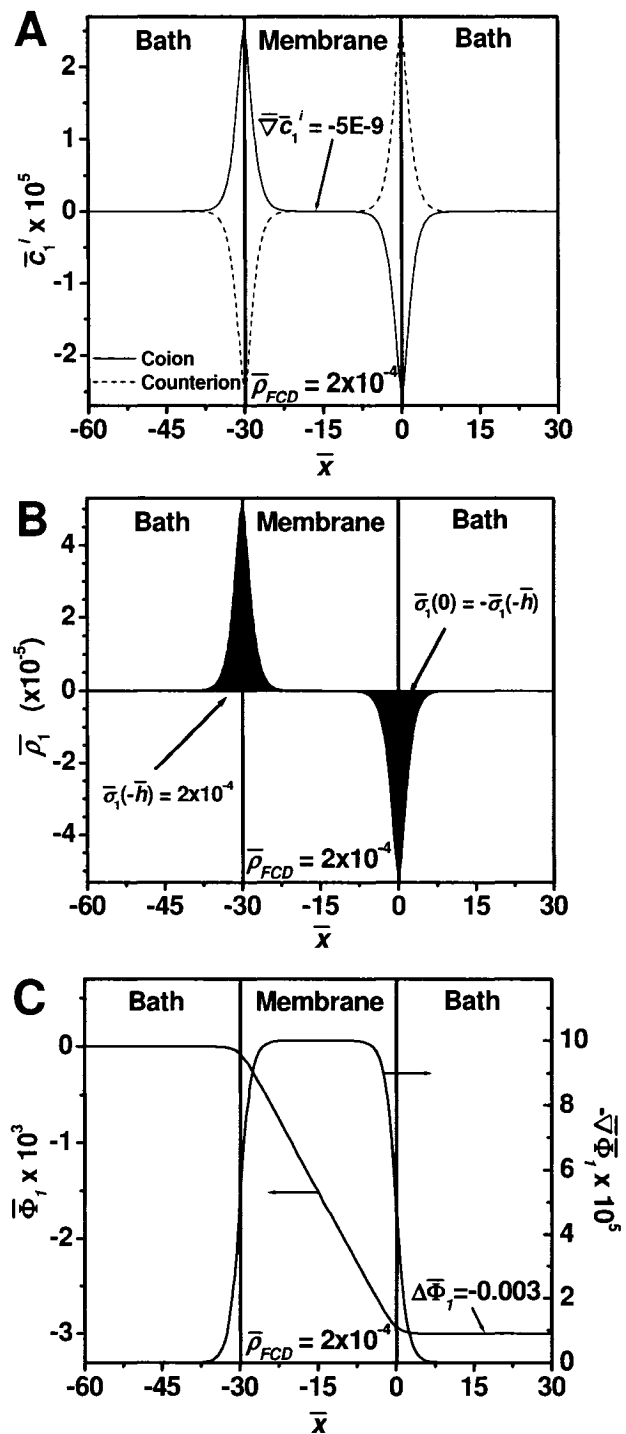


Figure 4.5. Numerical solutions for the normalized first order perturbations ($\bar{c}_1^i, \bar{\rho}_1, \bar{\Phi}_1$, and $-\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1$) induced by forced convection through a membrane with normalized fixed

charge density $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}$. For clarity, results are presented out to 30 Debye lengths from the membrane into the bath at the inflow and outflow, although these perturbations actually continue to decrease linearly in the regions farther away than 30 Debye lengths to meet the null boundary conditions imposed both sides of the simulation mesh, i.e. at $1500/\kappa$ from each of the membrane/electrolyte interfaces. A) Normalized first order mobile ion concentrations, $\bar{c}_1^i$ (concentration gradients ($\bar{\nabla} \bar{c}_1^i$) in the bulk of the membrane are also shown). B) Normalized first order charge density, $\bar{\rho}_1 = \sum_i z^i \bar{c}_1^i$ (surface charge density at the interfaces ($\bar{\sigma}_1$) are also shown). C) Normalized first order electric potential, $\bar{\Phi}_1$, and field, $-\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1$ (potential drop ($\Delta \bar{\Phi}_1$) is also shown at the outflow). Note that these solutions for first order perturbations must be scaled by the first power of the perturbation parameter β before being directly compared to the equilibrium solutions according to Eqs. (4.14)-(4.15). Dimensional quantities can therefore be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, $\beta c_1^i = \bar{c}_1^i \cdot (c_0 U / \kappa D^i)$, $\beta \rho_1 = \bar{\rho}_1 \cdot (Fc_0 U / \kappa D^i)$, $\beta \sigma_1 = \bar{\sigma}_1 \cdot (Fc_0 U / \kappa^2 D^i)$, $\beta \Phi_1 = \bar{\Phi}_1 \cdot (V_T U / \kappa D^i)$ and $-\beta \nabla \Phi_1 = -\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 \cdot (V_T U / D^i)$.

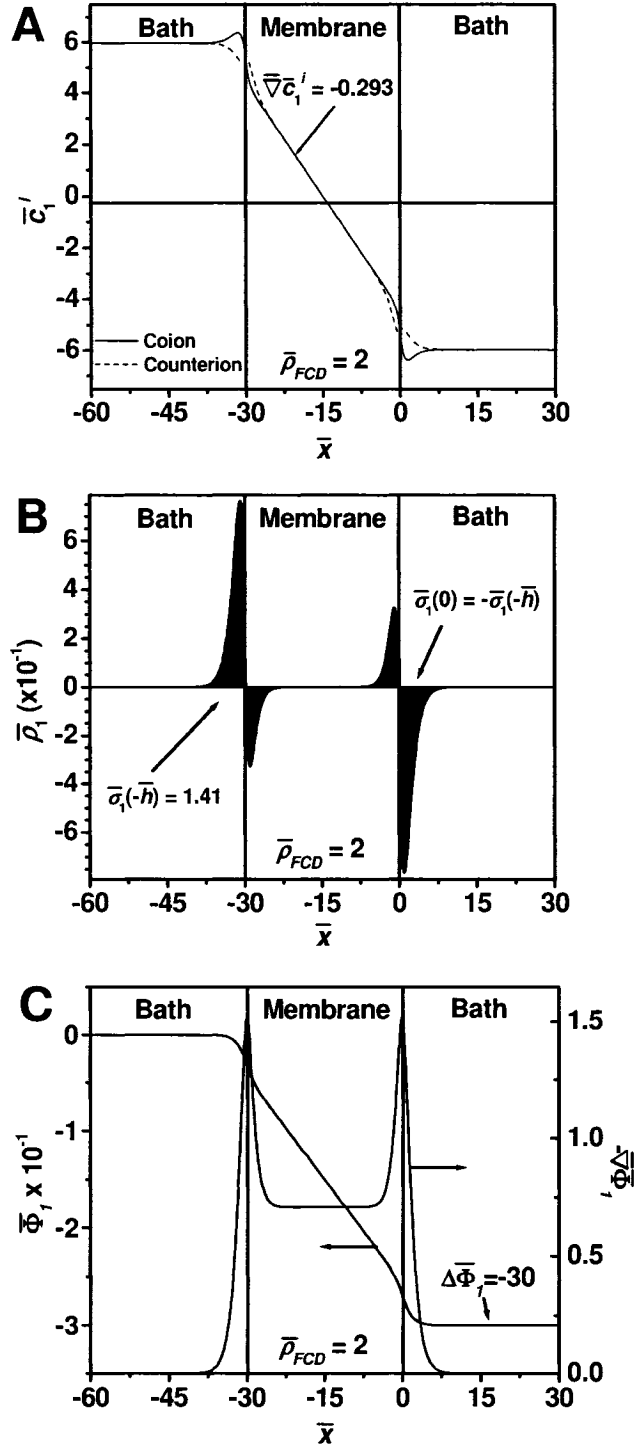


Figure 4.6. Identical to figure 4.5 except for a membrane with normalized fixed charge density $\bar{\rho}_{FCD} = 2$.

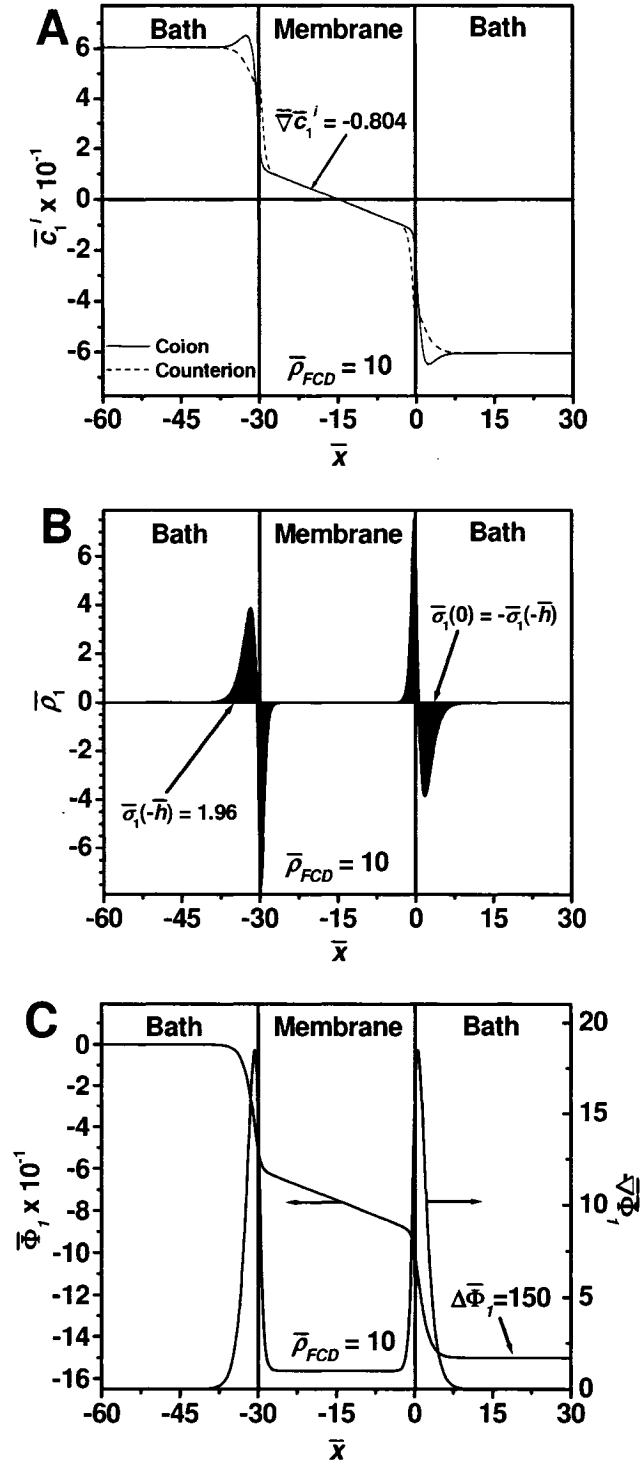


Figure 4.7. Identical to figure 4.5 except for a membrane with normalized fixed charge density $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

A most striking result found in these numerical solutions is the prediction of a net electric charge built up on both sides of the membrane due to forced convection perturbing the equilibrium distribution of ions within the extended double layer at both interfaces. The predicted electric field and potential resulting from this perturbation are then clearly distinct and independent of the previously identified sources of electric potential acting in the bulk of the membranes, namely, the streaming potential and diffusion potential. The origin of the accumulation of electric charge at both membrane/electrolyte interfaces due to convection can be seen as follows. The excess of counterions inside the membrane (figure 4.3) is convected toward the outflow interface where it is countered at steady state by migration and diffusion driving counterions back into the membrane with the net result of counterion excess at the outflow interface relative to the equilibrium situation (figure 4.5A). Convection will also induce a depletion of the coions (figure 4.5A) at the outflow interface since it brings a low coion concentration fluid from the bulk of the membrane into the bath (figure 4.3) that dilutes the interfacial equilibrium coion distributions. The accumulation of counterions and depletion of coions at the outflow interface then results in the creation of a net interfacial electric charge density at the outflow with polarity opposite to that of $\bar{\rho}_{FCD}$ (figure 4.5B). Similar processes occur at the inflow interface, but in reverse such that an excess of coion from the bath that is convected into the membrane and countered at steady state by migration and diffusion driving coions out of the membrane with the net result of coion excess at the inflow interface. Convection also induces a decrease in the interfacial counterion concentration at the inflow since convection moves them from a lower concentration in the inflow to a higher concentration in the membrane. These two effects together create a net interfacial electric charge density at the inflow with the same polarity as $\bar{\rho}_{FCD}$.

The first order perturbation due to convection across a weakly charged membrane generates an accumulation of electric charge on each side of the membrane, of opposing polarity (figure 4.5B), that bears some similarity to a parallel plate capacitor. This

capacitor equivalent would have plates separated by a distance $\bar{h}$ in a media of permittivity ϵ , and a charge on the left plate of $\bar{\sigma}_1(-\bar{h})$ and on the right of $\bar{\sigma}_1(0) = -\bar{\sigma}_1(-\bar{h})$. The solution to this simple electrostatic problem in normalized variables leads to $-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 = 0$ outside of the plates and to $-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 = \frac{1}{2}\bar{\sigma}_1(-\bar{h})$ between the plates. For the case of a charged membrane, the electric field in the bulk of the membrane and its corresponding surface charge density can be related to $\bar{\rho}_{FCD}$ using the zero current condition (BC2) in the bulk of the membrane, i.e.

$$\begin{aligned} \bar{J}_1 = \sum_i z^i \bar{\Gamma}_1^i = & \left(-\bar{\nabla}\bar{c}_1^+ - (\bar{c}_0^+ \bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 + \bar{c}_1^+ \bar{\nabla}\bar{\Phi}_0) + \bar{c}_0^+ \right) \\ & - \left(-\bar{\nabla}\bar{c}_1^- + (\bar{c}_0^- \bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 + \bar{c}_1^- \bar{\nabla}\bar{\Phi}_0) + \bar{c}_0^- \right) = 0 \end{aligned} \quad (4.37)$$

The gradient of the electroneutrality relation (up to first order) in the bulk of the membrane is $\bar{\nabla}((\bar{c}_0^+ - \bar{c}_0^-) + \beta(\bar{c}_1^+ - \bar{c}_1^-)) = -\bar{\nabla}\bar{\rho}_{FCD}$. Combining this relation with the fact that $\bar{\nabla}\bar{\Phi}_0 = \bar{\nabla}\bar{c}_0^+ = \bar{\nabla}\bar{c}_0^- = \bar{\nabla}\bar{\rho}_{FCD} = 0$ in the same region leads to $\bar{\nabla}\bar{c}_1^+ = \bar{\nabla}\bar{c}_1^-$. By substitution, Eq. (4.37) becomes $-\bar{c}_0^+ \bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 + \bar{c}_0^+ - \bar{c}_0^- \bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 - \bar{c}_0^- = 0$ and thus the electric field in the bulk is

$$-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 = \frac{1}{2}\bar{\sigma}_1(-\bar{h}) = \frac{\bar{c}_0^- - \bar{c}_0^+}{\bar{c}_0^+ + \bar{c}_0^-} = \text{Tanh}\left(\text{ArcSinh}\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)\right) = \frac{\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}} \quad (4.38)$$

A similar expression for the first order concentration gradient in the bulk of the membrane (seen clearly in figures 4.6A and 4.7A) can be obtained by considering the total flux in the system. Neither the system of equations (Eqs. (4.32)-(4.34)), nor the boundary conditions (Eq. (4.36)), impose any particular value for the amplitude of the ion fluxes (Eq. (4.34)) since only first order concentrations rather than concentration gradients are forced to zero at mesh boundaries (Eq. (4.36)). Note in contrast that

electroneutrality combined to the open-circuit condition does force the electric field ($-\nabla\Phi_1$) to be zero in the bath. In practice, however, the mesh boundaries are located very far from the membrane such that the non-zero concentration gradients are very close to zero resulting in normalized non-divergent ion fluxes that are very close to one and nearly constant. Assuming then that the normalized non-divergent ion fluxes given by Eq. (4.34) are equal to 1, i.e. $-\nabla\bar{c}_1^i - z^i(\bar{c}_0^i\nabla\Phi_1 + \bar{c}_1^i\nabla\Phi_0) + \bar{c}_0^i = 1$, and that $\nabla\Phi_0 = 0$, we find $\nabla\bar{c}_1^i = -z^i\bar{c}_0^i\nabla\Phi_1 + \bar{c}_0^i - 1$. Using (Eq. (4.38)) for the electric field in the bulk of the membrane (Eq. (4.38)) and a similar one for the concentrations (see table 4.2), the first order perturbation for the concentration gradients in the bulk of the membrane are

$$\nabla\bar{c}_1^i = \text{Exp}\left(-z^i \text{ArcSinh}\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)\right)\left(1 + \frac{z^i\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}\right) - 1 = \frac{2}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}} - 1 \quad (4.39)$$

This derivation reveals these first order concentration gradients arise from the first order electric field inducing a migration term, $-z^i\bar{c}_0^i\nabla\Phi_1$. Since the concentration of counterions greatly exceeds that of coions at high membrane fixed charge, this migration term will induce a displacement of these counterion majority carriers towards the inflow side of the membrane and the coion will follow in the bulk to maintain local electroneutrality. These induced concentration gradients will partly counteract migration by adding a diffusion term in the flux balance, $-\nabla\bar{c}_1^i$. The analytical expressions for first order electric field and concentration gradients were compared to simulation results (figures 4.5-4.8) and were found to agree for the entire range of $\bar{\rho}_{FCD}$ even including the saturation effect found at high $\bar{\rho}_{FCD}$.

Table 4.2. Expression of different parameters in terms of $\bar{\rho}_{FCD}$.

Parameter	Expression
Equilibrium	
Donnan Potential, $\bar{\Phi}_D$	$ArcSinh\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)$
Bulk Concentration, $\bar{c}_0^i$	$Exp\left(-z^i ArcSinh\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)\right)$
Decay length (membrane), $\bar{x}_M$	$\equiv \left(1 + \left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)^2\right)^{-1/4}$
Potential at the interface, $\bar{\Phi}_I$	$ArcSinh\left(\frac{\bar{\rho}_{FCD}}{2}\right) + \left(\frac{2 - \sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}{\bar{\rho}_{FCD}}\right)$
1 st Order Perturbation	
Surface charge (Inflow), $\bar{\sigma}_1(-\bar{h})$	$\frac{2\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}$
Bulk electric Field, $-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_I$	$\frac{\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}$
Bulk Conc. Gradient, $\bar{\nabla}\bar{c}_1^i$	$\frac{2}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}} - 1$
Potential Drop (Outflow), $\bar{\Phi}_I(\bar{b})$	$-\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\bar{h}$
Bulk Convection Flux, $\bar{c}_0^i$	$Exp\left(-z^i ArcSinh\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)\right)$
Bulk Diffusion Flux, $-\bar{\nabla}\bar{c}_1^i$	$1 - \frac{2}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}}$
Bulk Migration Flux, $-z^i\bar{c}_0^i\bar{\nabla}\bar{\Phi}_I$	$\frac{z^i\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}} Exp\left(-z^i ArcSinh\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)\right)$

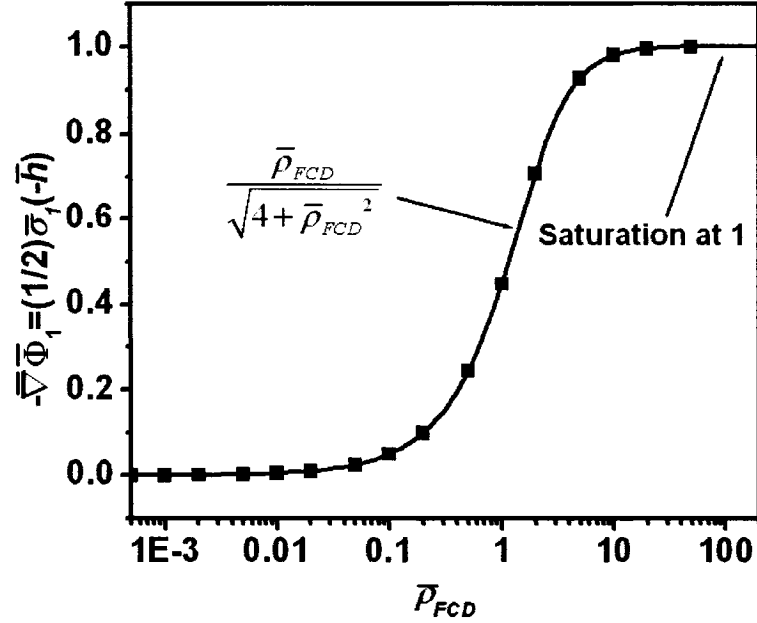


Figure 4.8. Numerical solutions for the normalized first order perturbation electric field, $-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1$, and first order interfacial charge density at the inflow side of a membrane, $\bar{\sigma}_1(-\bar{h})$, induced by forced convection as a function of $\bar{\rho}_{FCD}$. Note that

$$-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1 = \frac{1}{2}\bar{\sigma}_1(-\bar{h}) = \frac{\bar{\rho}_{FCD}}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}} \text{ according to Eq. (4.38) and this analytical solution}$$

superimposes accurately (solid line) over the simulation results (■). Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$ and $\beta\sigma_1 = \bar{\sigma}_1 \cdot (Fc_0 U / \kappa^2 D^i)$.

The first order perturbation due to convection across a strongly charged membrane also resulted in charge accumulation at each interface of the membrane but displayed a more complex capacitor-within-a-capacitor structure (figures 4.6B and 4.7B) compared to the simple capacitor structure observed for a weakly charged membrane (figure 4.5B). At low $\bar{\rho}_{FCD}$, the electric charge density distribution on both sides of the membrane is centered at the interface and is characterized by the excess of a single type of ion over the other (figures 4.5A-B). However, when $\bar{\rho}_{FCD}$ increases, an unexpected stacking of

two distinct oppositely charged layers occurs (figures 4.6B and 4.7B), the original one being pushed out into the bath and the new one of opposite polarity appearing inside the membrane. This extra capacitive layer inside the first one is due to the second migration term of Eq. (4.34), $-z^i \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \Phi_0$, that becomes significant at the interface when both $\bar{c}_1^i$ and $\bar{\nabla} \Phi_0$ are considerable, i.e. at large $\bar{\rho}_{FCD}$. At the outflow interface, this extra migration term pushes the counterion out of the membrane and forces the coion inside, as pictured in figures 4.6A and 4.7A, thus creating the extra inner capacitive layer. At the inflow interface, this migration term has the same amplitude and direction as for the outflow, and therefore pushes the counterion inside the membrane and forces the coion out. This extra migration term is therefore responsible for creating the second capacitive layer and displacing the original one towards the bath (compare figures 4.5B and 4.7B). This effect is at the origin of the saturation seen in figure 4.8 since the field produced by the inner capacitive layer opposes that produced by the outer one, effectively canceling it out once the membrane charge density is an order of magnitude larger than the ionic strength (figure 4.7C). It should be noted that increasing the thickness of the membrane could also create the capacitor-within-a-capacitor structure. For example, first order perturbation of the ion distributions are shown close to $\bar{x} = 0$ for a membrane with $\bar{h} = 30$ versus one with $\bar{h} = 3000$, both with a weak $\bar{\rho}_{FCD}$ of 0.2 (figure 4.9). The figure clearly shows that increasing thickness also creates the second inner capacitive layer. Here again, the second migration term of Eq. (4.34) is responsible for this effect due to the large perturbations in ion concentrations at the interfaces ($\bar{c}_1^i$) observed for the thicker membrane.

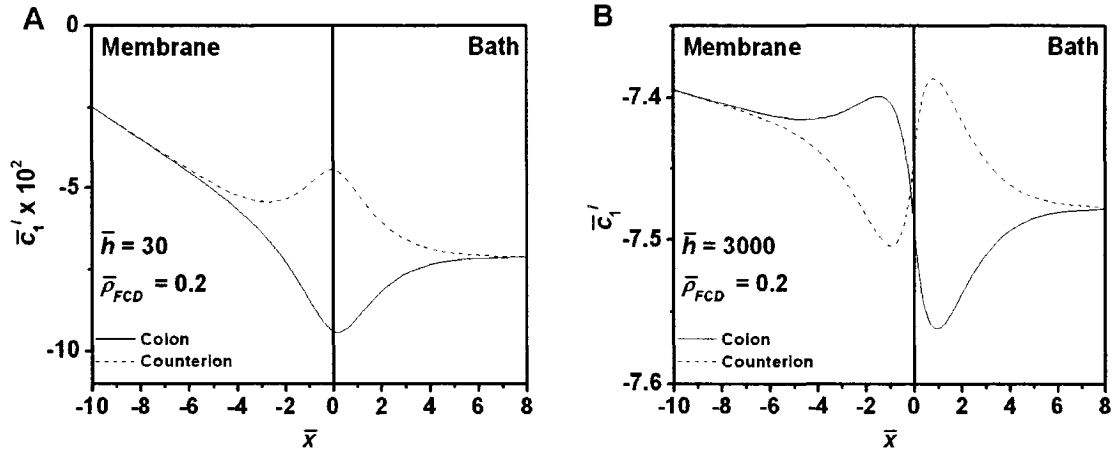


Figure 4.9. Numerical solutions for the normalized first order perturbation concentrations, $\bar{c}_1^i$, within several Debye lengths of the right membrane/electrolyte interface showing the extended double layer region for a membrane with $\bar{\rho}_{FCD} = 0.2$ and A) a thickness of 30 Debye lengths ($\bar{h} = 30$), versus one with identical fixed charge but with B) a thickness of 3000 Debye lengths ($\bar{h} = 3000$). Dimensional quantities can be found as follows: $x = \bar{x} \cdot (1/\kappa)$, $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (Fc_0)$, and $\beta c_1^i = \bar{c}_1^i \cdot (c_0 U / \kappa D^i)$.

Convection through the interfaces significantly increases decay lengths compared to the equilibrium case. The decay lengths of the first order perturbation of the electric field ($-\nabla \bar{\Phi}_1$) were estimated from the numerical solutions to be $\bar{x}_1^M = 1.59, 1.89$ and 0.71 , and $\bar{x}_1^B = 1.59, 2.10$ and 3.08 , respectively for $\bar{\rho}_{FCD} = 2 \times 10^{-4}, 2$, and 10 (see table 4.1). These decay lengths show the extended width of the perturbed double layer, $\bar{x}_1^M + \bar{x}_1^B$, compared to that at equilibrium, $\bar{x}_0^M + \bar{x}_0^B$, and is more marked in the bath compared to inside the membrane, as $\bar{\rho}_{FCD}$ increases.

Our numerical simulations of convection through membranes of various thickness (not shown) and Eq. (4.38), show that the interfacial charge densities, bulk electric field and concentration gradients, are independent of membrane thickness. This is however not the case for the net potential drop and the net concentration differences

between the inflow and outflow. Simulation results (figures 4.5C-4.7C) revealed that the net potential drop between inflow and outflow could be expressed as $\bar{\Phi}_1(\bar{b}) = -\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\bar{h}$. This expression was found to be accurate to within the tolerance of the numerical simulations for the entire range of $\bar{\rho}_{FCD}$ and thickness large enough to ensure non-interacting interfaces. Unfortunately we were not able to derive this analytical expression from the equation system and no similar expression was found for the concentration difference between the inflow and outflow (even though we believe that one exists). It must be highlighted that our expression for the potential drop (extracted from the numerical solution to the non-linear equation system) is larger by a factor $\sqrt{1 + \left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)^2}$ from what could be calculated by a simple integration of the constant bulk electric field (Eq. (4.38)) across the membrane (i.e. without considering the non-linear behavior of the extended double layer at both interfaces). Also note that since the amplitude of other sources of bulk potential (diffusion or streaming potential) scale with thickness [3.12, 3.13], that the relative contribution of the transmembrane potential drop induced by convection through the interfaces to the total electric potential should remain constant with thickness.

In the bulk of the membrane, a comparison of the relative magnitude of flux components (Eq. (4.34)) revealed that convection ($\bar{c}_0^i$) is the dominant transport mechanism at low $\bar{\rho}_{FCD}$, diffusion ($-\bar{\nabla}\bar{c}_1^i$) dominated at high $\bar{\rho}_{FCD}$, and migration ($-z^i\bar{c}_0^i\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1$) was important in the intermediate $\bar{\rho}_{FCD}$ regime (figure 4.10). Note that the second migration term, $-z^i\bar{c}_1^i\bar{\nabla}\bar{\Phi}_0$ in Eq. (4.34), is always negligibly small compared to $-z^i\bar{c}_0^i\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1$ in the bulk of the membrane. The analytical expressions (obtained using Eqs. (4.38)-(4.39) and Donnan partitioning) for contributions to the coion flux, i.e. diffusion, $1 - 2/\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}$, migration, $\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\left(1 - \bar{\rho}_{FCD}/\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2}\right)$ and convection, $Exp\left(-ArcSinh\left(\frac{1}{2}\bar{\rho}_{FCD}\right)\right)$, superimpose accurately over numerical results (figure 4.10).

Expressions for the flux components of both the coion and the counterion show that the sum of all three normalized flux contributions is equal to unity for any $\bar{\rho}_{FCD}$ (table 4.2). We observed trends in the flux contributions that are similar to those reported in [4.22] for transport through nanofiltration membranes. The convection component, dominant in the linear region of the Poisson-Boltzmann equation, is reduced as $\bar{\rho}_{FCD}$ increases since it is controlled by the limiting coion concentration that decreases due to Donnan exclusion at high $\bar{\rho}_{FCD}$. The diffusion component is negligible at low $\bar{\rho}_{FCD}$ but increases significantly at high $\bar{\rho}_{FCD}$ when concentration polarization becomes important. The migration component of the coion flux is proportional to both the equilibrium coion concentration and the first order perturbation electric field that respectively decreases and increases with $\bar{\rho}_{FCD}$ thus becoming important only in the intermediate range of $\bar{\rho}_{FCD}$. Far in the bath, the main transport mechanism is always convection.

It can be noted that the electrical compressive stress induced by the fluid flow to the membrane is always negligibly small, of the order of 10^{-9} , compared to the equilibrium swelling pressure of the membrane. Of course, its relative importance will increase with the convection speed but will remain negligible in the experimental range for U .

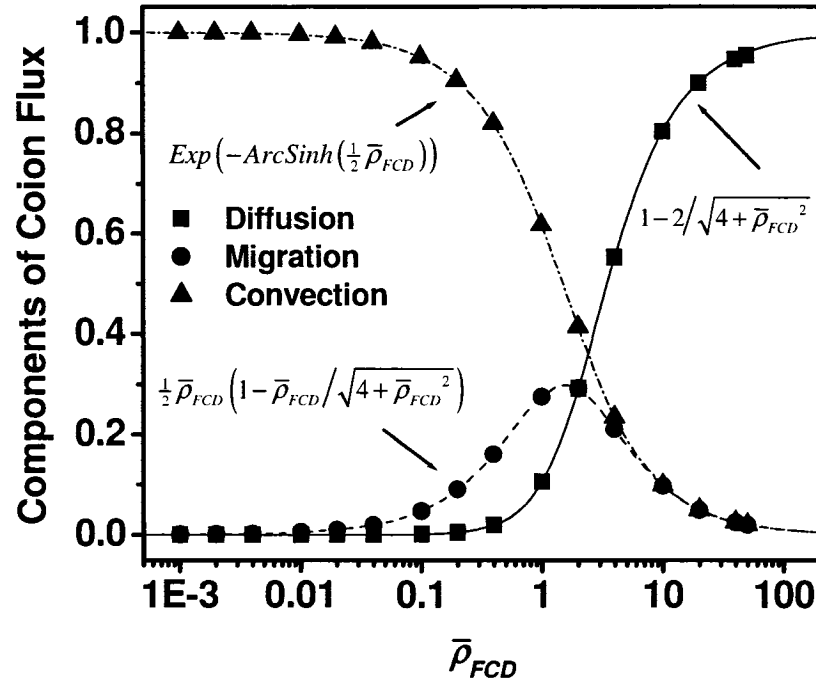


Figure 4.10. Relative contribution of the diffusion ($-\bar{\nabla}\bar{c}_1^i$), migration ($-z^i\bar{c}_0^i\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1$) and convection ($\bar{c}_0^i$) components of the total normalized coion flux in the bulk of the membrane, several Debye lengths away from the interfaces, as a function of $\bar{\rho}_{FCD}$. Analytical equations for the different flux components (refer to table 4.2) are superimposed over the simulation results. The imposed constant dimensional total coion flux is given by Uc_0 and the dimensional fixed charge density is $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD} \cdot (c_0F)$.

4.2.5 Conclusions

The general nature of the theoretical approach in our study renders our findings applicable to a number of experimental situations where the equilibrium of an interface between two electrolytes and/or polyelectrolyte medias is perturbed by convection. Additional preliminary simulations have shown that driving forces other than convection, e.g. electric field and concentration gradients, induce similar effects. Traditional electrokinetic transport models of electrolyte through charged membranes do not take into account the important interfacial effects we have examined here. Our results and model may be useful to describe, at least in part, effects such as concentration polarization that are currently not predicted by electrokinetic transport models that neglect the electrical interfacial effects we discuss here, but rather require post-hoc combination with a film theory. [4.23] The ability of the model to describe the positive potentials we detected during articular cartilage compression that were the motivation for this study is now being investigated. [4.1]

4.2.6 Acknowledgements

This study was funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and BioSyntech Ltd.

CHAPITRE V

GÉNÉRALISATION DU MODÈLE

5.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous constaterons que certaines hypothèses de départ, posées dans la formulation du modèle, peuvent être éliminées de façon à le généraliser. Les hypothèses les plus contraignantes supposent une distribution homogène de la densité de charges fixes dans la membrane, une vitesse constante du fluide et une égalité des coefficients de diffusion ionique. D'abord, nous verrons que la simulation numérique (utilisée pour générer les résultats du chapitre IV) peut être modifiée (voir annexe 2) afin de résoudre les problèmes pour lesquels la membrane présente une distribution quelconque de densité de charges fixes. Dans ce contexte, en supposant des coefficients de diffusion égaux, nous développerons une expression analytique locale permettant l'approximation macroscopique de la distribution de la perturbation de champ électrique induite en tout point dans le système. Nous constaterons que cette expression est très utile parce qu'elle nous permet d'appliquer les conclusions du modèle directement, c'est-à-dire sans avoir recours à une simulation numérique complète. Nous démontrerons par la suite que l'expression d'approximation peut être généralisée dans le cas où la vitesse du fluide est variable à l'intérieur de la membrane. Cette généralisation du modèle est cruciale parce qu'elle permet d'étendre son utilisation à une gamme beaucoup plus vaste de problèmes. En particulier, elle permettra le traitement des problèmes qui nous intéressent dans le cadre de cette thèse : la compression confinée et l'indentation. Ces derniers seront étudiés au prochain chapitre dans le cadre de la validation de notre modèle. L'application du modèle en indentation nécessite une expression multidimensionnelle qui sera aussi proposée dans ce chapitre. Nous discuterons brièvement de l'effet de la microstructure sur la vitesse de perturbation des doubles couches utilisée dans le modèle. Pour des motifs de concision, la discussion des

conséquences de l'imposition d'une contrainte d'égalité sur les coefficients de diffusion ionique en perméation membranaire sera présentée à l'annexe 1.

5.2 Simulations de distributions de la densité de charges fixes

Les conclusions du modèle théorique sont basées sur l'hypothèse d'une distribution constante de la densité de charges fixes à travers la membrane. Toutefois, dans sa structure actuelle, le modèle n'est pas limité par cette hypothèse. Nous allons montrer qu'il est possible de simuler une distribution quelconque de charges fixes, en modifiant légèrement la simulation numérique utilisée au chapitre précédent (voir annexe 2). Dans les figures suivantes (figures 5.1 à 5.12), nous présentons les perturbations induites par convection forcée à travers une membrane d'épaisseur normalisée $\bar{h} = 120$. Nous avons quadruplé l'épaisseur de la membrane dans ce chapitre de façon à pouvoir créer différentes distributions de la densité de charges fixes, tout en minimisant le risque d'interférence causé par l'étalement spatial des solutions. Pour la normalisation des variables, nous utilisons une température de 300 K, une permittivité relative de 80, un coefficient de diffusion moyen de $1,68 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$, une concentration de sel dans le bain de 100 mM et une vitesse relative du fluide de $100 \text{ } \mu\text{m}/\text{s}$. Les simulations ont été réalisées à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01, 1 \text{ et } 10$, afin de bien représenter, respectivement, les régimes linéaire, intermédiaire et non linéaire de l'équation de Poisson-Boltzmann. Pour chaque valeur de $\bar{\rho}_{FCD}$ des distributions de la densité de charges fixes constantes, trapézoïdales, triangulaires et sinusoïdales ont été modélisées. Le choix des distributions de la densité de charges fixes a été fait de façon à montrer que la simulation numérique permet la résolution du système d'équations pour un profil arbitraire de la densité de charges fixes. Afin de reproduire le plus exactement possible les conditions aux frontières à l'infini (voir chapitre IV), ces dernières ont été appliquées dans chacun des bains à une distance de $5000/\kappa$ de l'interface, soit environ 5 microns.

Pour faciliter la présentation des résultats, les figures montrent les résultats à travers la membrane et jusqu'à une distance de $30/\kappa$ dans chacun des bains. Dans l'ordre habituel, les distributions normalisées de la perturbation des concentrations ioniques, de la densité de charge électrique et du champ électrique sont présentées pour chaque simulation. Les résultats présentés sont les solutions numériques (avec une tolérance relative de 10^{-7}) du système d'équations (4.32) à (4.36).

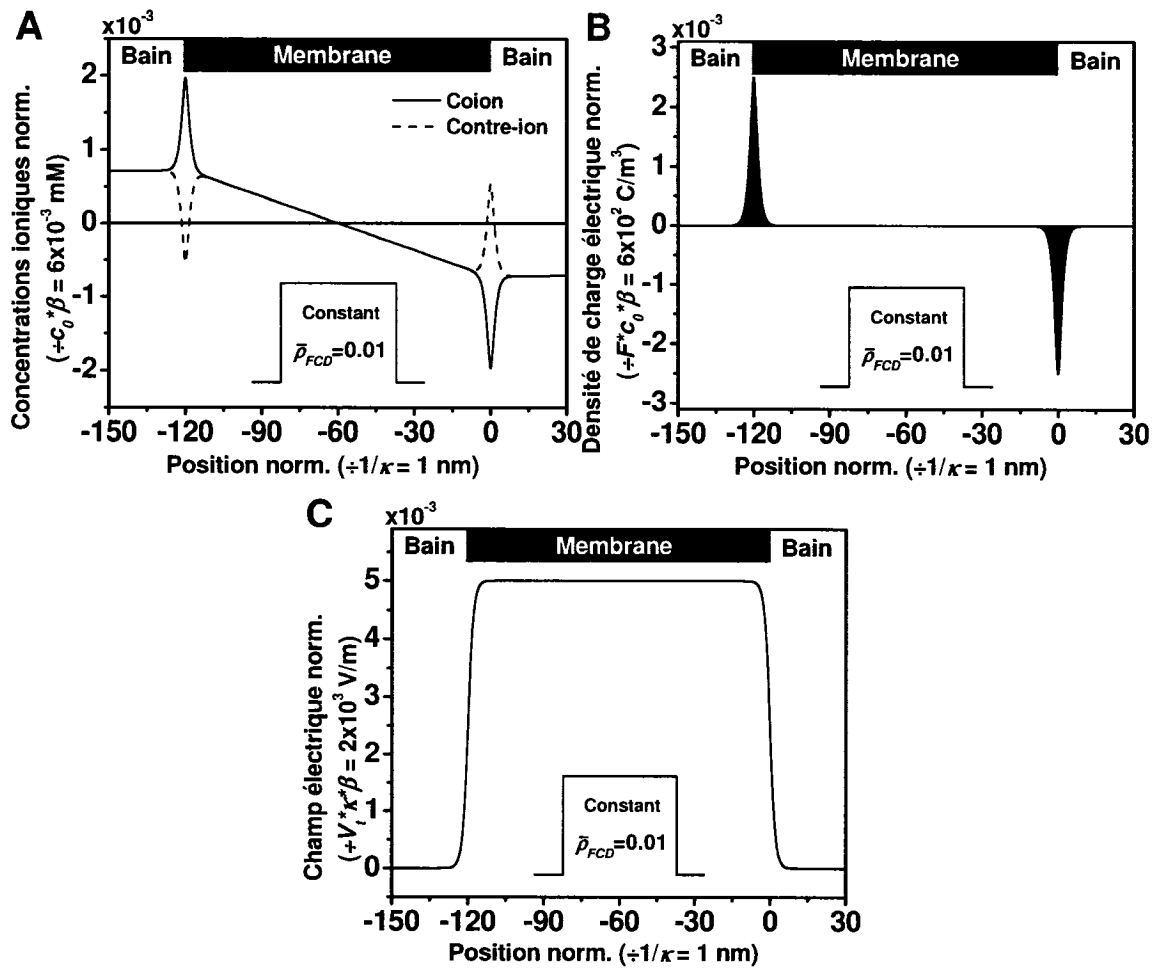


Figure 5.1. Résultats pour la convection à vitesse constante à travers une membrane présentant une distribution constante de la densité de charges fixes à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$. La figure montre les distributions de la perturbation normalisée : A) des concentrations ioniques, B) de la densité de charge électrique et C) du champ électrique.

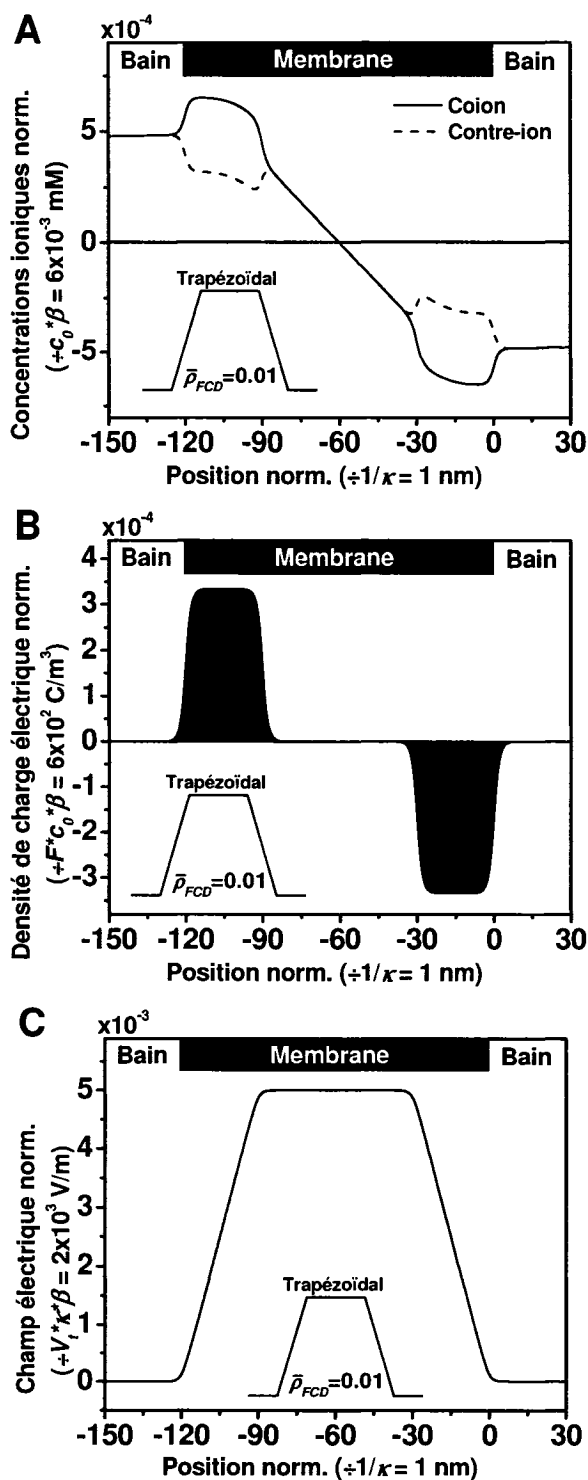


Figure 5.2. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution trapézoïdale de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$.

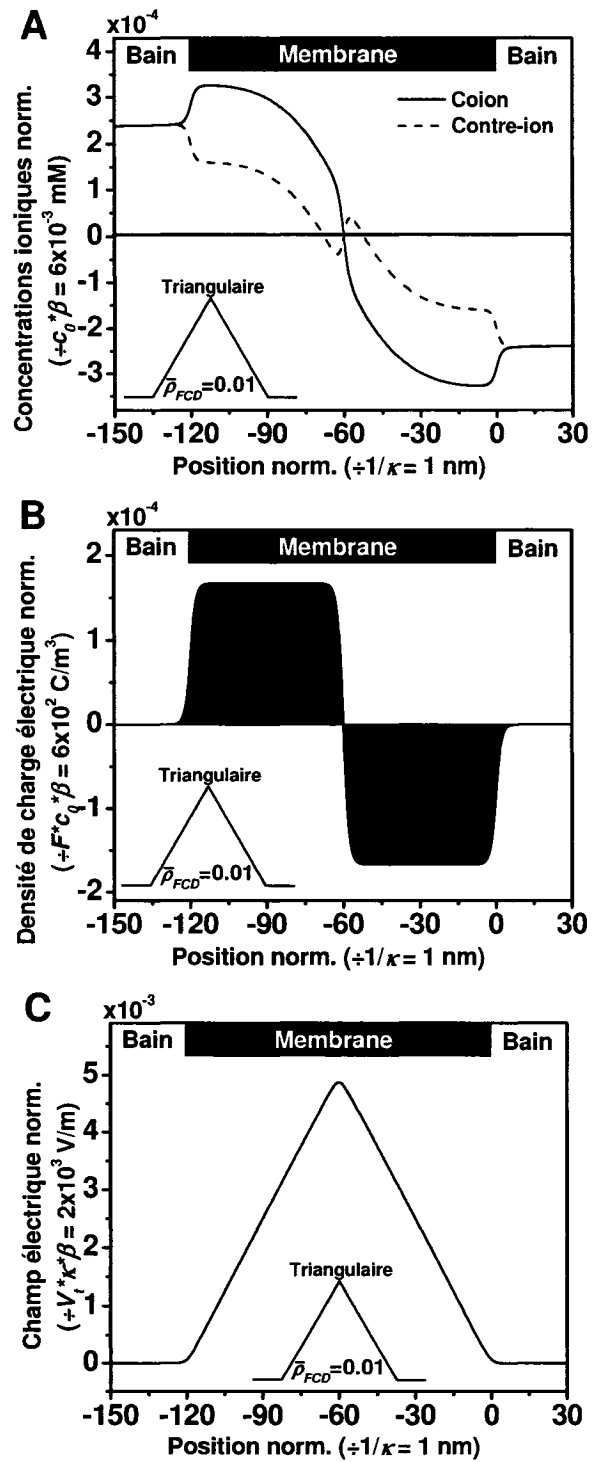


Figure 5.3. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution triangulaire de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$.

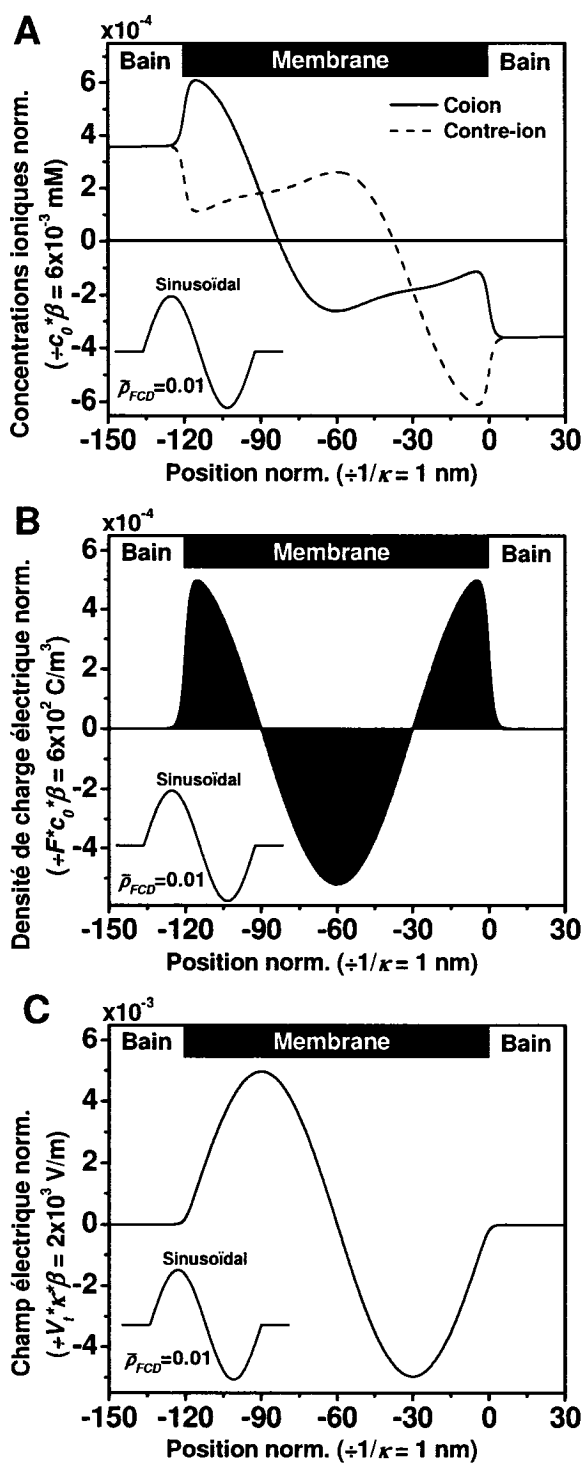


Figure 5.4. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution sinusoidale de la densité de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$.

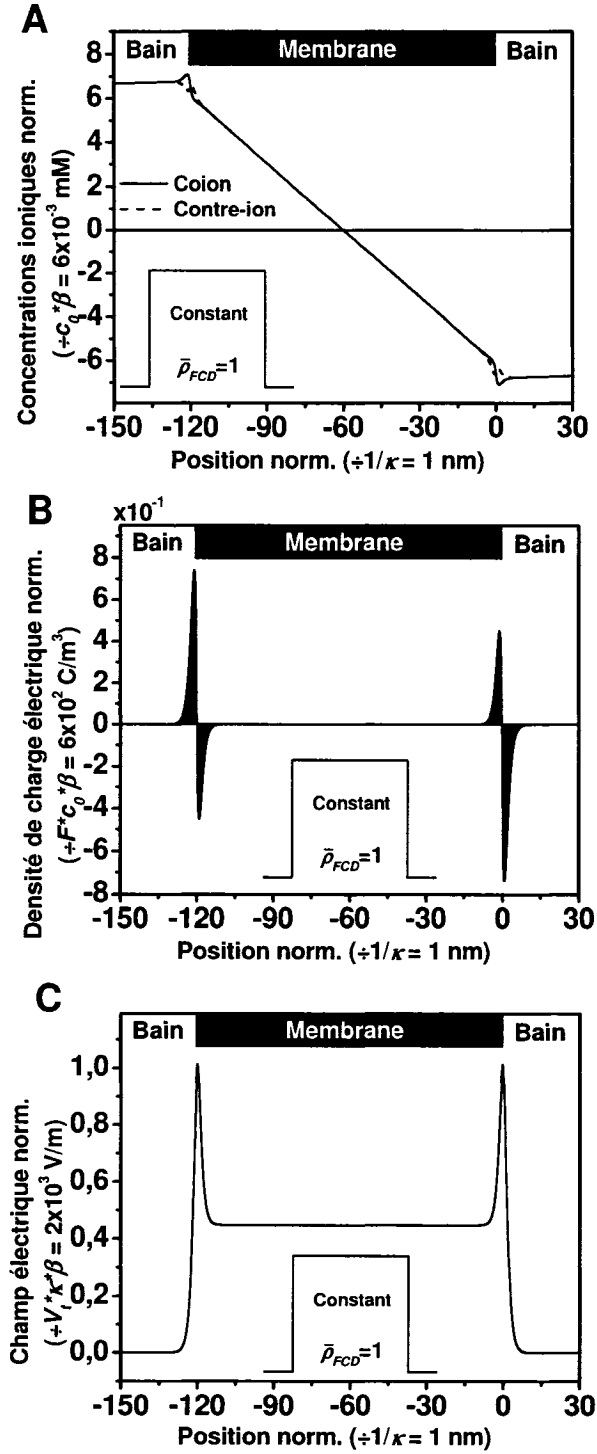


Figure 5.5. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution constante de la densité de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

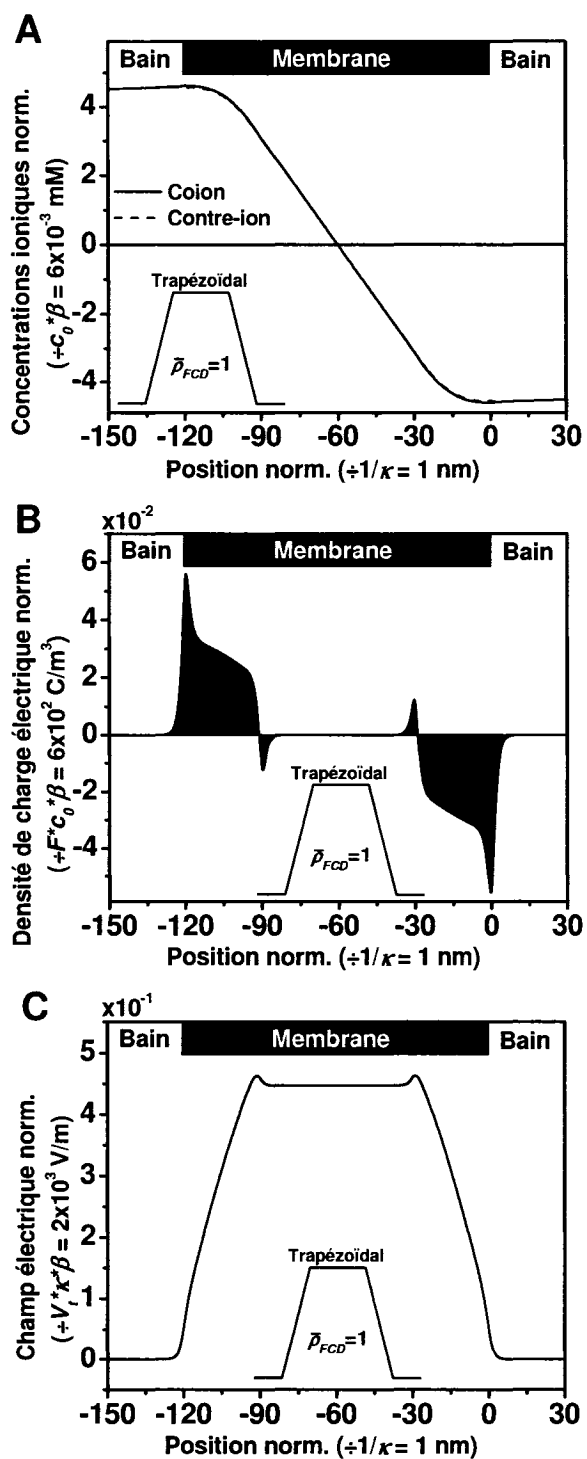


Figure 5.6. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution trapézoïdale de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

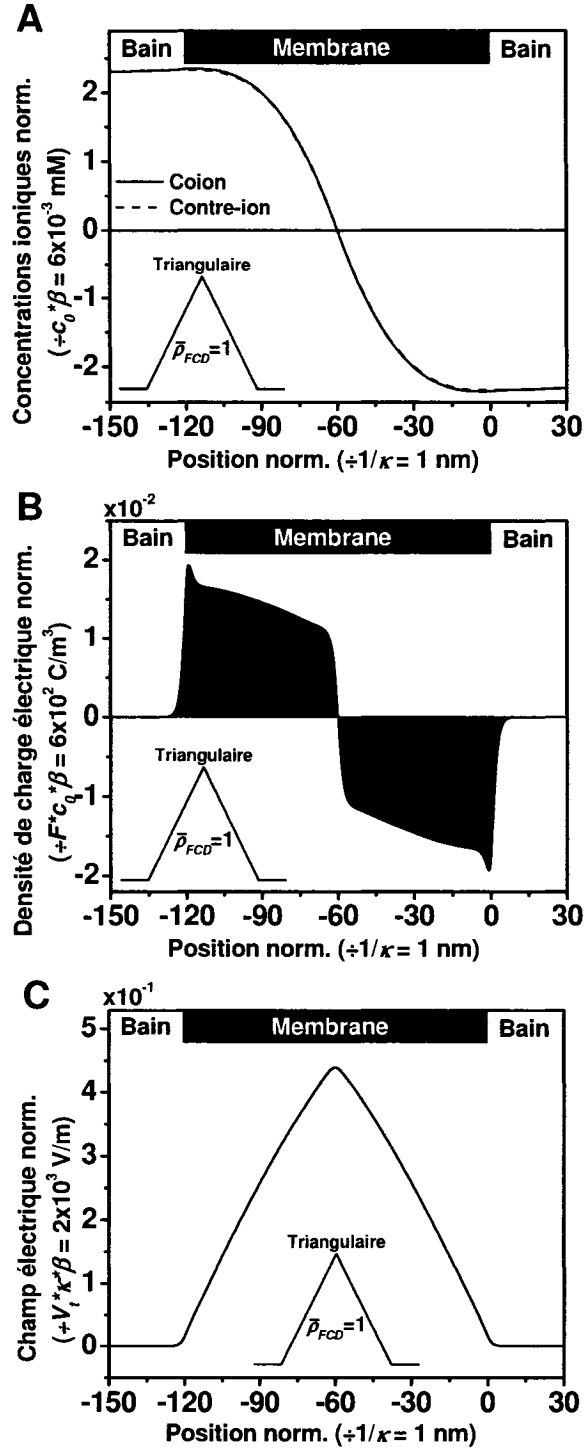


Figure 5.7. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution triangulaire de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

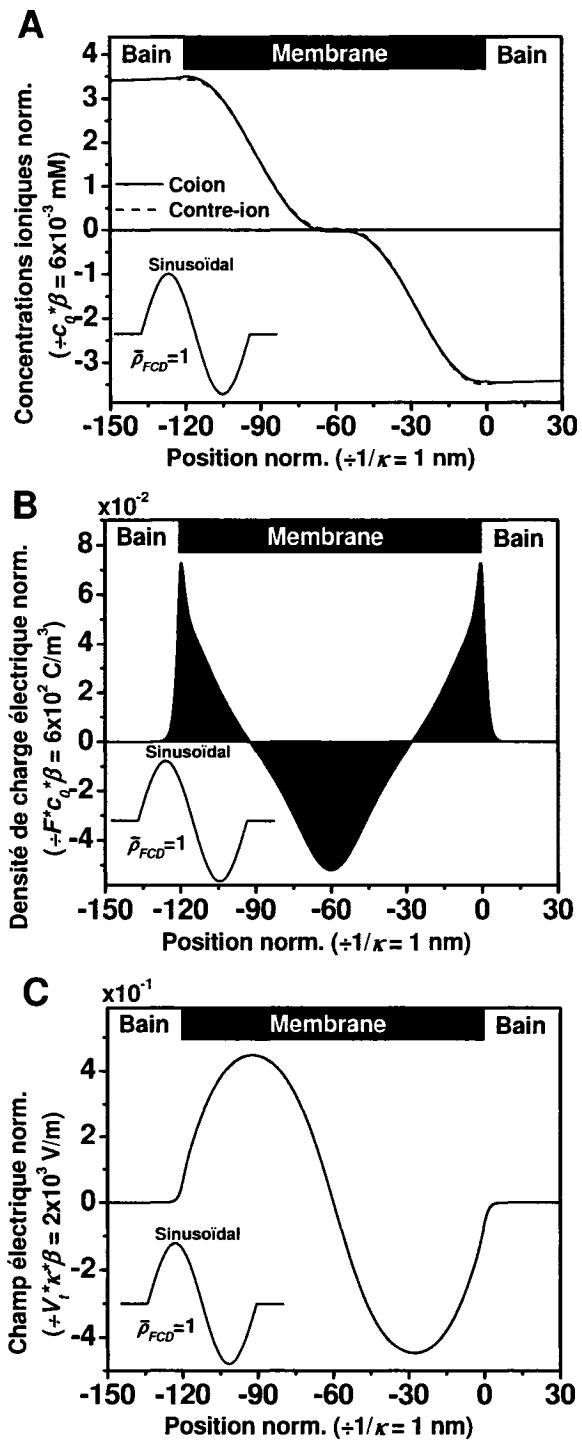


Figure 5.8. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution sinusoïdale de la densité de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

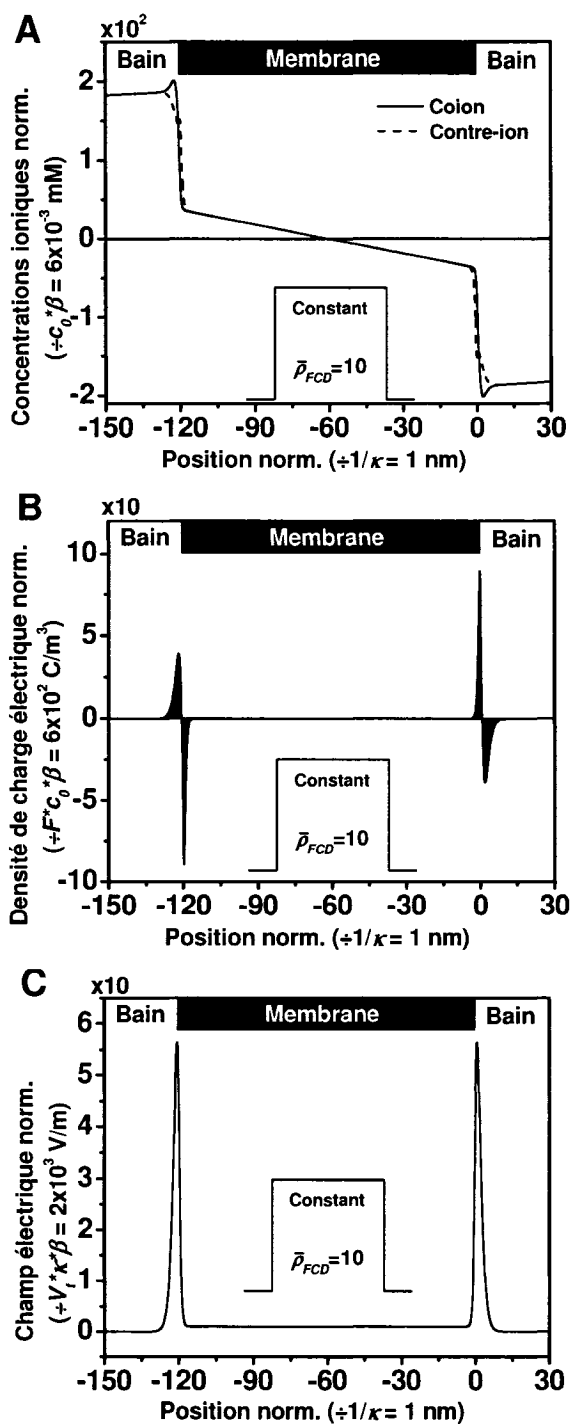


Figure 5.9. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution constante de la densité de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 10$. Note : Afin de faciliter la convergence de cette simulation, les frontières ont été approchées à $1000/\kappa$ de la membrane.

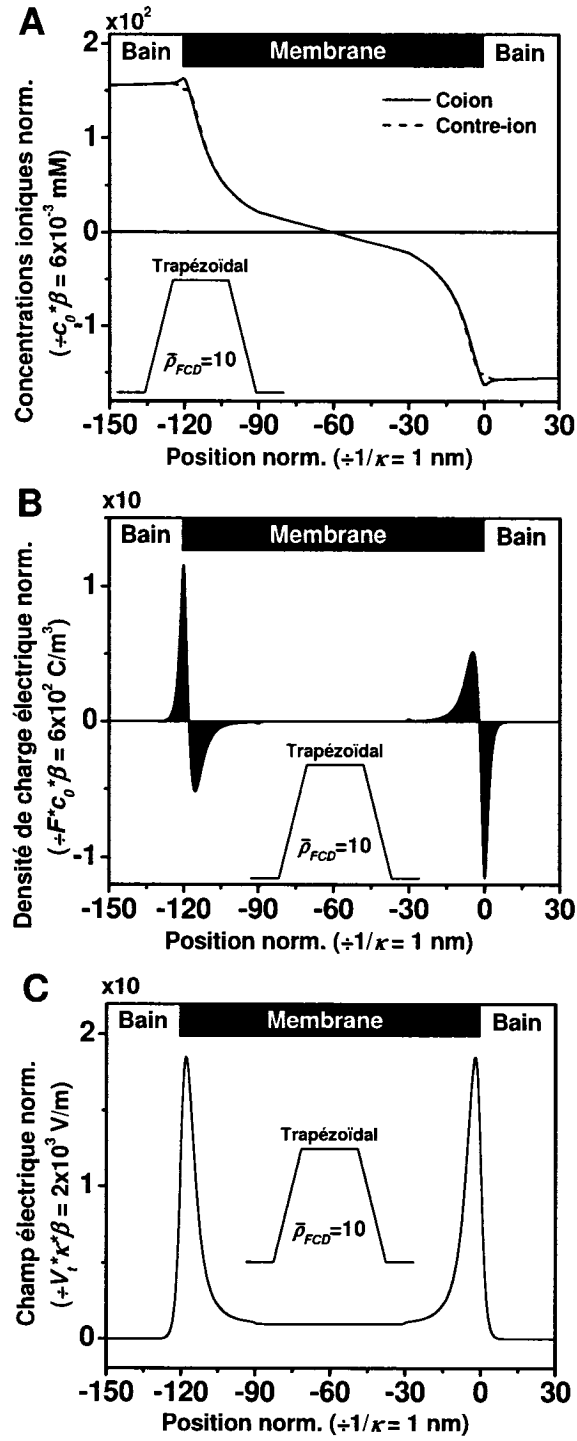


Figure 5.10. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une membrane avec une distribution trapézoïdale de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

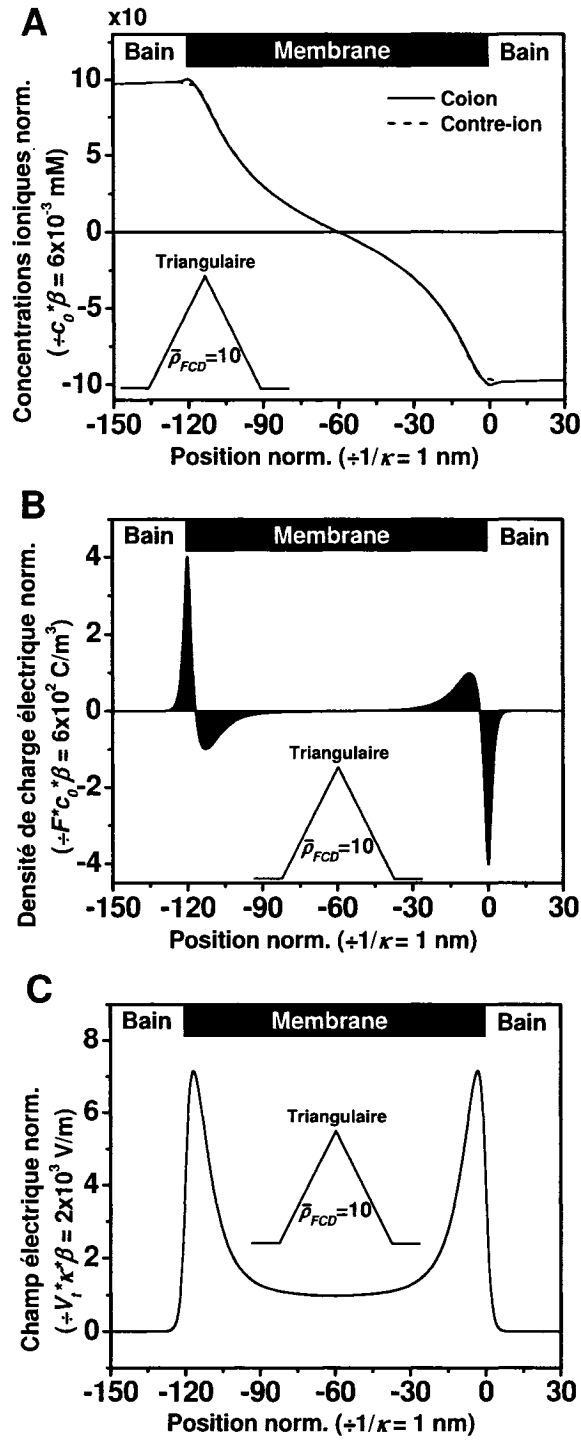


Figure 5.11. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution triangulaire de la densité de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

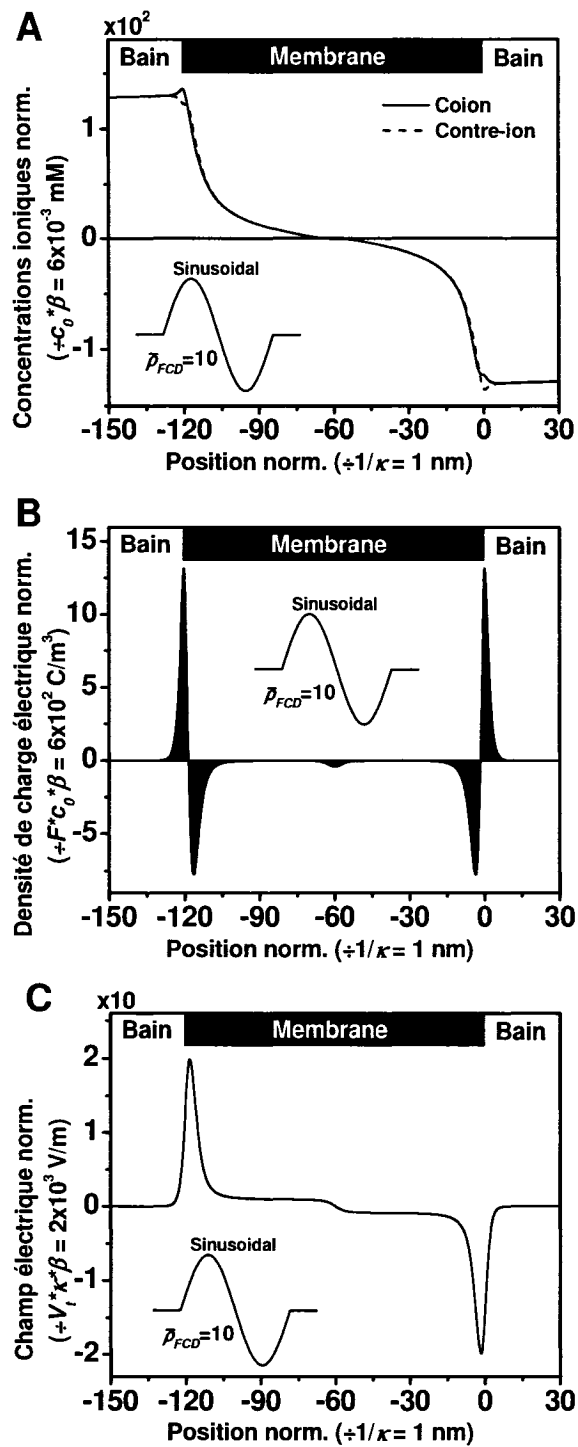


Figure 5.12. Structure de résultats de la figure 5.1 pour une distribution sinusoïdale de la densité de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

Les résultats présentés aux figures précédentes montrent que la simulation numérique permet de prédire les perturbations ioniques et électriques résultantes de la convection forcée à vitesse constante à travers une membrane portant une distribution quelconque de charges fixes dans les régimes : linéaire ($\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$), intermédiaire ($\bar{\rho}_{FCD} = 1$) et non linéaire ($\bar{\rho}_{FCD} = 10$) de l'équation de Poisson-Boltzmann.

En observant les panneaux A des figures précédentes, nous constatons que la convection forcée à travers le système crée une polarisation de concentration de la membrane pour chaque condition simulée. Le profil et l'amplitude de la densité de charges fixes dans la membrane influencent le saut de concentration, de même que la distribution des concentrations ioniques à travers la membrane. Par exemple, à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$, le saut de concentration pour les distributions trapézoïdale, triangulaire et sinusoïdale, représente respectivement 67, 34 et 50 % du saut de concentration pour la distribution constante. Comme dans le cas du saut de potentiel, nous pourrions nous attendre à ce que le saut de concentrations soit proportionnel à l'intégrale des charges fixes à travers la membrane, mais ce n'est pas le cas. Ceci est évident dans le cas de la distribution sinusoïdale, où l'intégrale des charges fixes est nulle, mais le saut de concentration représente tout de même 50 % du saut de concentration pour la distribution constante. À $\bar{\rho}_{FCD} = 1$, ces proportions restent à peu près les mêmes, c'est-à-dire 68, 35 et 51 %. En multipliant encore par 10 la densité de charges fixes, ces proportions augmentent nettement pour s'approcher de la valeur obtenue pour la distribution constante, soit 84, 53 et 70 % respectivement. Il semble que le saut de concentration relatif devienne de plus en plus près du saut observé pour la distribution constante à mesure que le système s'approche du régime non linéaire de l'équation de Poisson-Boltzmann. Les perturbations de concentration ionique sont égales pour les coions et les contre-ions sauf dans les régions où une variation de la densité de charges fixes est présente.

La convection à travers ces régions, perturbe différemment chaque type ionique ce qui résulte en la création d'une densité de charge électrique nette locale. Les charges électriques induites ne sont plus confinées aux interfaces entre la membrane et les bains. En effet, celles-ci se trouvent réparties dans les régions où la densité de charges fixes de la membrane varie, et ce, aussi bien à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$, 1 qu'à 10 (exemple : comparez les figures 5.2B, 5.3B et 5.4B avec la figure 5.1B montrant le cas de la charge fixe constante à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$). Ces observations permettent donc de rejeter l'idée selon laquelle la génération d'une densité de charge superficielle pourrait être causée par un phénomène d'interface entre la membrane et le bain. Elles nous aiguillent maintenant sur une nouvelle piste où la génération de la densité de charge électrique serait plutôt le résultat de la convection à travers une variation locale de la densité de charges fixes.

Pour $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$, nous constatons que la distribution de la perturbation du champ électrique présente une forme très semblable à celle de la distribution de la densité de charges fixes dans la membrane. Lorsque la charge fixe augmente, à $\bar{\rho}_{FCD} = 1$, nous observons toujours une certaine proportionnalité entre le champ électrique et $\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})$. Dans ce cas, le profil de champ est toutefois quelque peu déformé à proximité des zones présentant une variation abrupte de charge fixe. À $\bar{\rho}_{FCD} = 10$, la proportionnalité entre le champ électrique et la distribution de charges fixes n'est plus évidente. Ces observations suggèrent qu'il existe probablement une expression permettant de relier la perturbation du champ électrique local à la densité de charges fixes locale de la membrane du moins lorsque $\bar{\rho}_{FCD}$ est faible. Une telle expression serait sûrement très utile, parce qu'elle permettrait le calcul des différents paramètres électriques à travers le système sans avoir nécessairement besoin de recourir à la lourdeur d'une simulation numérique.

5.3 Approximations des variables électriques

Comme nous l'avons montré dans la section précédente, la simulation numérique permet de calculer les distributions des différentes variables du problème de la convection forcée à vitesse constante à travers une membrane d'épaisseur et de distribution arbitraire de la densité de charges fixes. Toutefois, il serait utile d'avoir des expressions analytiques permettant de prédire le comportement des variables du problème dans le cas où la charge fixe de la membrane est variable. Vu la complexité mathématique du système (générée par les équations de Poisson-Boltzmann et de Nernst-Planck), il est pratiquement impossible d'obtenir une description analytique de ces variables. Dans ce qui suit, nous contournons ce problème en mettant de côté le comportement microscopique (à l'échelle de la longueur de Debye) des variables et en restreignant l'applicabilité de ces expressions au type d'expérience à décrire. Nous développons des expressions d'approximation macroscopique pour ces variables, comme nous l'avons fait au chapitre précédent dans le cas d'une distribution constante de la densité de charges fixes. Nous verrons que la justesse de ces approximations dépend du type d'expérience que l'on souhaite modéliser.

Les solutions complètes du problème issues de nos simulations numériques ont été générées sous l'hypothèse que le système membranaire a atteint son régime permanent et qu'il est en circuit ouvert ($\bar{J}_1 = 0$). Les équations normalisées de flux (Nernst-Planck étendues (4.2)) pour chaque ion peuvent être combinées afin de représenter la densité de courant totale en tout point du système. Dans ce contexte, la perturbation de la densité de courant peut être réécrite afin d'en faire ressortir ses composantes :

$$\bar{J}_1 = \sum_i z^i \bar{\Gamma}_1^i = \bar{J}_1^{Diffusion} + \bar{J}_1^{Migration1} + \bar{J}_1^{Migration2} + \bar{J}_1^{Convection} = 0$$

$$\text{avec} \quad \bar{J}_1^{Diffusion} = -\sum_i z^i \bar{\nabla} \bar{c}_1^i, \quad \bar{J}_1^{Migration1} = -\sum_i \bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_1, \quad (5.1)$$

$$\bar{J}_1^{Migration2} = -\sum_i \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0, \quad \bar{J}_1^{Convection} = \sum_i z^i \bar{c}_0^i.$$

Ces composantes de la perturbation de la densité de courant totale sont présentées pour chaque simulation aux panneaux D des figures 5.13 à 5.24. À partir de cette équation, la perturbation du champ électrique peut être exprimée en fonction des autres variables du problème, c'est-à-dire :

$$-\bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 = \frac{\sum_i z^i \bar{\nabla} \bar{c}_1^i + \sum_i \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0 - \sum_i z^i \bar{c}_0^i}{\sum_i \bar{c}_0^i}. \quad (5.2)$$

Cette équation décrit complètement le champ électrique local en tout point du système. Toutefois, elle s'avère inutile dans le contexte de la modélisation de résultats expérimentaux parce que les distributions de $\bar{c}_1^i$, $\bar{c}_0^i$ et $\bar{\Phi}_0$ ne sont pas connues (à moins de procéder à une simulation numérique complète du problème). À l'aide de différentes approximations, nous allons réécrire (5.2) en termes de paramètres accessibles expérimentalement. Pour ce faire, nous commençons par nous questionner sur la contribution relative de certains termes de courant dans la prédiction du champ électrique macroscopique qui nous intéresse expérimentalement.

D'abord, discutons du courant de diffusion, $\bar{J}_1^{Diffusion} = -\sum_i z^i \bar{\nabla} \bar{c}_1^i$. Nous pouvons voir dans les résultats de simulation (figures 5.13D à 5.24D) que ce courant n'est important que dans les régions présentant une variation abrupte de $\bar{\rho}_{FCD}$, c'est-à-dire principalement aux interfaces. Ce genre de distribution de charge est toutefois plutôt rare dans les problèmes expérimentaux qui nous intéressent. Par exemple, le cartilage articulaire ne présente pas de variation abrupte dans la distribution de sa densité de charges fixes. Près de la surface articulaire, la charge fixe est très faible et elle augmente graduellement sur une profondeur d'une centaine de microns avant d'atteindre sa valeur

maximum. [5.1] De plus, si la région superficielle du cartilage était retirée pour créer une variation abrupte, le clivage du réseau de collagène dans le plan de coupe faciliterait le largage de GAGs et induirait une expansion locale du tissu qui atténuerait le gradient de $\bar{\rho}_{FCD}$. Ce courant de diffusion est en partie responsable du comportement microscopique du champ électrique aux interfaces, c'est-à-dire la distribution de Poisson-Boltzmann. Toutefois, en situations expérimentales, seulement le comportement macroscopique des variables nous intéresse. Le fait de négliger le courant de diffusion dans (5.2) ne devrait induire que des conséquences mineures sur les prédictions du champ électrique mesurable expérimentalement.

Le second terme de migration ($\bar{J}_1^{Migration2} = -\sum_i \bar{c}_i^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0$) contrôle principalement

l'équilibre ionique à travers le système. Il ne faut pas oublier que les simulations numériques présentées plus tôt expriment l'état des variables en régime permanent. Comme nous l'avons mentionné dans le développement du modèle au chapitre IV, la polarisation électrique du système est un processus quasi instantané avec un temps caractéristique de relaxation électrique ($\tau_e \sim \epsilon_r \epsilon_0 V_T / 2FD^{av} c_0$) de l'ordre de la nanoseconde. [4.3] Toutefois, la polarisation de concentration ionique du système est un processus beaucoup plus lent, impliquant un transport ionique à travers tout le système. Cet équilibrage ionique est donc atteint après un temps caractéristique de diffusion beaucoup plus long ($\tau_d \sim h^2 / 2D^{av}$) qui dépend fortement de h la dimension caractéristique de diffusion du système. Ainsi, la possibilité de négliger ou non le second courant de migration dans (5.2) dépend du contexte expérimental, tel que décrit dans les paragraphes suivants. Cette approximation est basée sur une hypothèse a été développée dans [5.2] qui stipule : « ...chemical potential responds to changes in the local ionic environment with a time constant which is an order of magnitude shorter than the permeability and mechanical constants. » [5.3] Dans ce cas, l'effet du temps sur les concentrations ioniques et la pression osmotique peut être négligé. Il est alors possible de supposer les concentrations ioniques à l'équilibre local, dépendant uniquement de la

concentration saline du bain extérieur et de la densité de la charge fixe. Cette dernière sera toutefois fonction de la déformation (calculée à partir de la modélisation mécanique). [5.3]

Dans le cas d'expériences de perméation (comme celles simulées dans ce chapitre), nous ne pouvons négliger la contribution du second courant de migration dans (5.2), parce que le temps caractéristique expérimental (τ_{ex}) est en général beaucoup plus long que le temps caractéristique de diffusion du système (exemple : $\tau_d \sim (10^{-6} \text{ m})^2 / (2 \cdot 1,69 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}) = 0,3 \text{ ms}$ pour la perméation à travers une membrane d'un micron). En général dans ce type d'expérience, nous attendons justement que le régime permanent s'installe avant de procéder aux mesures.

Par contre, dans certaines expériences, comme la compression confinée en fréquence et l'indentation du cartilage articulaire, le temps caractéristique expérimental est souvent plus court que le temps caractéristique de diffusion. Dans ces situations, le régime permanent n'est jamais atteint et le système est bien décrit par le régime instantané. Les perturbations de concentration ionique ne peuvent atteindre l'équilibre et demeurent négligeables en tout point du système. À titre d'exemple, une indentation sphérique typique avec l'Arthro-BSTTM sur un cartilage articulaire de 1 mm d'épaisseur prend moins d'une seconde ($\tau_{ex} \sim 1 \text{ s}$). Ce temps caractéristique expérimental est beaucoup plus faible que le temps caractéristique de diffusion estimé dans ce cas à $\tau_d \sim (10^{-3} \text{ m})^2 / (2 \cdot 1,69 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}) = 300 \text{ s}$. Ainsi, l'effet de la polarisation ionique sur la distribution de potentiel électrique est négligeable et le second courant de migration peut être éliminé de (5.2). Cette approximation est aussi valable pour les problèmes de compression confinée (présentant un τ_d similaire) lorsque la fréquence de compression est suffisamment élevée (disons supérieure à 0,01 Hz).

Les autres termes de (5.2) représentent des variables d'ordre zéro pouvant être exprimées en fonction de $\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})$. Sur la base de cette discussion, nous pouvons écrire une expression d'approximation pour le champ électrique local,

$$-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_{1_appr}(\bar{x}) \cong -\frac{\sum_i z^i \bar{c}_0^i(\bar{x})}{\sum_i \bar{c}_0^i(\bar{x})} = \frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2(\bar{x})}}. \quad (5.3)$$

Avec l'équation de Poisson normalisée ($\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_{1_appr} = -\bar{\rho}_{1_appr}/2$), il est possible d'utiliser (5.3) afin d'approximer les autres variables électriques en fonction de $\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})$:

$$\bar{\rho}_{1_appr}(\bar{x}) = 2\bar{\nabla} \left(\frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2(\bar{x})}} \right), \quad (5.4)$$

$$\text{et } \bar{\Phi}_{1_appr}(\bar{x}) = -\int_{\bar{a}}^{\bar{x}} \frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x})}{\sqrt{4 + (\bar{\rho}_{FCD}(\bar{x}))^2}} d\bar{x}. \quad (5.5)$$

En résumé, les expressions d'approximation (5.3) à (5.5) sont valides en régime instantané, c'est-à-dire si $\tau_{ex} \ll \tau_d$. De plus, la géométrie du problème doit assurée que la densité de courant total est nulle à travers le système. Lorsque ces conditions ne sont pas respectées, les expressions d'approximation ne sont plus valides et nous devons utiliser une simulation complète problème.

Afin d'illustrer l'écart entre les prédictions de ces approximations macroscopiques instantanées par rapport à la solution complète du système d'équation, nous allons les comparer dans le cas du problème de perméation membranaire présenté plus tôt. Dans les figures suivantes, nous présentons la superposition de (5.4) sur la

distribution de charge électrique ($\bar{\rho}_1(\bar{x})$), de (5.3) sur la distribution de champ électrique ($-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_1(\bar{x})$) et de (5.5) sur la distribution de potentiel électrique ($\bar{\Phi}_1(\bar{x})$). Nous présentons aussi les composantes du courant ionique total (diffusion, deux termes de migration et convection). Les simulations ont été réalisées à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01, 1$ et 10 pour des distributions de charges fixes constantes, trapézoïdales, triangulaires et sinusoïdales (les mêmes qu'aux figures 5.1 à 5.12). Le tableau 5.1 présente quelques variables normalisées issues des simulations décrites précédemment, c'est-à-dire la charge électrique totale normalisée du côté gauche et droit de la membrane ($\bar{\sigma}_1(g)$ et $\bar{\sigma}_1(d)$ intégrée depuis le milieu de la membrane jusqu'à dans les bains), ainsi que leur approximation, le saut de potentiel normalisé à travers la membrane (mesuré à une distance de $5/\kappa$ de la membrane), de même que son approximation.

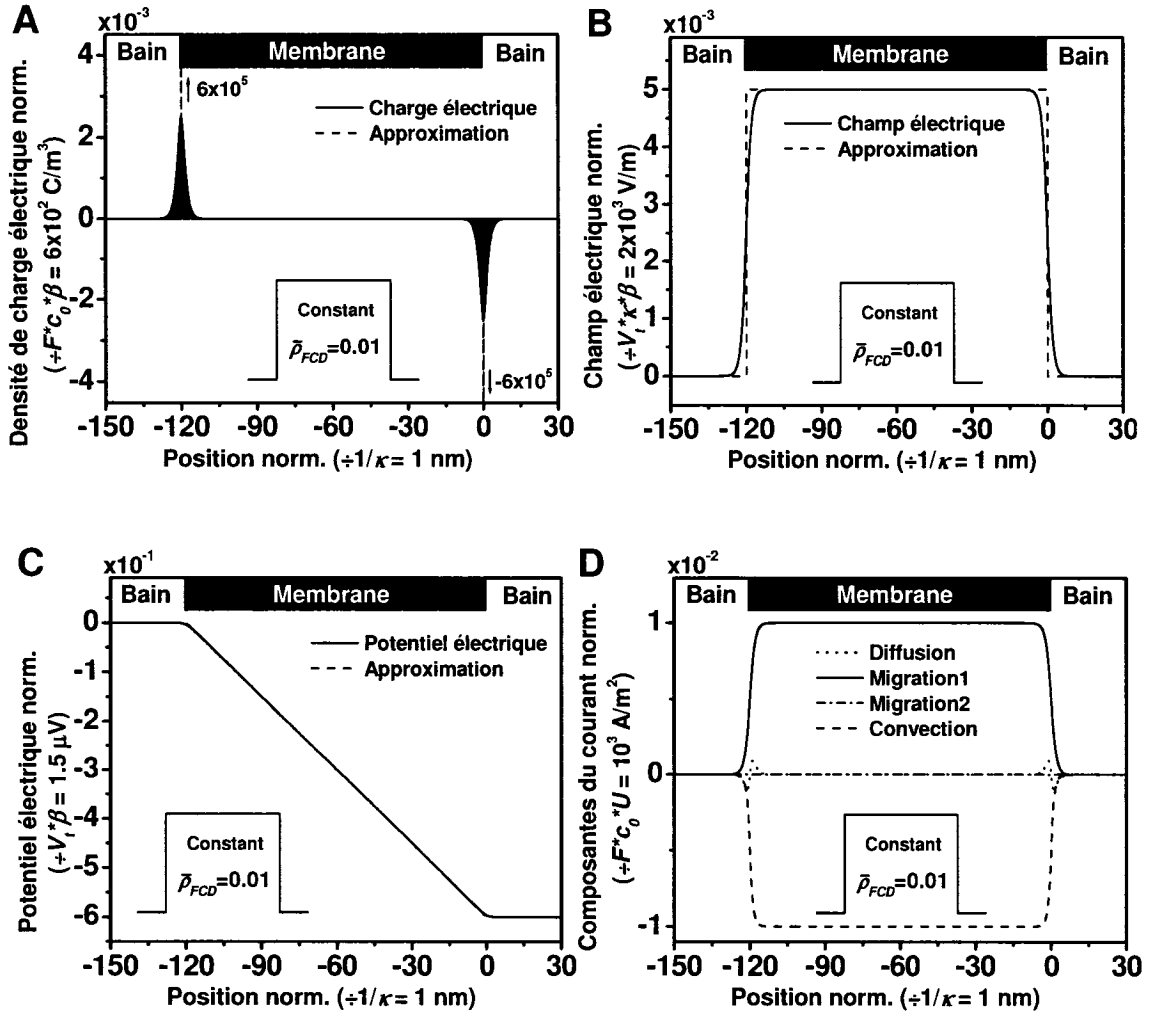


Figure 5.13. Résultats de simulation et des expressions d'approximation pour la convection forcée à travers une membrane présentant une distribution de charges fixes constante $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$. Les différents panneaux de la figure montrent les distributions de la perturbation normalisée : A) de la densité de charge électrique et son approximation (5.4), B) du champ électrique et son approximation (5.3), C) du potentiel électrique et son approximation (5.5) et D) des composantes du courant ionique total (diffusion $-\sum_i z^i \bar{V} \bar{c}_1^i$, migration1 $-\sum_i \bar{c}_0^i \bar{V} \bar{\Phi}_1$, migration2 $-\sum_i \bar{c}_1^i \bar{V} \bar{\Phi}_0$, et convection $\sum_i z^i \bar{c}_0^i$). Les termes de diffusion et de migration2 sont superposées sur l'abscisse lorsque non distinguables.

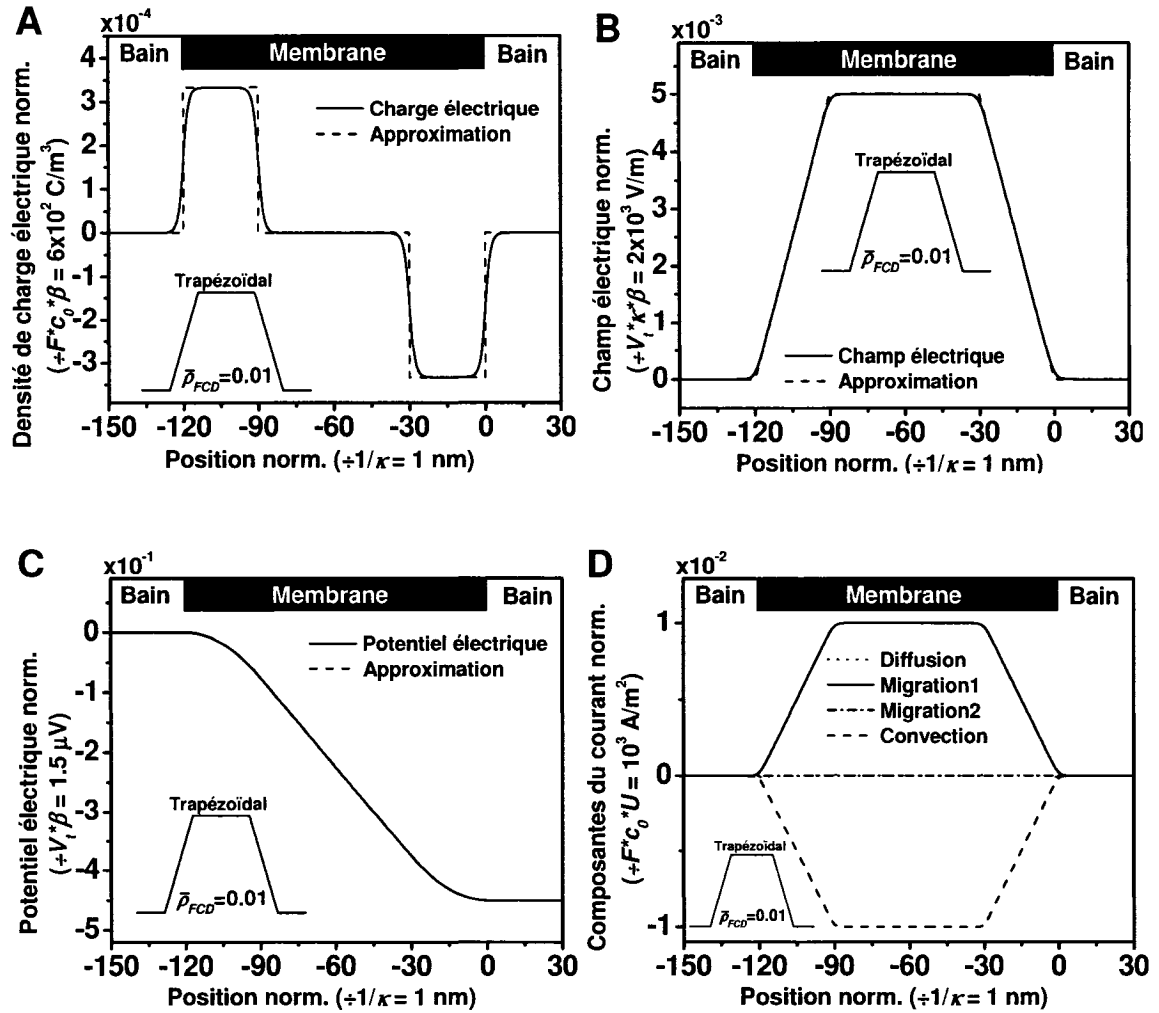


Figure 5.14. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution trapézoïdale de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$.

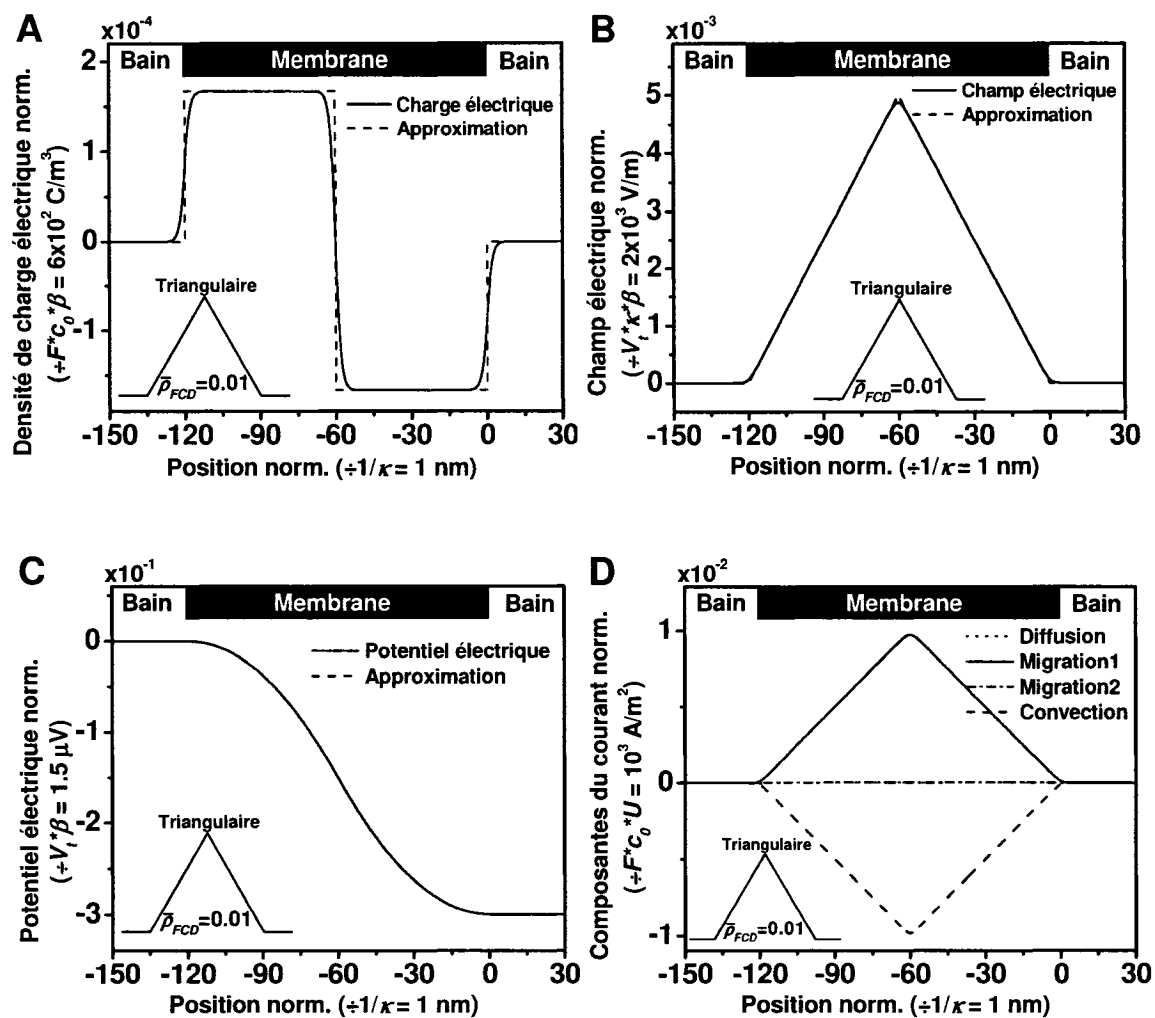


Figure 5.15. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution triangulaire de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$.

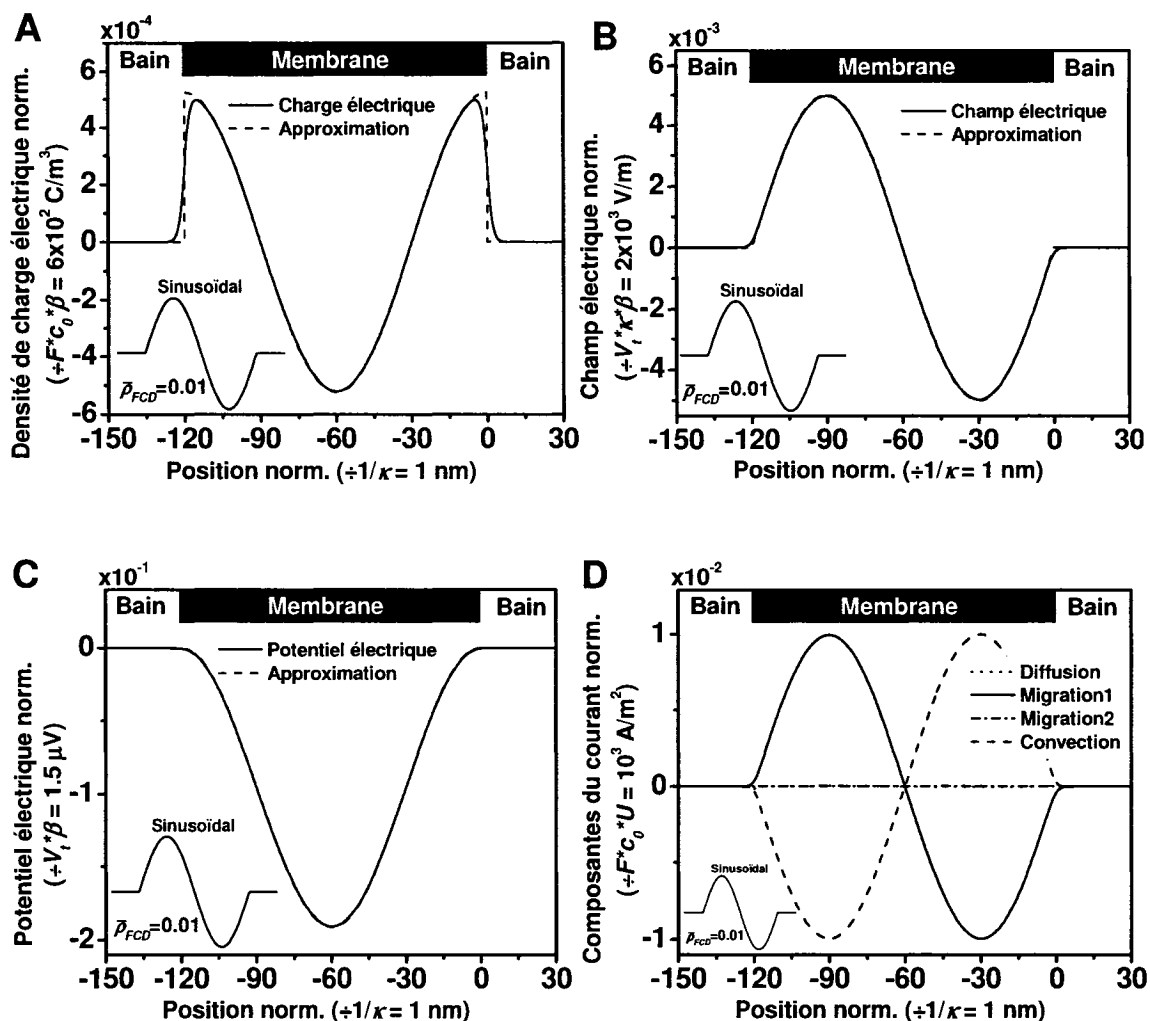


Figure 5.16. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution sinusoïdale de charges fixes d'amplitude $\bar{p}_{FCD} = 0,01$.

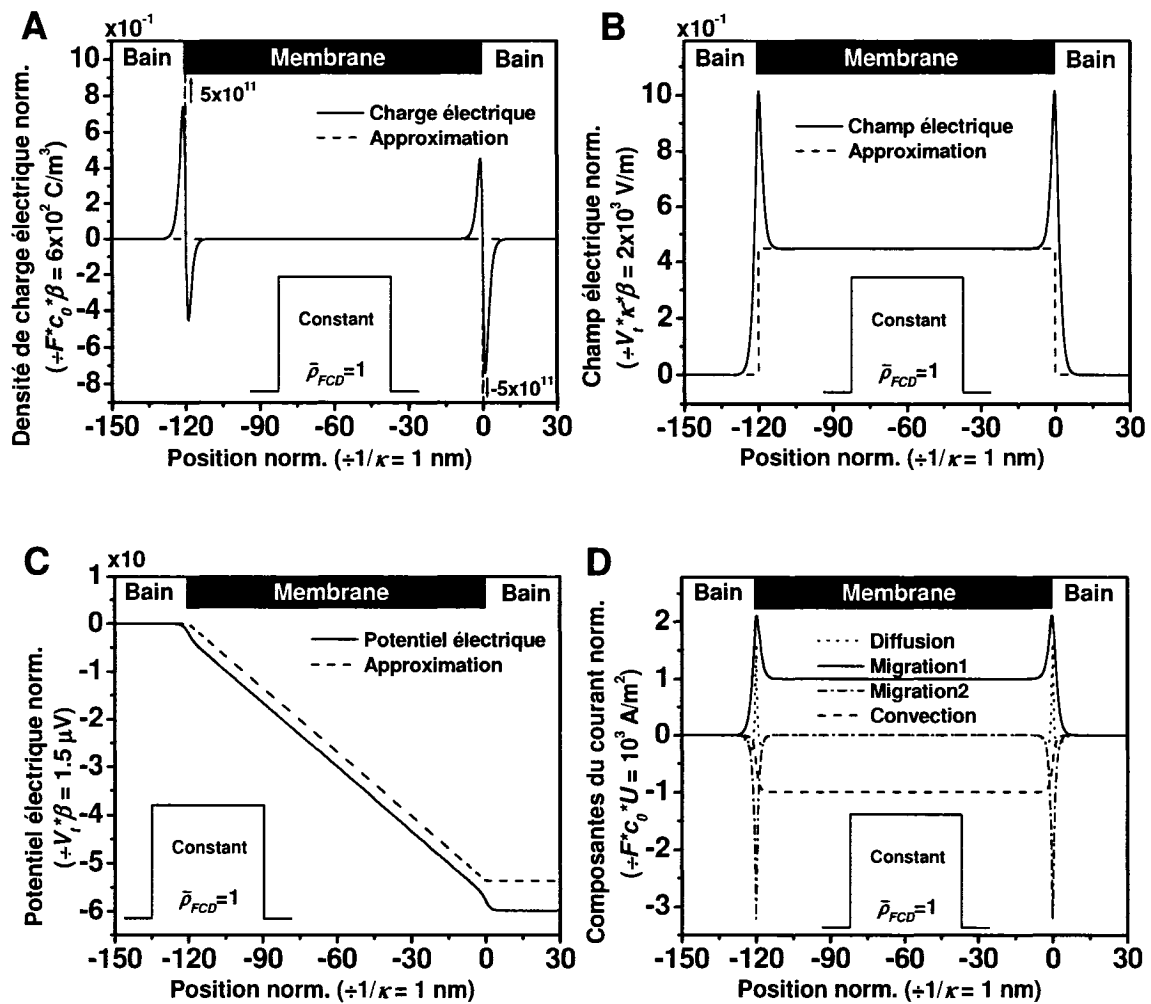


Figure 5.17. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution constante de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

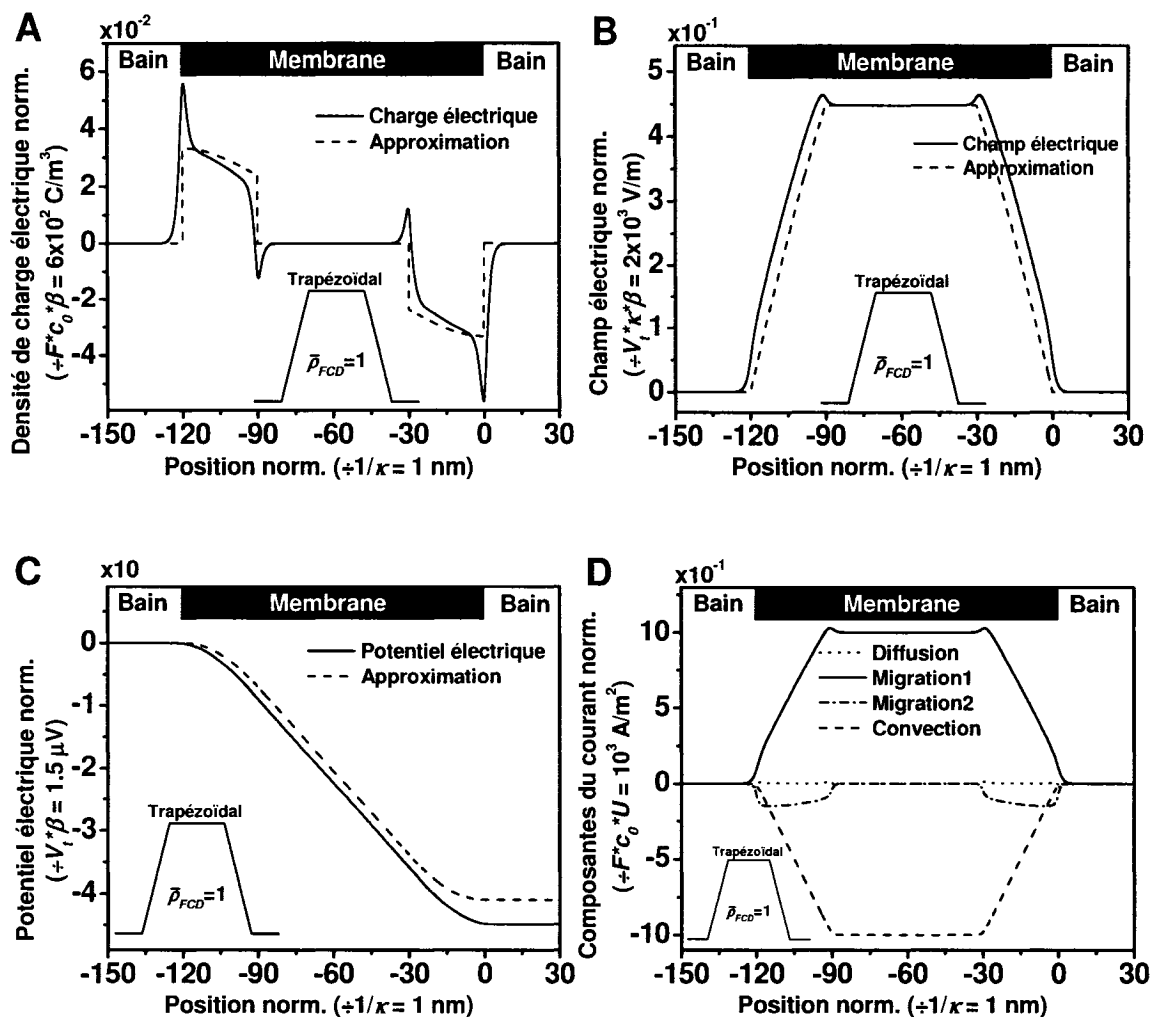


Figure 5.18. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution trapézoïdale de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

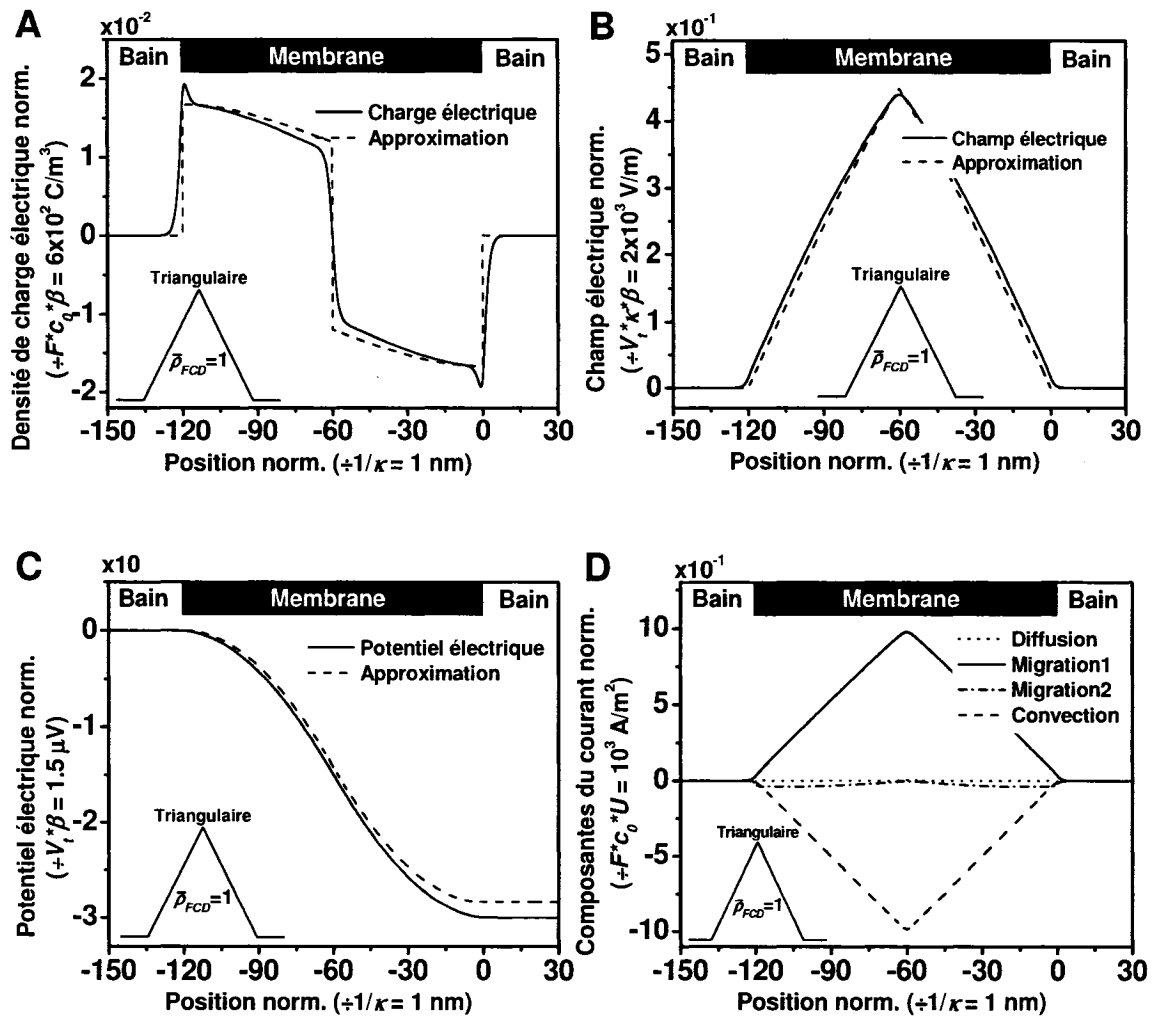


Figure 5.19. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution triangulaire de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

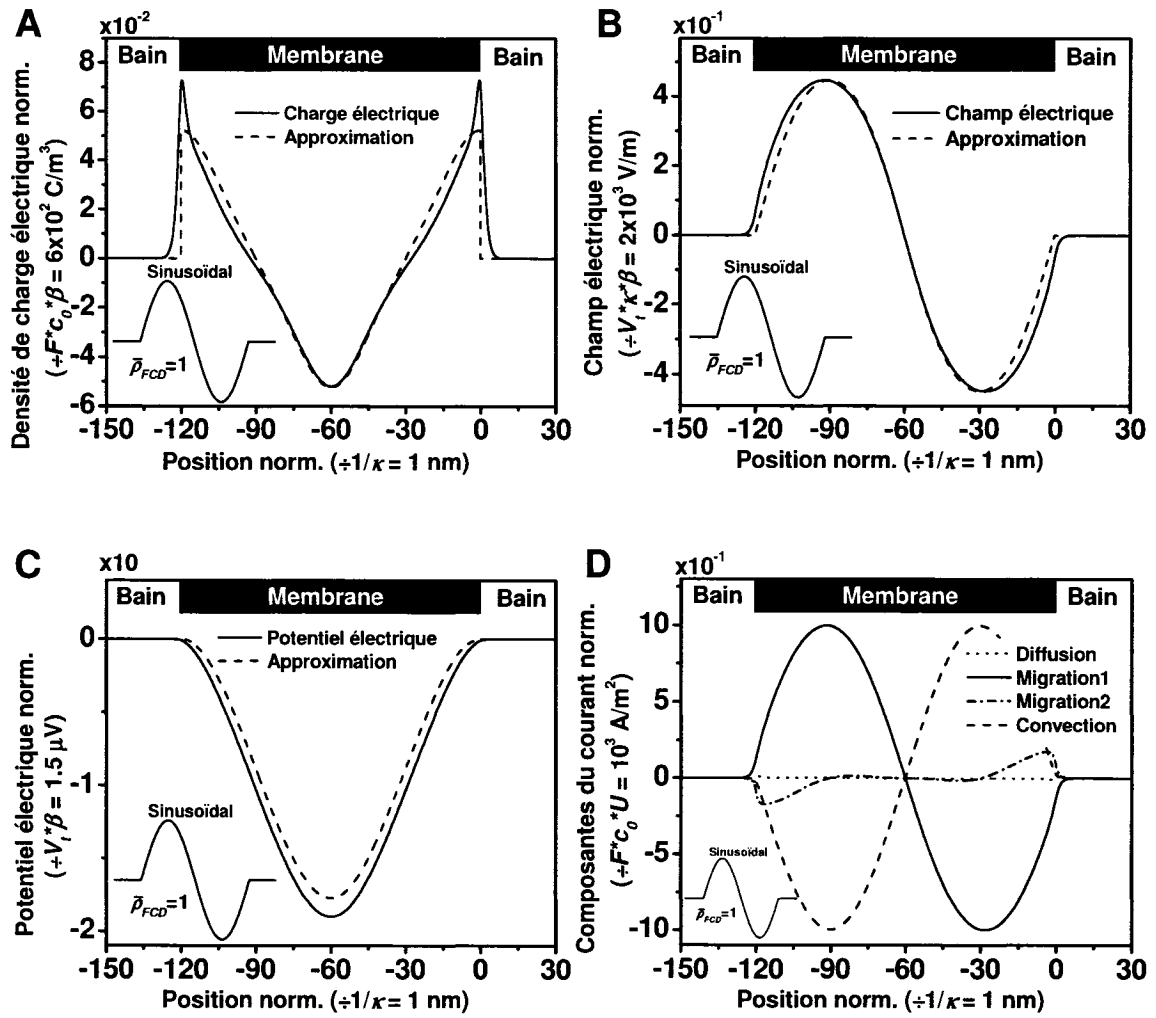


Figure 5.20. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution sinusoïdale de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 1$.

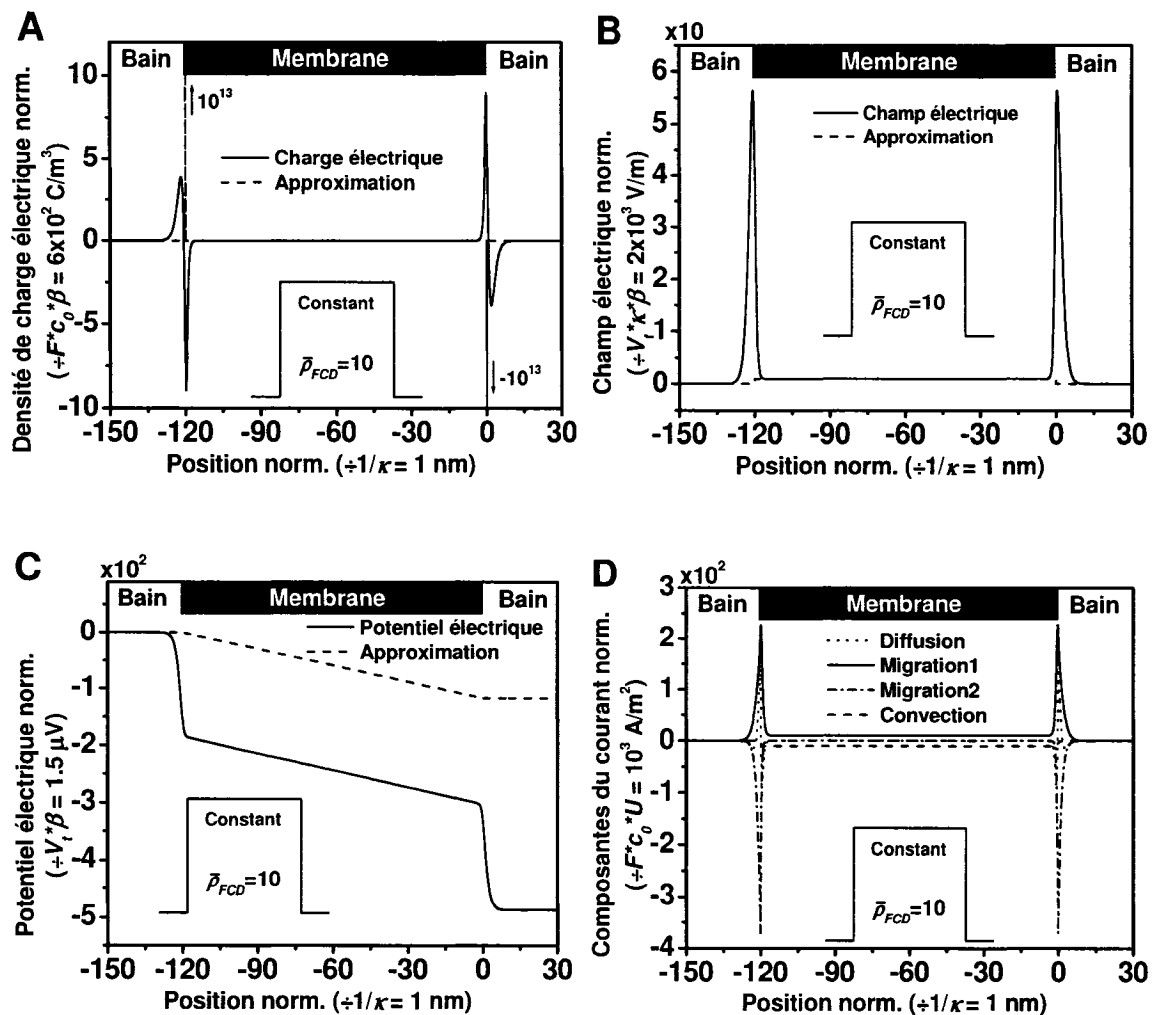


Figure 5.21. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution constante de charges fixes $\bar{\rho}_{FCD} = 10$. Note : Pour faciliter la convergence de cette simulation, les frontières ont été approchées à $1000/\kappa$ de la membrane.

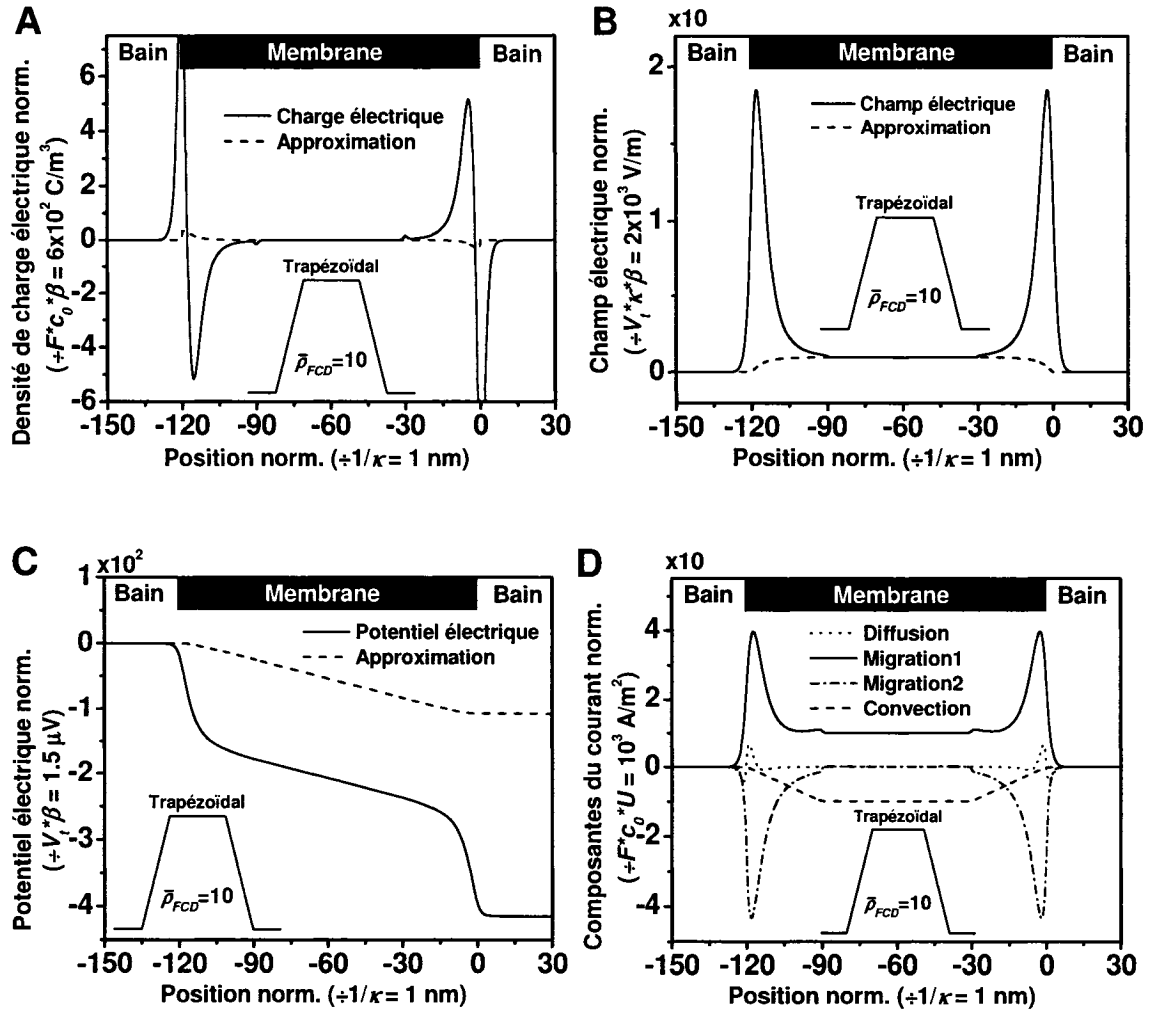


Figure 5.22. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution trapézoïdale de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

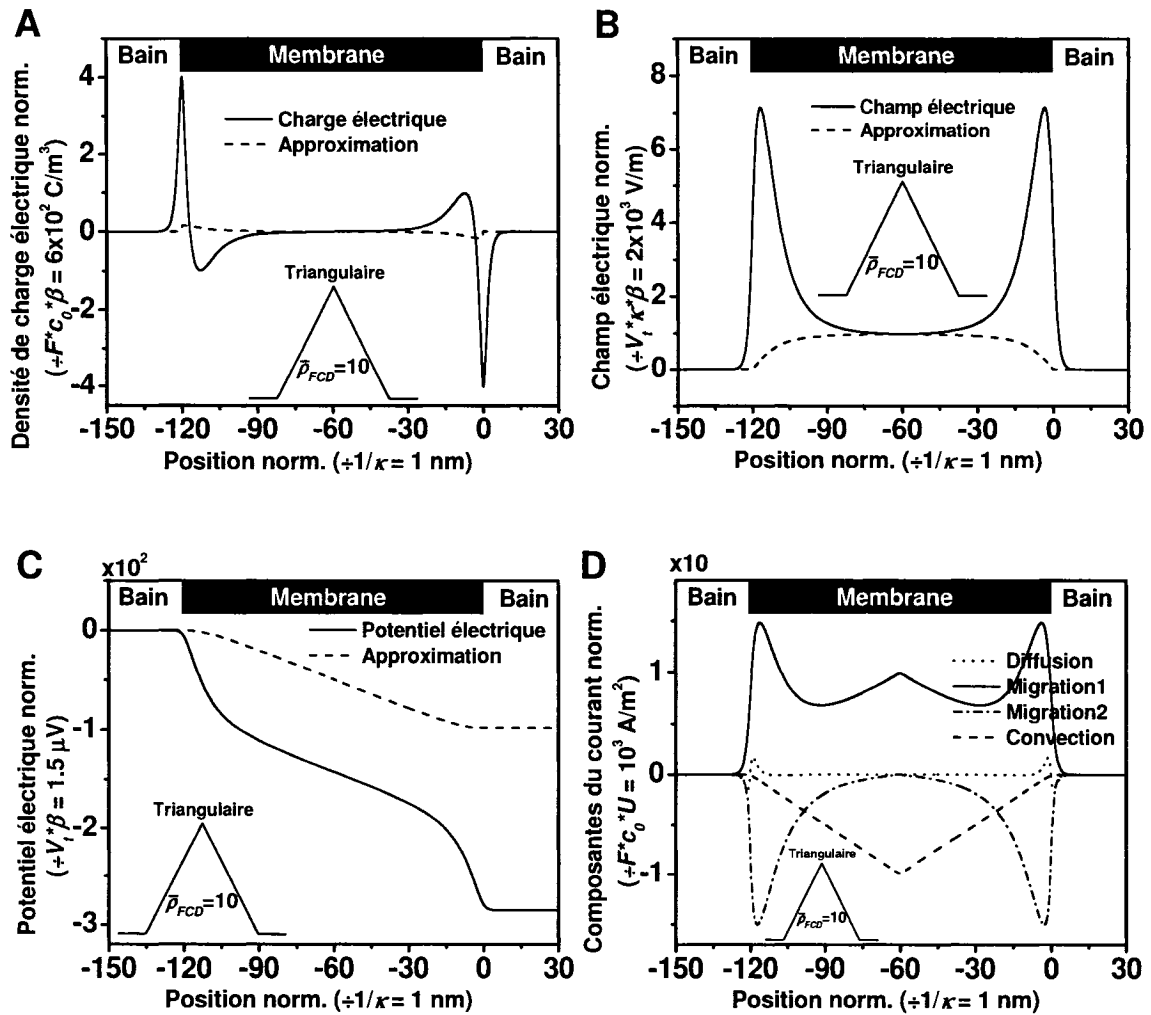


Figure 5.23. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution triangulaire de charges fixes de variation maximale $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

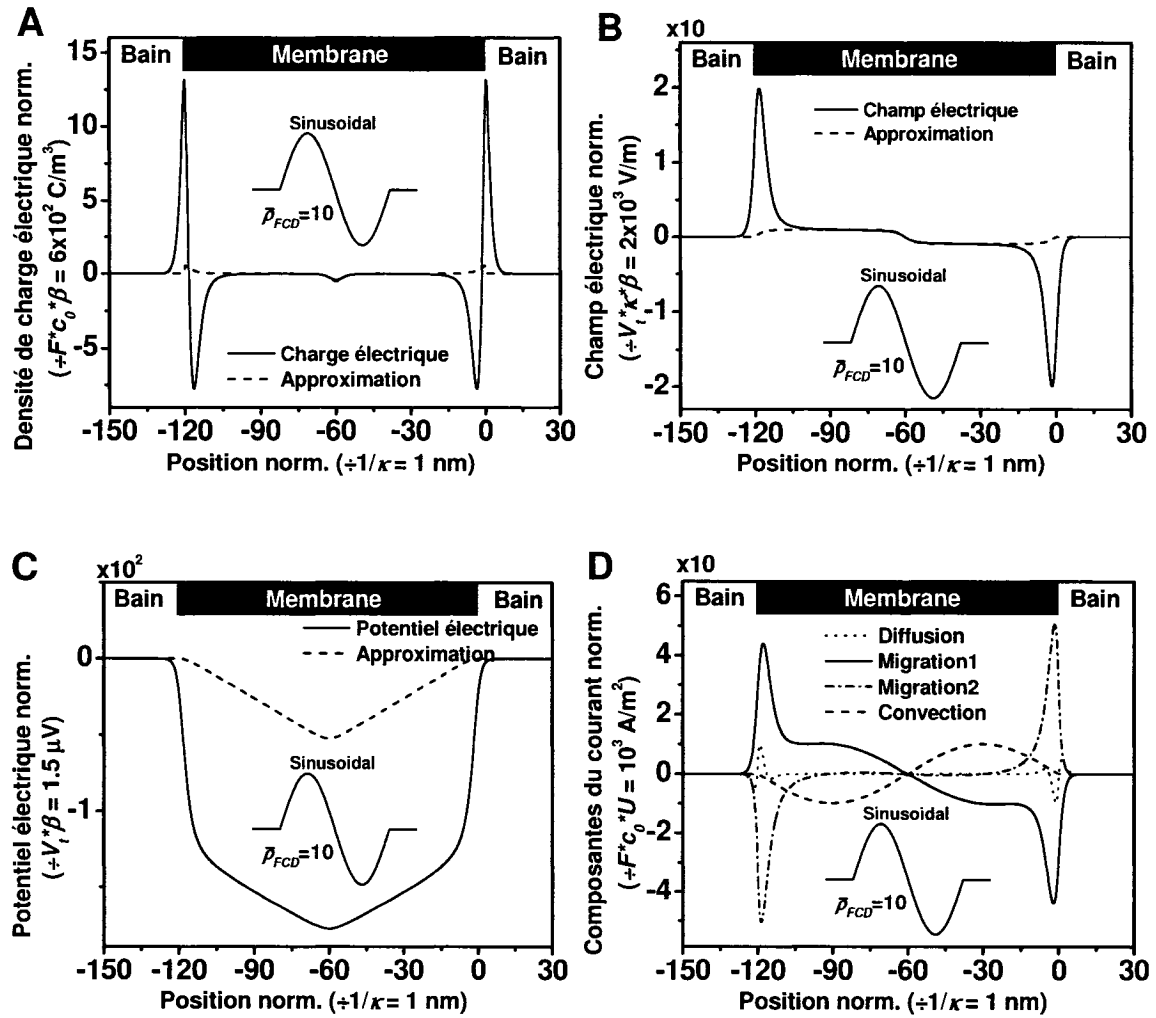


Figure 5.24. Structure de résultats de la figure 5.13 pour une distribution sinusoïdale de charges fixes d'amplitude $\bar{\rho}_{FCD} = 10$.

Tableau 5.1. Certaines variables issues des simulations et approximations décrites aux figures 5.1-5.24.

Distributions de charges fixes	Variables normalisées			
	$\bar{\sigma}_1(g) = -\bar{\sigma}_1(d)$	$\bar{\sigma}_{1_appr}(g) = -\bar{\sigma}_{1_appr}(d)$	$\Delta\bar{\Phi}_1$	$\Delta\bar{\Phi}_{1_appr}$
$\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$				
Constante	0,010000	0,0099999	-0,60000	-0,59999
Trapézoïdale	0,0099999	0,0099999	-0,45000	-0,45000
Triangulaire	0,0097499	0,0099999	-0,30000	-0,30000
Sinusoïdale	$O(10^{-8})$	$O(10^{-9})$	$O(10^{-8})$	$O(10^{-9})$
$\bar{\rho}_{FCD} = 1$				
Constante	0,89443	0,89433	-59,797	-53,666
Trapézoïdale	0,89443	0,89433	-44,896	-40,997
Triangulaire	0,87826	0,89433	-29,965	-28,328
Sinusoïdale	$O(10^{-7})$	$O(10^{-7})$	$O(10^{-5})$	$O(10^{-14})$
$\bar{\rho}_{FCD} = 10$				
Constante	1,9613	1,9612	-487,38	-117,67
Trapézoïdale	1,9612	1,9612	-414,53	-108,02
Triangulaire	1,9620	1,9612	-285,22	-98,376
Sinusoïdale	$O(10^{-3})$	$O(10^{-6})$	$O(10^{-3})$	$O(10^{-8})$

De façon générale, les approximations macroscopiques instantanées données par les équations (5.3) à (5.5) décrivent bien les résultats de simulation. Lorsque la densité de charges fixes de la membrane est faible, dans notre cas à $\bar{\rho}_{FCD} = 0,01$ (figures 5.13D à 5.16D et tableau 5.1), nous constatons que les prédictions de nos approximations sont en parfait accord avec les résultats de la simulation numérique. Comme la distribution de

charges fixes à travers la membrane est faible, les perturbations de concentration ionique le sont aussi. En observant les figures de 5.13D à 5.16D, nous constatons que seulement deux composantes de la densité de courant assurent la condition de circuit ouvert : le premier terme de migration et le terme de convection. Il faut noter que ceci est vrai en tout point de la membrane pour les différentes distributions de la densité de charges fixes, sauf dans le cas de la distribution de charges fixes constante, où la variation abrupte de la charge fixe crée un courant de diffusion non négligeable au niveau des interfaces. Lorsque $\bar{\rho}_{FCD}$ est faible, les régimes instantané et permanent présentent des solutions équivalentes et nos approximations décrivent bien les solutions provenant de la simulation numérique.

Comme prévu, l'information microscopique contenue dans $\bar{\rho}_1(\bar{x})$ a été complètement perdue, mais le comportement macroscopique (celui qui nous intéresse en pratique) est bien approximé par nos expressions. Par exemple, en regardant la figure 5.13A, nous constatons que la distribution exacte de $\bar{\rho}_1(\bar{x})$ à proximité de chaque interface est approximée par une charge électrique nette discrète localisée directement sur l'interface. À l'échelle microscopique, cette approximation n'est donc pas représentative de la solution exacte. La charge électrique nette approximée sur chaque interface ($\bar{\sigma}_{1_appr}$) correspond exactement à l'intégrale de $\bar{\rho}_1(\bar{x})$ à proximité celles-ci, c'est-à-dire $\bar{\sigma}_1$ (voir le tableau 5.1). Pour cette raison, les approximations pour le champ et le potentiel électrique se révèlent justes macroscopiquement à travers toute la membrane. Évidemment, près des interfaces les approximations ne représentent pas bien le comportement exact des variables, mais les paramètres qui nous intéressent macroscopiquement (exemple : le champ électrique à l'intérieur de la membrane et le saut de potentiel électrique) sont bien approximés, du moins lorsque $\bar{\rho}_{FCD}$ est faible. L'adéquation de nos approximations aux solutions exactes est similaire pour les autres distributions de charges fixes.

Avec l'augmentation de $\bar{\rho}_{FCD}$, nous voyons que les approximations macroscopiques instantanées présentent un écart de plus en plus important avec les solutions du régime permanent (figures de 5.17 à 5.24 et tableau 5.1). En particulier, lorsque $\bar{\rho}_{FCD}$ devient très élevé (figures de 5.21 à 5.24) nous observons que les approximations n'arrivent plus à reproduire les résultats de simulation. La raison principale de l'écart observé provient du fait qu'un courant de diffusion important existe près des interfaces dans ces cas. Par exemple pour une distribution constante à $\bar{\rho}_{FCD} = 10$, même si l'approximation de l'amplitude des charges d'espace nettes totales normalisées sur l'interface ($\bar{\sigma}_{1_appr}$) correspond parfaitement à $\bar{\sigma}_1$ (tableau 5.1), celle-ci n'arrive pas à reproduire le profil microscopique exact de $\bar{\rho}_1$ (figure 5.21A). Comme nous l'observons dans la figure 5.21C, le fait de négliger le courant de diffusion dans l'approximation ne permet plus de reproduire la distribution de potentiel électrique à travers la membrane. Le second terme de migration prend de l'ampleur et s'additionne au courant convectif afin de balancer le premier terme de migration (comparez les figures 5.15D, 5.19D et 5.23D). Les perturbations de concentration deviennent plus importantes à travers le système et invalident nos approximations dans ces situations.

En résumé, les expressions d'approximation (5.3) à (5.5) peuvent être utilisées pour décrire des résultats expérimentaux de problèmes unidimensionnels en circuit ouvert, seulement dans les situations où $\tau_{ex} \ll \tau_d$ ou $\bar{\rho}_{FCD} \ll 1$. Lorsque ces conditions d'applicabilité ne sont pas respectées, les expressions d'approximation ne sont plus valides et une simulation numérique complète du problème s'avère nécessaire.

5.4 Approximations multidimensionnelles à vitesse variable

L'expression d'approximation macroscopique développée pour la perturbation du champ électrique, de même que les expressions qui en découlent, n'est valide que dans

le cas d'un écoulement à vitesse constante à travers une membrane unidimensionnelle. Toutefois, dans la majorité des configurations expérimentales qui nous intéressent (exemple : la compression confinée et l'indentation), la vitesse du fluide interstitiel est variable ou la géométrie multidimensionnelle. Dans cette section, nous allons généraliser nos approximations de façon à permettre leur application à ces systèmes.

Même si les expressions d'approximation obtenues sont locales, elles découlent des conditions aux frontières imposées dans le problème de perméation membranaire. L'applicabilité de ces expressions à d'autres problèmes n'est donc pas directe. Notre modèle de convection à travers la membrane décrit des variables normalisées par la vitesse. La vitesse n'apparaît donc pas directement dans les expressions et se trouve incluse dans le paramètre constant utilisé dans le traitement par perturbations du problème. Cette vitesse constante imposée à travers le système est en fait une condition aux frontières du problème. En retournant aux équations fondamentales et en mettant de côté le traitement par perturbation, il est possible d'introduire l'effet d'une vitesse variable dans les expressions.

Un aspect important de cette généralisation repose sur la condition de circuit ouvert imposée dans le traitement du système membranaire unidimensionnel. Expérimentalement, la condition de circuit ouvert est très simple à imposer, puisqu'il suffit de ne pas relier les deux bains du système autrement que par la membrane qui les sépare. Il faut maintenant s'interroger sur la validité d'une telle condition aux frontières lorsque la géométrie du problème est multidimensionnelle. Dans les cas de la compression non confinée et de l'indentation rapportés dans la littérature, les conditions de circuit ouvert sont assurées par des plateaux ou indentateur isolants qui ne permettent pas qu'un courant électrique net circule à travers le système.

Toutefois, il a été récemment mis en évidence, en géométrie de compression non confinée, que même si la condition globale de circuit ouvert à travers le système est

respectée, des boucles de densité de courant peuvent apparaître localement dans le système. [3.77, 3.78] Il faut noter que même en présence de ces densités de courant nettes non nulles, la solution satisfait toujours les conditions quasiélectrostatiques de non-divergence de la densité de courant électrique et du rotationnel nul du champ électrique. [3.78] Dans le problème étudié dans ces articles, une condition d'adhérence avec l'échantillon est imposée sur chacun des plateaux de compression. En addition avec la variation radiale, cette condition induit une dépendance axiale des variables du problème. Évidemment, ces boucles de densité de courant ne pourraient être présentes avec l'utilisation d'une condition de glissement parfait entre les plateaux et l'échantillon. Les auteurs expliquent leur présence par le fait que les paramètres de couplage électromécaniques (modèle phénoménologique) dépendent de la déformation locale à travers différentes relations causant ainsi la perte de la colinéarité des gradients de potentiel et de pression. Même si la présence de telles boucles de densité de courant n'a pas été démontrée en géométrie d'indentation, il faut convenir qu'elles pourraient aussi être présentes dans cette géométrie pour les mêmes raisons. Sans rejeter les conclusions de ces articles sur l'apparition de boucles de densité de courant, nous devons toutefois y ajouter un bémol. Dans la modélisation du problème, les auteurs ont imposé une condition de pression et de potentiel électrique nuls à la frontière radiale sur toute l'épaisseur de l'échantillon cylindrique. Selon nous, la condition sur la pression est juste, mais sur la base des conclusions de cette thèse, la condition sur le potentiel électrique devrait plutôt être imposée loin dans le bain. Nos résultats expérimentaux et théoriques nous montrent que le potentiel électrique à la frontière radiale de l'échantillon n'est pas nul, mais est légèrement positif (voir figure 3.11). De plus, il devrait varier selon l'axe de compression et présenter un minimum à mi-chemin entre les deux plateaux. La possibilité de densités de courant non nulles dans certaines régions du problème limite donc la validité de l'approximation directe du champ électrique local par l'imposition de $\vec{J} = 0$. Les équations de flux (4.2) pour chaque ion peuvent être combinées afin de représenter la densité de courant totale en tout point du système, c'est-à-dire :

$$\sum_i -z^i F D^i \bar{\nabla} c^i + \sum_i -\frac{F^2}{RT} D^i c^i \bar{\nabla} \Phi + \sum_i z^i F c^i \bar{U} = \bar{J}, \quad (5.6)$$

où les concentrations ioniques, le potentiel électrique et la vitesse relative du fluide sont des variables dépendantes de la position ($\bar{r}$). Comme discuté précédemment, le fait de pouvoir négliger ou non le courant de diffusion dépend du contexte expérimental. Lorsque le courant de diffusion peut être négligé devant le courant de convection, nous trouvons une approximation pour le champ électrique :

$$-\bar{\nabla} \Phi_{appr} \simeq \frac{\bar{J} - \sum_i z^i F c^i \bar{U}}{\sum_i \frac{F^2}{RT} D^i c^i}. \quad (5.7)$$

Dans ce qui suit, nous posons l'hypothèse que même si elles étaient présentes, ces densités de courant totales pourraient être négligées devant ses composantes de convection et de migration dans l'approximation du champ électrique local. Nous basons cette hypothèse sur les résultats de simulation obtenus en perméation pour les différentes composantes du courant électrique (panneaux D des figures 5.13-5.24). Dans la plus part des cas, nous avons observé que le courant de convection était complètement balancé par le courant de migration pour assurer une densité de courant total nulle à travers le système. Dans des géométries plus complexes, nous croyons que même si elle n'est pas exactement nulle, la densité de courant totale sera faible devant ses composantes. Dans ce contexte, (5.7) peut être réécrite en négligeant la densité de courant total, en utilisant l'électroneutralité et en supposant une égalité entre les coefficients de diffusion. Nous trouvons :

$$-\bar{\nabla} \Phi_{appr} = \frac{RT}{2F^2 D} \frac{\rho_{FCD}(\bar{r})}{\sqrt{\left(\frac{\rho_{FCD}(\bar{r})}{2F}\right)^2 + c_0^2}} \bar{U}. \quad (5.8)$$

De façon générale, l'équation précédente sera valide lorsque le temps caractéristique expérimental est plus faible que le temps caractéristique de diffusion ou lorsque que la densité de charges fixes normalisée est faible à travers tout le système. Cette dernière équation nous permet donc d'approximer le champ électrique local induit par la convection à vitesse ($\bar{U}$) à travers une zone de charge fixe locale (ρ_{FCD}) en vertu des hypothèses discutées précédemment. Évidemment, l'expansion du gradient est régie par les coordonnées curvilignes propres à la géométrie du problème et les autres variables électriques sont toujours accessibles par l'entremise de l'équation de Poisson.

$$\bar{\nabla} \cdot \bar{\nabla} \Phi_{appr}(\bar{r}) = \frac{\rho(\bar{r})}{\epsilon_r \epsilon_0} \quad (5.9)$$

Dans le chapitre suivant, nous vérifierons la justesse de cette approximation dans le contexte de l'indentation sphérique du cartilage. Comme nous l'avons fait dans le cas de la perméation, nous comparerons le profil de potentiel électrique à la surface de l'indentateur sphérique résultant de notre approximation avec celui calculé sans faire l'approximation d'une densité de courant total négligeable, c'est-à-dire à l'aide de (5.7). Il est à noter que dans les deux cas, nous ferons l'hypothèse d'un courant de diffusion nul, valide dans le contexte de l'indentation sphérique à vitesse élevée.

5.5 Microstructure et vitesse effective de perturbation des doubles couches

La vitesse relative utilisée dans le modèle est la vitesse moyenne d'écoulement à travers le système (U) mais nous pouvons nous questionner sur la pertinence de ce choix. Durant le développement du modèle au chapitre IV, nous supposons que la membrane ne possédait pas de microstructure et que les charges fixes étaient uniformément réparties dans son volume. Même dans la généralisation du modèle, où la

densité de charge fixe variait avec la position, nous supposons que celle-ci était répartie de façon uniforme dans la section de membrane correspondant à cette position. En réalité, les milieux hydratés chargés possèdent une microstructure qui cause une dispersion microscopique de la vitesse du fluide. La vitesse à utiliser dans le modèle est la vitesse effective de perturbation des doubles couches électriques.

Afin d'illustrer cette problématique, nous allons nous concentrer sur le milieu qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de cette thèse, le cartilage articulaire. Nous avons vu au chapitre I que la charge fixe sur cartilage est principalement portée par les GAGs des protéoglycanes. Ces macromolécules en forme de brosse sont enchevêtrées dans le réseau de collagène. Les GAGs sont généralement schématisés par des cylindres d'une longueur moyenne de l'ordre de 40 nm [5.4] et de rayon hydraulique effectif, mesuré par sédimentation, d'environ 0,55 nm [5.5]. L'espacement moyen entre les GAG est de l'ordre de 3,5 nm. [5.4] Ces structures sont les principales responsables de la résistance du tissu à l'écoulement du fluide. [5.6, 5.7] La distribution de la vitesse entre les GAGs a été modélisée pour le cartilage articulaire [3.65] sur la base de modèle d'écoulement à travers un réseau de cylindres [5.8]. Si les GAGs sont modélisés comme de longs cylindres, la vitesse de perturbation des doubles couches sera différente selon que l'écoulement est perpendiculaire ou parallèle aux GAGs, elle sera aussi fonction de la distance à la surface du cylindre. [3.65] Ces articles nous montrent que la vitesse effective de perturbation des doubles couches électriques n'est pas constante, mais qu'en moyenne elle devrait être très près de la vitesse d'écoulement macroscopique. Il a récemment été rapporté que la convection à travers la matrice extracellulaire du cartilage pouvait induire une réorganisation spatiale des GAGs qui augmenterait la perméabilité du cartilage dans la direction de l'écoulement. [5.9] Cette réorganisation pourrait modifier légèrement la distribution microscopique de vitesse relative près des GAGs. La vitesse entre les GAGs pourrait donc augmenter légèrement au détriment de la vitesse effective de perturbation des doubles couches. Toutefois, même dans ce cas l'hypothèse de l'utilisation de la vitesse moyenne dans notre modèle est justifiable.

5.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que le modèle développé au chapitre IV pouvait être généralisé sans trop modifier la simulation numérique. Ceci nous a permis de modéliser le problème de la convection forcée à vitesse constante à travers des membranes présentant une distribution quelconque de charges fixes. Des expressions analytiques permettant d'obtenir une approximation macroscopique du champ électrique et de ses variables associées ont aussi été développées. Ces expressions sont très utiles parce qu'elles permettent d'appliquer les conclusions principales du chapitre IV à différents problèmes sans avoir recours à une simulation numérique complexe basée sur les équations gouvernantes. Toutefois, ces expressions d'approximation sont valides uniquement pour la description de situations expérimentales pour lesquelles le temps caractéristique expérimental est plus faible que le temps caractéristique de diffusion ou lorsque la densité de charges fixes normalisée est faible à travers tout le système. Par sa construction, la modification du code Matlab pour lui permettre la description de problèmes impliquant des vitesses variables à travers la membrane est très complexe, et ce, principalement parce que toutes les variables sont normalisées par la vitesse, incluant la constante utilisée dans le traitement par perturbation. Toutefois, nous avons montré qu'il est possible de généraliser les expressions d'approximation aux problèmes à vitesses variables. Cette généralisation fera d'ailleurs l'objet d'une vérification en compression confinée au chapitre VI. Bien qu'elle repose sur certaines hypothèses limitantes, une forme multidimensionnelle pour l'approximation locale des variables électriques a été présentée. C'est cette dernière qui sera utilisée pour la validation du modèle en géométrie d'indentation sphérique, celle utilisée par la sonde arthroscopique. Nous avons aussi discuté de la notion de vitesse effective de perturbation des doubles couches et nous avons montré que cette dernière est bien approximée par la vitesse relative moyenne d'écoulement du fluide interstitiel dans le cartilage articulaire. Il est possible que cette dernière surestime toutefois la vitesse effective dans des milieux moins homogènes.

CHAPITRE VI

VALIDATION DU MODÈLE

6.1 Introduction

L'objectif principal de ce chapitre est la validation du modèle développé dans les chapitres précédents pour l'approximation macroscopique des variables électriques. Pour ce faire, nous confronterons notre modèle à des résultats expérimentaux et théoriques obtenus sur du cartilage articulaire dans deux géométries expérimentales : la compression confinée et l'indentation sphérique.

Par sa géométrie unidimensionnelle et le fait que la vitesse relative du fluide y est variable, la compression confinée constitue une configuration expérimentale très intéressante pour valider notre modèle. De plus, des mesures expérimentales de la différence de potentiel électrique à travers l'échantillon et des expressions analytiques pour les variables mécaniques sont disponibles dans la littérature. À l'aide de ces dernières, nous construirons une simulation numérique complète du problème à laquelle nous incorporons nos expressions d'approximation pour les variables électriques. La validation de notre modèle proviendra de sa capacité à reproduire des résultats expérimentaux de la littérature.

Nous aborderons aussi le cas de l'indentation sphérique. Toutefois, nous ne présenterons que des résultats préliminaires, la validation du modèle dans cette géométrie n'étant pas encore parfaitement complétée. Cette analyse sommaire du problème permettra toutefois la reproduction des caractéristiques des distributions de potentiel électrique mesurées à l'aide de l'Arthro-BSTTM. Les résultats complets de cette validation seront présentés sous forme d'articles dans les mois suivant le dépôt de cette thèse.

6.2 Validation du modèle en compression confinée

Dans cette section, nous vérifions que le modèle développé aux chapitres précédents permet la description des variables électriques à travers un échantillon de cartilage articulaire en compression confinée. Dans cette géométrie, la densité de charges fixes et la vitesse relative du fluide varient à l'intérieur de l'échantillon lors de sa déformation. Ce problème est donc plus complexe que celui de la perméation membranaire, utilisé dans la construction du modèle au chapitre IV et V. Afin de modéliser ce problème, nous incorporons les solutions mécaniques analytiques de la compression confinée [2.16, 3.21, 6.1] dans une simulation numérique construite en Matlab. Les expressions d'approximation macroscopiques pour les variables électriques sont exprimées en termes des équations mécaniques et introduites dans la simulation numérique. Après vérification de la justesse de notre code, nous confrontons notre modèle à des mesures expérimentales de la littérature.

6.2.1 Modélisation mécanique

Le problème de la compression confinée est unidimensionnel et modélisé en fonction de z . Le cartilage possède un module agrégat (H_A), une perméabilité hydraulique en circuit ouvert (k), une densité de charges fixes ($\rho_{FCD_0}(z)$) et une épaisseur (L). La surface du cartilage est située à $z = 0$ où un plateau parfaitement perméable permet la compression du cartilage. La base du cartilage repose sur un plateau imperméable fixe à $z = L' = L - \lambda$, où λ représente la précompression du cartilage. Le cartilage est en équilibre avec un bain de solution saline de concentration c_0 , situé entre $z = -L'$ et $z = 0$. Les solutions analytiques pour des compressions sinusoïdales [3.21] sont directement implémentées dans la simulation. En régime permanent sinusoïdal, le déplacement $u(z, t)$ prend la forme,

$u(z, t) = \text{Abs}\{\hat{u}(z, \omega)e^{i\omega t}\}$, où i est imaginaire, ω est la fréquence angulaire ($\omega = 2\pi f$, où f est la fréquence) et $\hat{u}$ est l'amplitude complexe du déplacement. En supposant que la densité de courant électrique est nulle en tout point (condition de circuit ouvert) et qu'il n'y ait pas d'écoulement net à travers le système (plateau imperméable), l'équilibre des forces totales nous donne :

$$\frac{\partial^2 \hat{u}}{\partial \bar{z}^2} = -\frac{i\omega}{H_A k} \hat{u} = -\frac{s}{H_A k} \hat{u}, \quad (6.1)$$

où s est la variable de Laplace. Par souci de simplicité, la notation « $\wedge$ » pour les amplitudes complexes sera maintenant abandonnée puisque le reste de la dérivation ne traite que le régime permanent sinusoïdal. Avec les normalisations ($z = \bar{z}L'$, $u = \bar{u}u_{a0}$

(u_{a0} est l'amplitude de compression) et $s = \bar{s} \left(\frac{H_A k}{(L')^2} \right)$, l'amplitude complexe du déplacement normalisé du solide est trouvée en résolvant

$$\frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial \bar{z}^2} = -\bar{s}\bar{u} \quad (6.2)$$

avec les conditions aux frontières, $\bar{u}(1, \omega) = 0$ et $\bar{u}(\bar{z}, \omega) = \bar{u}_0 = 1$ pour $\bar{z} \leq 0$. Notez que la condition imposée en surface est aussi imposée dans le bain de façon à ce que la vitesse relative soit constante dans le bain, plutôt que nulle. Nous avons donc simulé le bain (à $\bar{z} < 0$) comme un solide virtuel sans propriété mécanique et portant une charge fixe nulle. Les solutions à ce problème sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 6.1. Solutions de [3.21] pour certaines variables mécaniques avec leur normalisation.

Variable	Normalisation	Solution
Déplacement	$u = \bar{u}u_{a0}$	$\bar{u} = \bar{u}_0 \frac{\sinh(\sqrt{s}(1-\bar{z}))}{\sinh(\sqrt{s})}$
Déformation	$\varepsilon = \bar{\varepsilon} \left(\frac{u_{a0}}{L'} \right)$	$\bar{\varepsilon} = -\frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}}$
Vitesse relative	$U = \bar{U} \left(\frac{H_A k u_{a0}}{(L')^2} \right)$	$\bar{U} = -s\bar{u}$
Pression	$P = \bar{P} \left(\frac{H_A u_{a0}}{L'} \right)$	$\bar{P} = \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}} - \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}} \Big _{\bar{z}=0}$
Contrainte totale	$\sigma = \bar{\sigma} \left(\frac{H_A u_{a0}}{L'} \right)$	$\bar{\sigma} = \bar{P} + \bar{\varepsilon} = \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}} - \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}} \Big _{\bar{z}=0} - \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}} = -\frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{z}} \Big _{\bar{z}=0}$
Rigidité dynamique	$G = \bar{G}H_A$	$\bar{G} = \frac{\bar{\sigma}}{\bar{u}_0}$

6.2.2 Modélisation électrique

Afin de pouvoir approximer macroscopiquement le champ électrique local à l'aide de notre modèle, il faut d'abord calculer la distribution de la densité de charges fixes dans le cartilage déformé. À l'aide des solutions précédentes, nous trouvons que la distribution de densité de charges fixes, normalisée par $\rho_{FCD}(\bar{z}) = \bar{\rho}_{FCD}(\bar{z})(Fc_0)$, est donnée par

$$\bar{\rho}_{FCD}(\bar{z}) = \frac{\bar{\rho}_{FCD-0}(\bar{z})}{(1-\varepsilon(\bar{z}))} = \frac{\bar{\rho}_{FCD-0}(\bar{z})}{(1-\bar{\varepsilon}(\bar{z})(u_{a0}/L'))}, \quad (6.3)$$

où $\bar{\rho}_{FCD_0}(\bar{z})$ est la densité de charges fixes normalisée dans le cartilage à l'équilibre sous précompression.

Il a été démontré au chapitre précédent que les conclusions du modèle peuvent être généralisées dans les cas où la vitesse d'écoulement et la densité de charges fixes sont variables à travers la membrane. En compression confinée, l'expression pour l'approximation du champ électrique local est donnée, avec la normalisation

$$-\nabla\Phi_{appr}(\bar{z}) = -\left(\frac{V_T H_A k u_{a0}}{D^{av} (L')^2}\right) \bar{\nabla}\bar{\Phi}_{appr}(\bar{z}), \text{ par :}$$

$$-\bar{\nabla}\bar{\Phi}_{appr}(\bar{z}) = \frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{z})}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2(\bar{z})}} \bar{U}(\bar{z}). \quad (6.4)$$

L'expression d'approximation pour la distribution de potentiel électrique

$$(\Phi_{appr}(\bar{z}) = \left(\frac{V_T H_A k u_{a0}}{D^{av} L'}\right) \bar{\Phi}_{appr}(\bar{z})) \text{ est obtenue en intégrant (6.4) avec un potentiel}$$

électrique nul loin dans le bain. Celle pour la densité de charges nettes induites

$$(\rho_{appr}(\bar{z}) = \left(\frac{\epsilon V_T H_A k u_{a0}}{D^{av} (L')^3}\right) \bar{\rho}_{appr}(\bar{z})) \text{ est obtenue en introduisant (6.4) dans l'équation de}$$

Poisson,

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_{appr}(\bar{z}) = -\frac{1}{2} \bar{\rho}_{appr}(\bar{z}). \quad (6.5)$$

6.2.3 Vérification de la simulation numérique

Afin de nous assurer de la justesse du code Matlab (voir annexe 3), nous comparons les résultats de simulation avec ceux présentés au chapitre 8 (section IV) des notes du cours « Phénomènes d'échanges en génie tissulaire et en biotechnologie » [6.1] et dans [3.43]. Pour ce faire, nous utilisons les mêmes paramètres pour décrire le cartilage et le bain salin, c'est-à-dire $c_0 = 150 \text{ mM}$, $\rho_{FCD_0}(z) = -170 \text{ mEq}$ (nulle dans le bain et constante dans le cartilage), $L' = 1 \text{ mm}$ ($L = 1 \text{ mm}$, $\lambda = 0$), $u_{a0} = 0,01 \% \cdot L'$, $H_A = 0,5 \text{ MPa}$, et $k = 1 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N}\cdot\text{s}$. Avec ces paramètres, nous trouvons les variables normalisées du problème à une fréquence de 0,01 Hz. La figure suivante présente l'amplitude et la phase du déplacement axial, de la déformation axiale, de la vitesse relative du fluide et de la pression en fonction de la profondeur au maximum d'une compression sinusoïdale à une fréquence de 0,01 Hz. La normalisation utilisée pour chaque variable est donnée numériquement dans l'ordonnée des graphiques. Ces valeurs numériques sont calculées à l'aide des constantes de normalisation résumées au tableau 6.1.

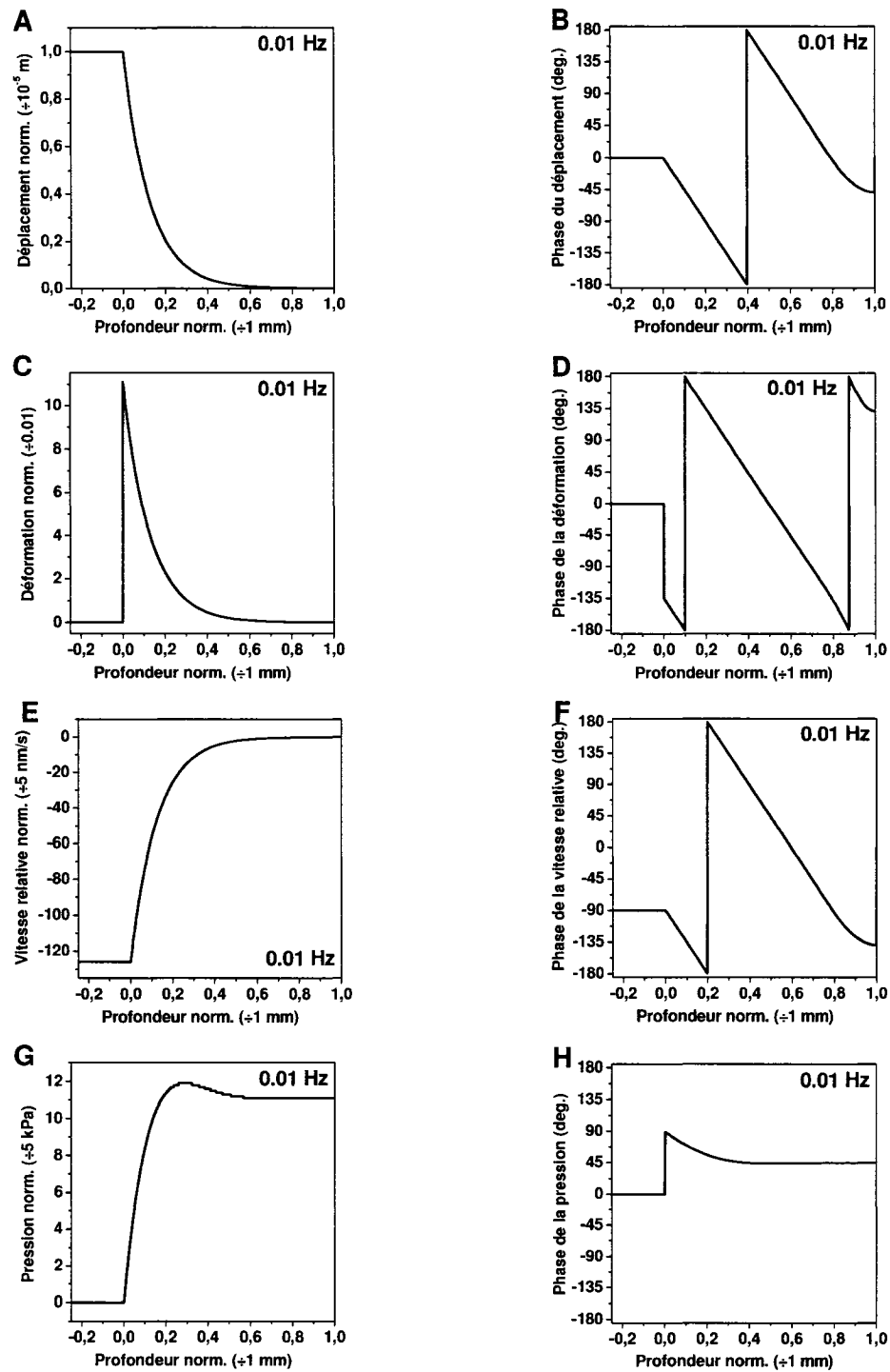


Figure 6.1. L'amplitude normalisée et la phase du déplacement axial (A et B), de la déformation axiale (C et D), de la vitesse relative du fluide (E et F) et de la pression (G et H) en fonction de la profondeur normalisée à 0,01 Hz.

Le modèle permet aussi de calculer la rigidité dynamique de cet échantillon qui est de 5,56 MPa à 0,01 Hz. Ces résultats sont identiques à ceux rapportés dans les notes de cours, et ce, indépendamment de la fréquence imposée. [6.1] Dans les figures suivantes, nous présentons les résultats de l'incorporation de notre modèle en compression confinée. La figure 6.2 présente l'amplitude et la phase de la densité de charges fixes normalisée (calculée à l'aide de (6.3)) alors que l'échantillon se trouve au maximum de la déformation. La compaction du cartilage a pour effet d'augmenter la densité de charges fixes près de l'interface avec le plateau poreux, alors qu'elle demeure à sa valeur d'équilibre (-170 mEq) près du plateau imperméable.

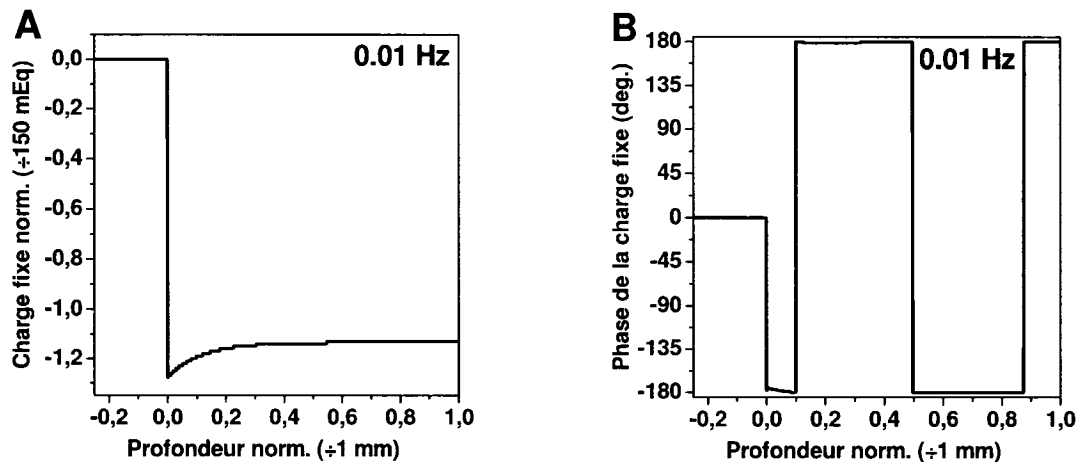


Figure 6.2. A) Amplitude et B) phase de la densité de charges fixes normalisée du cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.

La vitesse relative du fluide est maximale à la surface du plateau poreux et diminue jusqu'à atteindre zéro sur le plateau imperméable (figure 6.1E), alors que la compaction du cartilage près de la surface comprimée augmente la densité locale de charges fixes (figure 6.2A). Ces deux paramètres se combinent selon (6.4) afin de produire le champ électrique local décrit dans la figure 6.3. Le champ électrique est maximum à l'interface et est nul sur le plateau imperméable parce que la vitesse relative y est nulle.

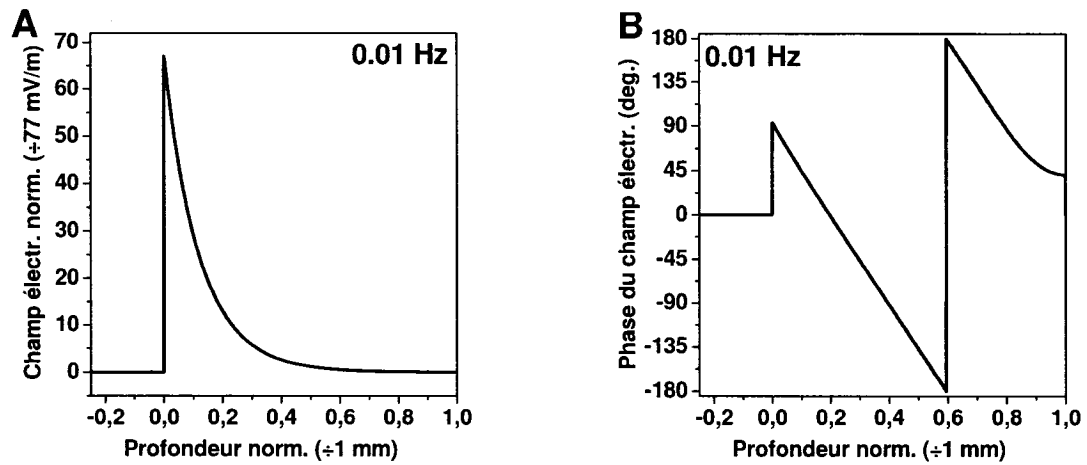


Figure 6.3. A) Amplitude et B) phase du champ électrique local normalisé dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.

Lorsque le plateau poreux force l'exsudation du fluide à travers la distribution de la densité de charges fixes, il se crée une distribution de charges électriques nettes négatives à l'intérieur de l'échantillon, contrebalancée à la surface du plateau poreux par une densité de charges électriques positives très élevée. La figure 6.4 présente cette distribution de la densité de charges nettes normalisée, telle que calculée à l'aide de (6.4) en combinaison avec l'équation de Poisson (6.5).

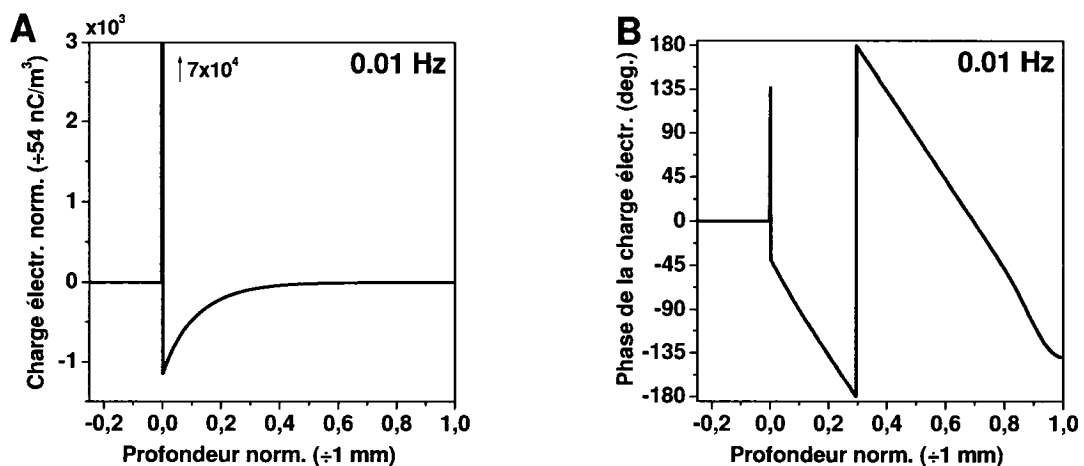


Figure 6.4. A) Amplitude et B) phase de la densité de charges électriques nettes normalisée dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.

L'intégration des charges électriques totales normalisées (positives et négatives) induites dans le système est pratiquement nulle (plus précisément $-2,5 \times 10^{-25}$), ce qui confirme la validité du modèle. En effet, le système global doit être électriquement neutre. Cette condition n'est pas directement imposée dans la simulation, mais résulte plutôt de la relation entre la vitesse relative et la déformation en tout point du système. L'équation de Poisson nous permet aussi de calculer la distribution de potentiel électrique correspondante (voir figure 6.5). Le potentiel électrique est nul à la surface du plateau poreux et est réduit à mesure qu'il s'approche du plateau imperméable. Dans cette simulation, la différence de potentiel maximale pouvant être mesurée à travers l'échantillon est de $-0,63$ mV.

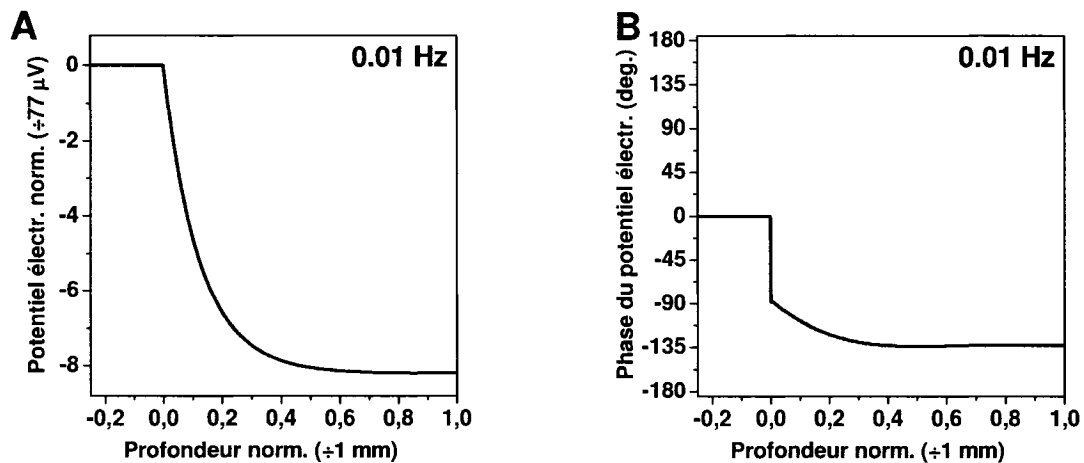


Figure 6.5. A) Amplitude et B) phase du potentiel électrique normalisé dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.

Il est intéressant de constater que, contrairement à ce qui est généralement proposé dans la littérature, le profil de potentiel ne suit pas exactement le profil de pression (comparez les figures 6.1G et 6.5A). Dans le modèle phénoménologique, lorsque la densité de courant est nulle, les gradients de ces deux variables sont reliés simplement à l'aide du coefficient de couplage électromécanique (k_e) par $\bar{\nabla}\Phi = k_e \bar{\nabla}P$. Même si le lien entre le k_e et la microstructure du cartilage a été établi depuis longtemps

[3.65], les auteurs font souvent l'hypothèse d'un k_e constant à travers l'échantillon pour calculer la distribution de potentiel électrique. De là provient la notion bien implantée que le profil de potentiel est proportionnel au profil de pression. En utilisant notre expression d'approximation pour le potentiel électrique en combinaison avec la loi de d'Arcy ($\bar{U} = -k\bar{\nabla}P$) il est possible d'obtenir une expression pour le k_e qui le relie simplement aux propriétés de l'échantillon, c'est-à-dire :

$$k_e(\bar{z}) = \frac{\bar{\nabla}\Phi_{appr}(\bar{z})}{\bar{\nabla}P(\bar{z})} = \frac{V_T k}{D^{av}} \frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{z})}{\sqrt{4 + \bar{\rho}_{FCD}^2(\bar{z})}} \quad (6.6)$$

La figure 6.6 présente le coefficient électromécanique (k_e) en fonction de la profondeur durant la compression. À titre de référence, en intégrant le k_e à travers l'échantillon, nous trouvons un k_e moyen de -7,67 mV/MPa. Cette valeur du coefficient électromécanique se trouve dans la plage des valeurs généralement rapportées dans la littérature. [2.16, 3.65, 6.2] Le k_e est plus négatif près du plateau poreux où le cartilage est comprimé. La variation importante du k_e à travers l'échantillon est attribuable au fait que la densité de charges fixes du cartilage est très proche de la concentration du bain, ce qui porte le système dans la région intermédiaire de l'équation de Poisson-Boltzmann. Dans cette région, une faible variation de la densité de charges fixes a une influence importante sur le couplage électromécanique du cartilage. Dans le cas où la concentration saline du bain aurait été beaucoup plus faible, la variation spatiale du k_e aurait été limitée.

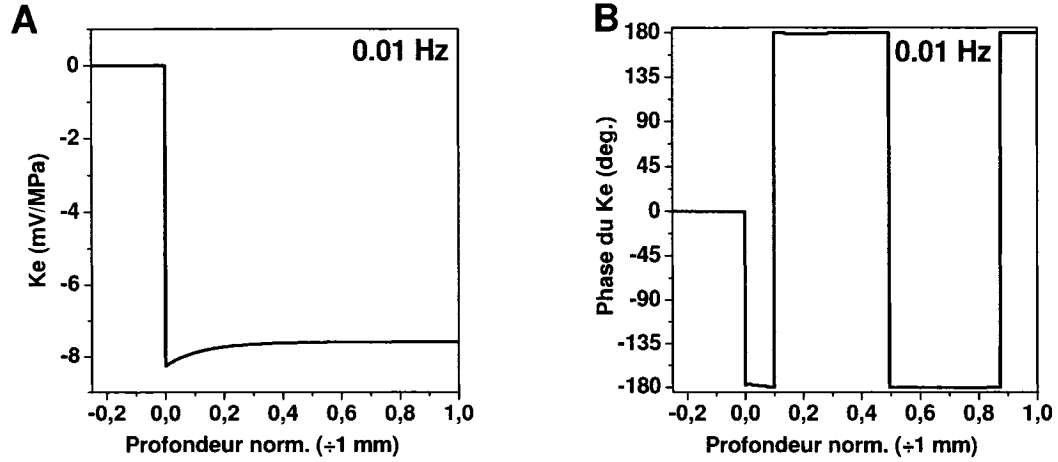


Figure 6.6. A) Amplitude et B) phase du coefficient électromécanique (k_e) dans le cartilage en fonction de la profondeur à 0,01 Hz.

Les résultats présentés dans cette section ont tous été générés à une fréquence de 0,01 Hz. Des simulations ont aussi été réalisées avec succès à des fréquences de 0,1, 0,001 et 0,0001 Hz. Maintenant que nous nous sommes assurés de la justesse de notre simulation numérique incorporant les expressions d'approximation, nous confronterons le modèle à des résultats expérimentaux de la littérature. En rapport avec la discussion du chapitre V sur l'applicabilité des expressions d'approximation, il faut rappeler que ces dernières étaient valides sous deux conditions, lorsque $\tau_{ex} \ll \tau_d$ ou $\bar{\rho}_{FCD} \ll 1$. Dans le cas présent $\bar{\rho}_{FCD} = 1,13$, donc pour que les approximations soient valides, nous devons avoir $\tau_{ex} \ll \tau_d$. Dans ce problème, la dimension caractéristique de diffusion du système (h) est l'épaisseur de l'échantillon (1 mm) et $\tau_d \sim h^2/2D^{av}$ est de l'ordre de 300 secondes. À une fréquence de 0,01 Hz, $\tau_{ex} = 100$ secondes ce qui est inférieur à τ_d . Dans ce cas, nous pouvons considérer la condition d'applicabilité comme étant respectée.

6.2.4 Confrontation du modèle avec la littérature

Nous allons maintenant comparer les prédictions de notre modèle aux mesures expérimentales présentées dans [2.15, 2.16]. Nous nous concentrerons sur l'amplitude de la rigidité dynamique et sur celle du potentiel électrique en fonction de la fréquence de compression et de la concentration de sel dans le bain. Les échantillons bovins qui ont été testés ont une épaisseur moyenne $L = 0,75$ mm et un module agrégat moyen $H_A = 0,99 \pm 0,5$ MPa (mesures indépendantes). Afin de pouvoir utiliser notre modèle pour la prédiction des variables électriques, nous devons connaître $\rho_{FCD_0}(\bar{z})$. Les distributions de la densité de charges fixes ne sont pas indiquées pour chaque échantillon, mais les auteurs mentionnent que ceux-ci devraient avoir une densité moyenne de charges fixes dans la plage -120 à -150 mEq (mesures indépendantes à l'aide de traceurs radioactifs en combinaison avec l'équilibre de Donnan [2.13]). Pour les tests en fréquence, les échantillons sont équilibrés dans un bain de NaCl à 1 mM. Il est important de noter que la très faible concentration saline du bain porte le système loin dans le régime non linéaire de l'équation de Poisson-Boltzmann ($-120 \leq |\bar{\rho}_{FCD_0}| \leq -150$). En comparaison, à la section précédente, $\bar{\rho}_{FCD_0}$ était égal à 1,13 ce qui plaçait le système dans le régime intermédiaire. Les échantillons sont testés en compression confinée avec une compression sinusoïdale de 1 % superposée sur une précompression de 15 %.

Les mesures expérimentales de l'amplitude et de la phase de la rigidité dynamique sont reproduites aux figures 6.7A et 6.7B. Afin d'appliquer à ces mesures le modèle mécanique présenté à la section précédente, les auteurs disposent (en principe) d'un seul paramètre libre soit la perméabilité hydraulique (k). Pour illustrer le propos, nous avons reproduit les résultats de ce modèle avec $k = 3 \times 10^{-15}$ m⁴/N·s (justification de cette valeur plus loin) et nous présentons les résultats aux figures 6.7C et 6.7D. Nous observons que la solution analytique classique de ce problème montre une augmentation de la rigidité avec le carré de la fréquence imposée et une transition dans la phase à la

fréquence caractéristique du système, soit à $H_A k / (L')^2 = 7,3 \times 10^{-3} \text{ Hz}$. Afin d'obtenir une meilleure prédiction des mesures expérimentales à haute fréquence, les auteurs tiennent aussi compte du couplage en série de l'échantillon de cartilage avec le plateau poreux de polypropylène. En effet, l'ajout des propriétés mécaniques du plateau poreux en série a pour effet de diviser le déplacement imposé en deux composantes : une à travers le plateau et une autre à travers le cartilage. À haute fréquence, la portion du déplacement qui se retrouve dans le plateau augmente et la portion du cartilage diminue. Ceci s'explique par le fait qu'à haute fréquence, le cartilage se rigidifie (exemple : voir la section 3.5), ce qui n'est pas le cas du plateau qui présente un comportement élastique. À basse fréquence, la correction n'a pas beaucoup d'effet sur la rigidité. La phase de la rigidité dynamique est aussi réduite à haute fréquence par l'ajout du plateau. Pour comparer nos résultats théoriques avec les leurs, nous allons donc faire comme dans [2.16] et ajouter une rigidité en série à l'aide de l'équation 30 de [2.16]. Cette rigidité en série constitue un second paramètre libre qui s'ajoute à la perméabilité afin d'ajuster le modèle mécanique avec les résultats expérimentaux. Il a toutefois été montré dans [3.34] que ce paramètre permet surtout de tenir en compte de l'intrusion du cartilage dans les interstices du plateau poreux. À l'aide d'un algorithme d'ajustement de courbe par moindres carrés non linéaire, les auteurs obtiennent un bon accord de leur modèle composite avec une perméabilité de $3 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$ et une rigidité en série de 8,3 MPa (voir figures 6.7A et 6.7B). Évidemment, puisque les mêmes équations ont été utilisées, après correction pour la présence du plateau, les résultats provenant de notre simulation (figures 6.7A et 6.7B, modèle corrigé pour plateau) sont identiques à ceux présentés dans l'article (figure 5 de [2.16]).

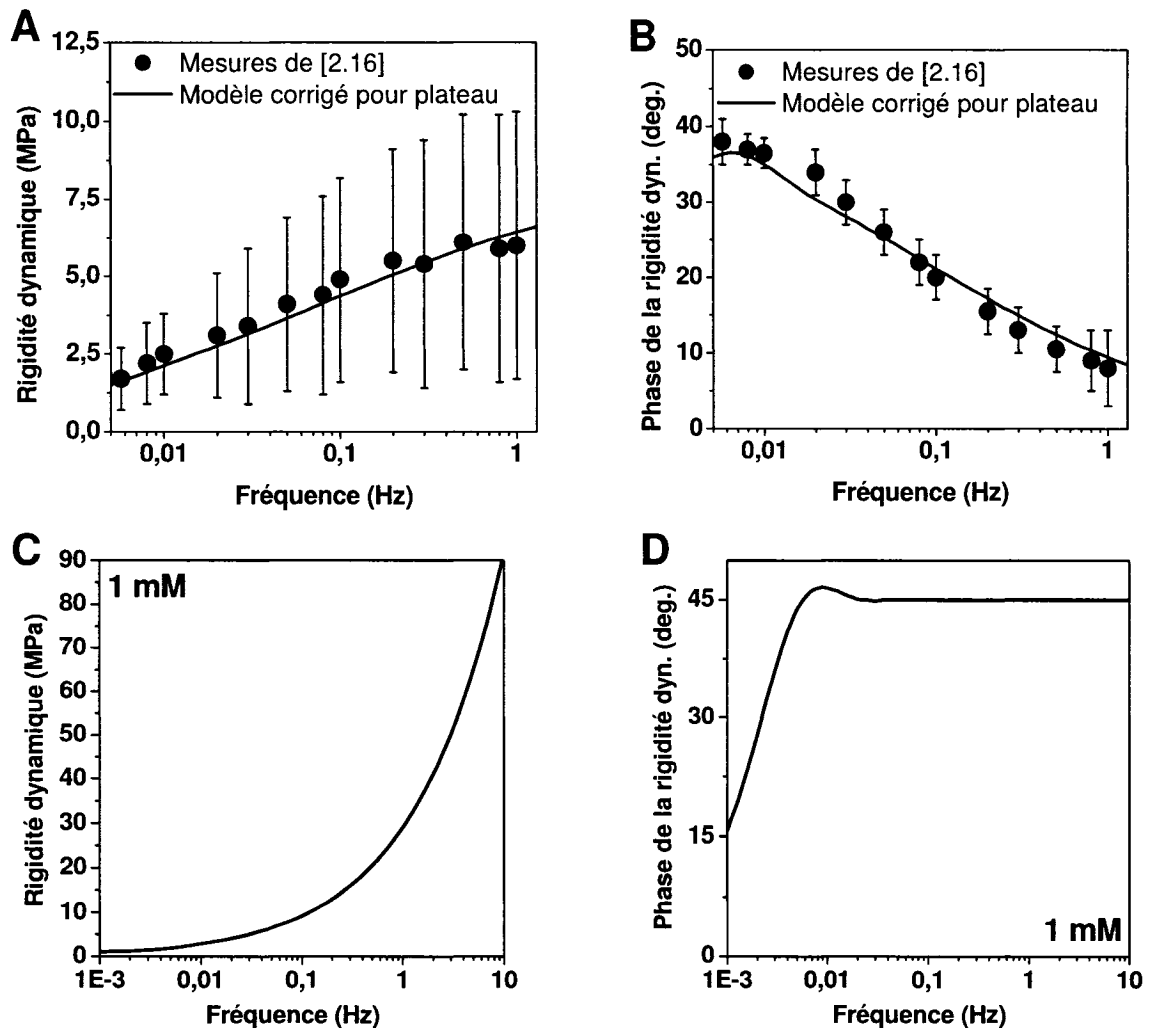


Figure 6.7. Mesures expérimentales de A) l'amplitude et B) la phase de la rigidité dynamique transcrites de la figure 5 de [2.16], superposées sur les résultats de notre simulation avec $k = 3 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$ et une rigidité en série de 8,3 MPa (résultats de la figure 5 de [2.16]). C) L'amplitude et D) la phase de la rigidité dynamique de l'échantillon de cartilage en fonction de la fréquence à 1 mM sans correction pour la déformation du plateau.

En plus de la rigidité dynamique, les auteurs présentent des mesures expérimentales fréquentielles pour la valeur absolue et la phase de la différence de potentiel induite à travers l'échantillon (figure 6.8). Les auteurs modélisent les résultats

en ajustant un k_e constant sur les points expérimentaux à l'aide de l'équation

$$\Delta\Phi = - \int_0^{L'} k_e \frac{\partial P}{\partial \bar{z}} d\bar{z} \text{ et obtiennent un } k_e \text{ moyen de } -21,8 \text{ mV/MPa}.$$

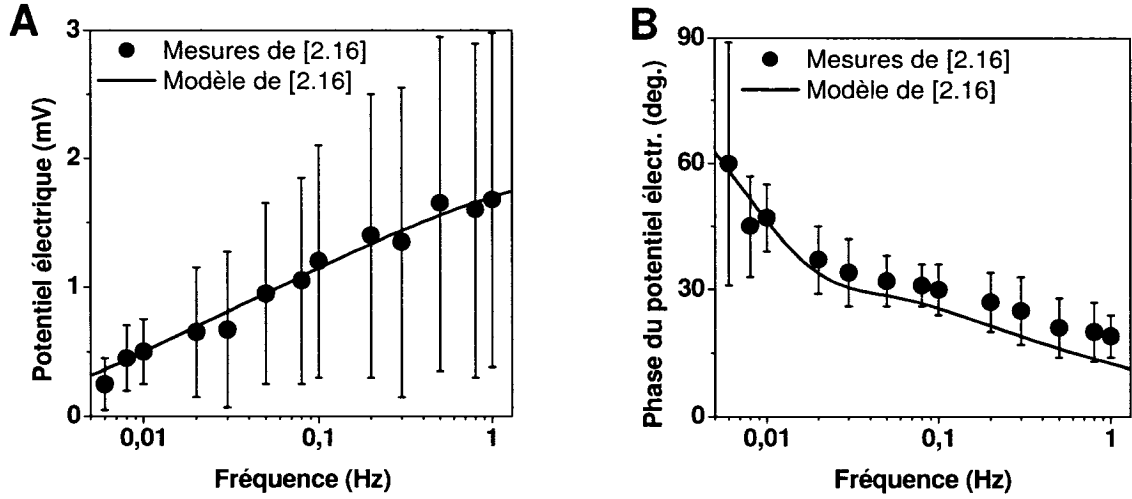


Figure 6.8. Mesures expérimentales de A) l'amplitude et B) la phase de la différence de potentiel électrique transcrites de la figure 6 de [2.16] et superposées sur le modèle à k_e constant.

La figure 6.9 montre les mesures expérimentales de la valeur absolue de la différence de potentiel électrique en fonction de la concentration saline pour un échantillon de cartilage bovin adulte de 1,5 à 2 ans et extrait de la région fémoropatellaire (figure 8 de [2.15]). Le spécimen a d'abord été équilibré dans une solution de 0,1 mM NaCl à pH neutre avec 50 μ g/l de PMSF et testé à 0,1 Hz avec une déformation initiale de 15 % et une déformation dynamique de 1 %. Le spécimen a ensuite été équilibré *in situ*, toujours sous contrainte initiale, à des concentrations croissantes de NaCl (avec PMSF) pour être retesté. Les données correspondent à la différence de potentiel électrique mesurée à l'équilibre chimique après chaque ajout de sel.

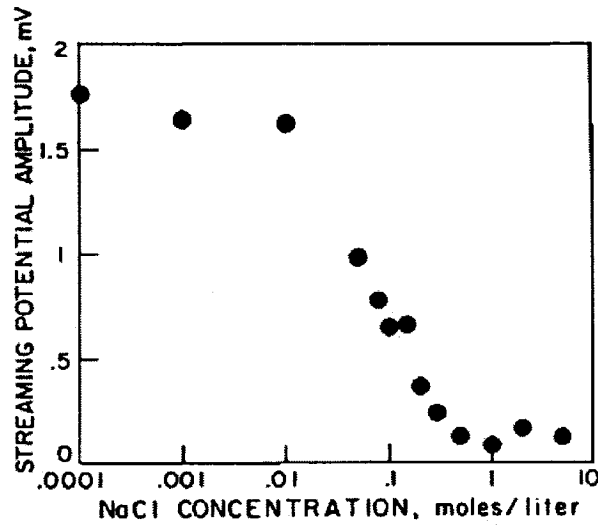


Figure 6.9. Mesures de la valeur absolue de l'amplitude de la différence de potentiel électrique en fonction de la concentration de NaCl dans le bain à 0,1 Hz (figure 8 de [2.15]).

L'utilisation d'un k_e constant ne permet pas la description des résultats expérimentaux sur toute la plage des concentrations étudiées. Dans ce qui suit, nous constaterons que la modélisation des variables électriques développée dans cette thèse permet la description de telles mesures expérimentales. Pour ce faire, à l'aide de notre simulation, nous intégrerons l'équation (6.4) à travers l'échantillon. En utilisant la valeur moyenne mesurée pour le module agrégat $H_A = 0,99$ MPa, notre expression pour la différence de potentiel électrique ne comporte plus que deux paramètres libres : k et $\bar{\rho}_{FCD_0}$ (dans l'hypothèse d'une densité de charges fixes initiale constante à travers l'échantillon et l'utilisation du coefficient de diffusion moyen pour les ions Na^+ et Cl^-). Nous utiliserons les mesures expérimentales de la figure 6.9 afin d'ajuster la valeur de ces deux paramètres. Il faut noter que ces mesures ne proviennent que d'un seul échantillon et que le module agrégat moyen utilisé dans le modèle ne représente peut-être pas exactement ce dernier.

Nous avons indiqué plus tôt que, lorsque la concentration du bain est très faible, le couplage électromécanique dans le cartilage se trouve complètement saturé. À faible concentration, l'amplitude de la différence de potentiel électrique ne dépend pas de ρ_{FCD_0} , mais seulement de k . En tenant compte de la correction introduite pour la présence du plateau poreux sur les variables mécaniques, nous trouvons qu'une perméabilité de $k = 1 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$ permet de reproduire la différence de potentiel mesurée à 1 mM. En faisant l'hypothèse d'une perméabilité et d'un module agrégat constants en fonction de la concentration du bain, nous trouvons ensuite le meilleur ajustement pour la densité de charges fixes, soit $\rho_{FCD_0} = -85 \text{ mEq}$. Notre modèle prédit très bien les points d'inflexion de la courbe du potentiel en fonction de la concentration. Le premier point d'inflexion, observé à 10 mM, correspond à la concentration inférieure à laquelle les effets électromécaniques sont complètement saturés. Le deuxième point d'inflexion, observé à 1 M, correspond à la concentration au-dessus de laquelle les effets électromécaniques deviennent négligeables. Il est à noter que lorsque la concentration du bain atteint 85 mM ($\bar{\rho}_{FCD} = -1$), la différence de potentiel électrique induite est égale à la moitié de celle induite à saturation. Avec seulement ces deux paramètres, notre modèle permet la description des mesures sur toute la plage de concentration étudiée (figure 6.10). Dans la même figure, nous présentons aussi les courbes obtenues pour une valeur beaucoup plus faible de ρ_{FCD_0} (-50 mEq) et pour des valeurs dans la plage estimées pour la densité moyenne de charges fixes, c'est-à-dire de -120 à -150 mEq. Nous constatons que — du moins pour cet échantillon — cette plage surestime quelque peu la charge fixe de l'échantillon. Quant à la valeur obtenue pour la perméabilité, $k = 1 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$, elle se trouve dans la plage des valeurs rapportées pour cette variable. [3.34, 3.65, 6.3] Il faut noter que notre modèle ne tient pas compte du fait que la perméabilité varie avec la déformation. [3.65] Il serait relativement simple de modifier notre modèle afin d'en tenir compte, mais ceci dépasserait le cadre de cette validation.

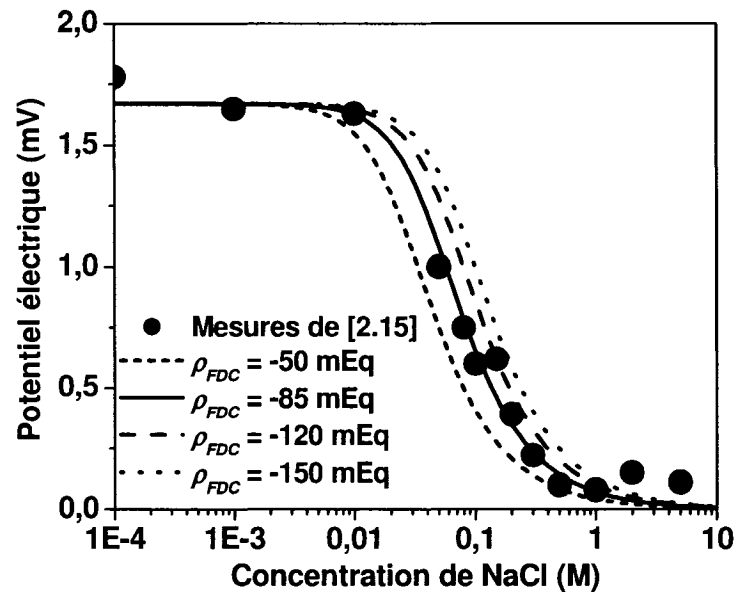


Figure 6.10. Ajustement de notre modèle électrique avec les mesures de [2.15] rapportées dans la figure 6.9.

Avec les paramètres obtenus pour l'échantillon de la figure 6.10, nous pouvons calculer le comportement fréquentiel de la valeur absolue de sa différence de potentiel électrique. Les résultats de cette simulation sont présentés à la figure 6.11, superposés sur les mesures expérimentales moyennes (les mêmes qu'à la figure 6.8). Nous pouvons voir que même avec ces valeurs de k et $\bar{\rho}_{FCD_0}$ quelque peu hors des valeurs moyennes, le comportement fréquentiel de la différence de potentiel électrique pour cet échantillon est toujours à l'intérieur des plages des valeurs mesurées. Ceci indique que notre modèle permet la description complète du comportement de la différence de potentiel en fonction de la concentration saline du bain et de la fréquence.

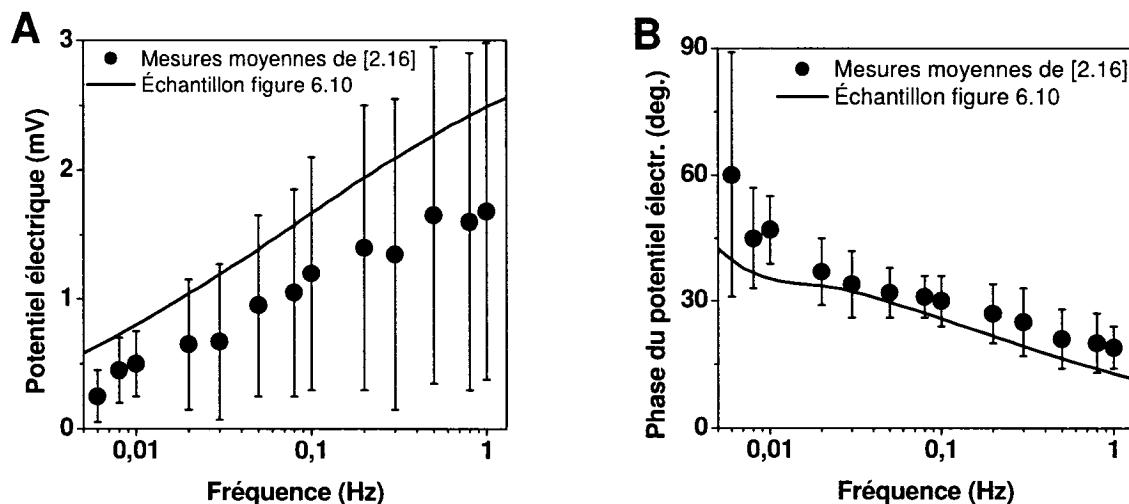


Figure 6.11. Mesures expérimentales de A) l'amplitude et B) la phase de la différence de potentiel électrique transcrites de la figure 6 de [2.16] sur lesquelles est superposé le comportement fréquentiel de l'échantillon de la figure 6.10 calculé avec notre modèle pour $\rho_{FCD_0} = -85 \text{ mEq}$ et $k = 1 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$.

Le groupe de recherche responsable des articles [2.15, 2.16] a développé, peu de temps après la publication de ceux-ci, un modèle microscopique des interactions électrocinétiques permettant de relier les paramètres phénoménologiques (en autres le k_e) à la microstructure du cartilage articulaire. [3.65] L'expression qui y est développée pour le k_e est confrontée aux valeurs expérimentales de k_e calculées sur la base des mesures mécaniques et électriques présentées dans [2.15] et retranscrites dans cette section. La figure 6.12 reproduit la figure 9 de [3.65], où le modèle microscopique du k_e (ligne mi-continue mi-pointillée) est superposé aux mesures expérimentales du k_e (en fait, calculées à partir des mesures de la variation de pression à 0,1 Hz pour cet échantillon, voir la figure 6.9). Bien que l'accord avec les résultats pour les concentrations salines supérieures à 100 mM soit relativement bon, le modèle sous-estime les résultats pour les faibles concentrations. Les auteurs attribuent cet écart à l'approximation faite à partir de l'hypothèse de petites longueurs de Debye, moins

appropriée à faible concentration saline. Il est toutefois à noter que ce modèle microscopique n'utilise aucun paramètre d'ajustement.

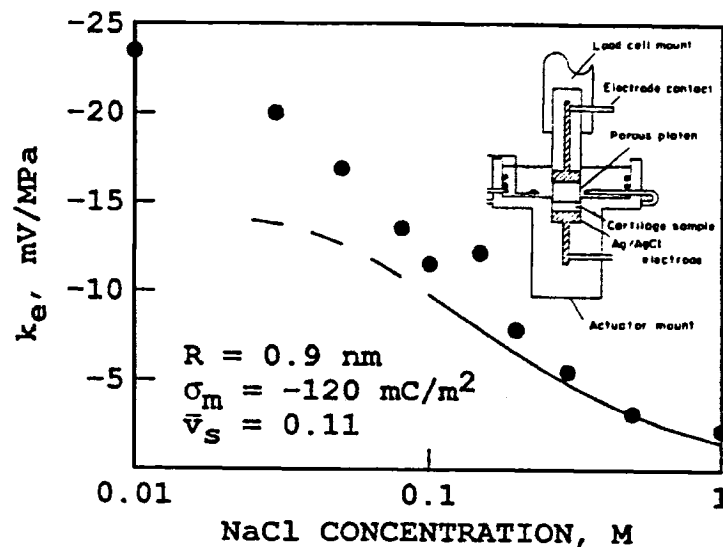


Figure 6.12. Reproduction de la figure 9 de [3.65]. Modèle microscopique du k_e (ligne continue et pointillée) superposé aux mesures expérimentales en fonction de la concentration de NaCl du bain.

En résumé, en intégrant l'approximation macroscopique locale pour le champ électrique à travers l'échantillon, nous avons montré que ce modèle permet la description de mesures de la différence de potentiel électrique induite à travers un échantillon de cartilage à différentes fréquences et sur une large plage de concentrations de sel. Cette nouvelle approche nécessite la connaissance de certains paramètres mécaniques à travers l'échantillon, soient la vitesse (ou la pression) et la distribution de la densité de charges fixes, qui dans le cas présent peuvent être calculées analytiquement. Le but de cette validation du modèle n'était pas de reproduire fidèlement des résultats expérimentaux (qui sont souvent entachés d'une erreur expérimentale importante), mais plutôt d'évaluer si les variations des prédictions du modèle en fonction des différents paramètres vont dans le bon sens. Même si les résultats expérimentaux semblent être bien prédits par notre modèle, il ne faut pas

oublier que cette validation, en géométrie de compression confinée, est faite sous plusieurs hypothèses limitantes. On peut rappeler ici certaines de ces hypothèses : les coefficients de diffusion égaux, l'hypothèse d'un plateau poreux parfaitement perméable, la correction mécanique pour le plateau, la densité constante de charges fixes à travers l'échantillon, etc. La compression confinée constitue une géométrie de test unidimensionnelle et les conséquences de certaines hypothèses posées dans le développement de ce modèle (exemple : l'absence de densité de courant locale) ne peuvent ressortir que dans des géométries plus complexes, comme la compression non confinée ou l'indentation.

6.3 Application du modèle à l'indentation sphérique

Parce que c'est la configuration expérimentale utilisée par l'Arthro-BST™, il convient de vérifier si notre approximation macroscopique des variables électriques permet la description des distributions de potentiel en indentation sphérique. Notez que nous ne présentons que des résultats préliminaires, la modélisation dans cette géométrie n'étant pas encore parfaitement complétée. Cette analyse sommaire du problème devrait toutefois permettre la reproduction des caractéristiques des distributions de potentiel électrique mesurées à l'aide de la sonde arthroscopique. En particulier, elle devrait rendre possible l'identification du phénomène à la source des potentiels électriques positifs mesurés dans le bain. Les résultats complets de cette validation seront présentés sous forme d'articles, ainsi que dans [1.50], après le dépôt de cette thèse.

6.3.1 Modélisation mécanique

Comme dans le cas de la compression confinée, nous modélisons le problème en découplant initialement les équations mécaniques et électriques. Une simulation

numérique (Matlab) de l'indentation sphérique axisymétrique est en cours de développement. [1.50] La description mécanique du cartilage articulaire est faite à l'aide du modèle poroélastique tenant compte de l'effet des fibrilles de collagène. [2.28] Les résultats présentés dans cette section sont basés sur une seule simulation mécanique. Cette simulation utilise un module de fibrilles isotropique dépendant de la déformation volumique $E_f = 2 + 1800\varepsilon$ MPa [3.58], un module de la matrice $E_m = 0,26$ MPa [3.58], une perméabilité constante $k = 3 \times 10^{-15}$ m⁴/N·s [2.16] et un coefficient de Poisson $\nu_m = 0,36$ [3.43]. L'indentateur semi-sphérique possède un rayon de courbure de 3,175 mm, identique à celui de la seconde version de l'embout de l'Arthro-BST™. L'échantillon de cartilage articulaire modélisé a une épaisseur de 1 mm. Cette simulation permet le calcul de la pression, de la vitesse relative du fluide et de la déformation à l'intérieur du cartilage articulaire à une amplitude de compression de 200 µm lors d'une indentation à une vitesse constante de 200 µm/s.

La figure 6.13 présente la géométrie axisymétrique du problème. Les conditions aux frontières mécaniques sont appliquées uniquement au cartilage (figure 6.13B). Dans la région du cartilage en contact avec l'indentateur, le déplacement axial de la surface correspond à celui de l'indentateur ($u_z = K$) et son déplacement radial est soumis à une condition de non glissement ($u_r = 0$) [6.4]. Le gradient de pression normal à la surface est nul parce que l'indentateur est imperméable ($\partial P / \partial n = 0$). Sur l'axe de symétrie, le déplacement radial, la contrainte de cisaillement (σ_{rz}) et le gradient radial de pression sont nuls. L'os sous-chondral est supposé incompressible ($u_z = 0$) et imperméable ($\partial P / \partial n = 0$). De plus, nous supposons le cartilage parfaitement attaché à l'os ($u_r = 0$). À l'interface avec le bain, la pression, les contraintes radiale (σ_{rr}) et de cisaillement (σ_{rz}) doivent être nulles. Très loin radialement dans le cartilage, la pression et les contraintes doivent aussi s'annuler.

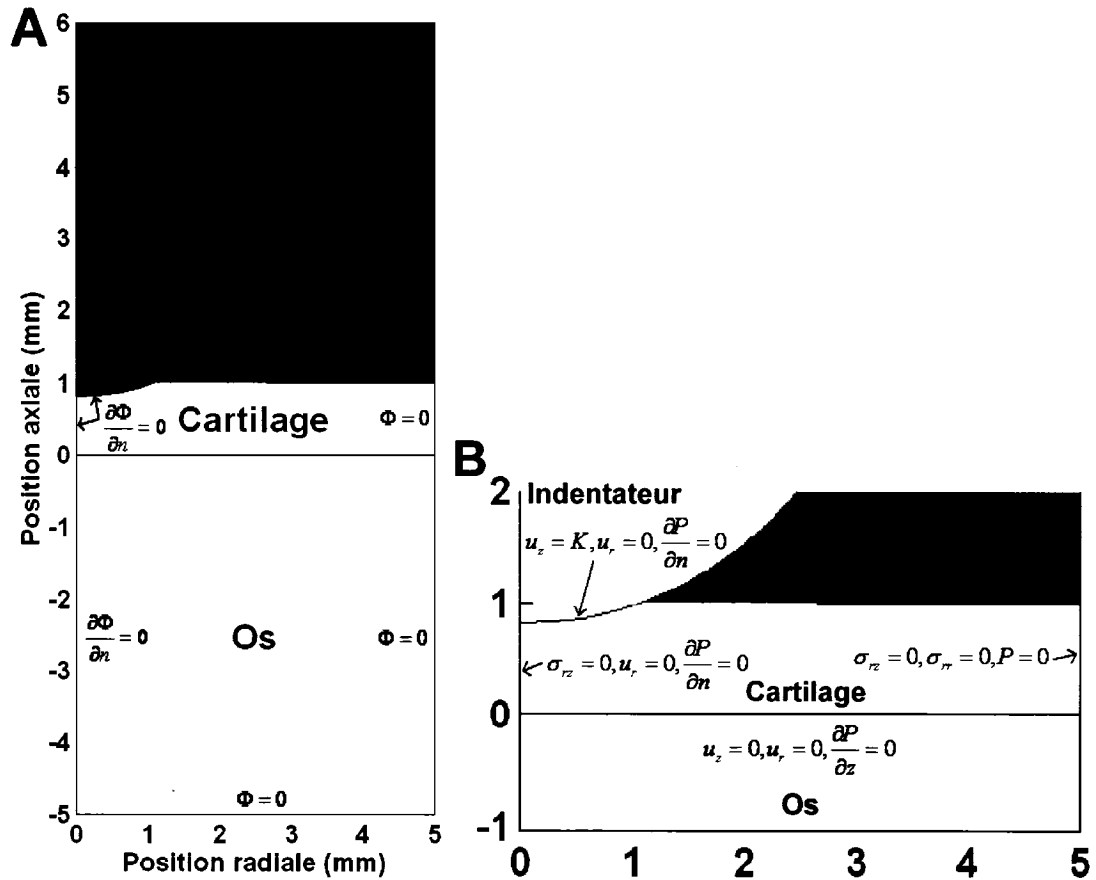


Figure 6.13. Géométrie axisymétrique de la simulation numérique de l'indentation sphérique du cartilage (montrée à une amplitude de compression de 200 μm). A) Géométrie complète avec les conditions aux frontières électriques. B) Agrandissement de la région du cartilage avec les conditions aux frontières mécaniques.

La distribution de pression dans le cartilage et la distribution de vitesse relative dans la région à proximité du point triple sont présentées respectivement aux figures 6.14 et 6.15. Les distributions de pression et de vitesse obtenues sont similaires à celles rapportées dans la littérature et calculées par éléments finis. [6.5] La pression est maximale directement sous le point de contact de l'indentateur et demeure à peu près constante axialement jusqu'à l'os. Elle est réduite selon le rayon de l'indentateur et s'annule dans le bain, de même que loin dans l'échantillon. La pression n'est pas

calculée dans l'os. La vitesse relative du fluide devient importante seulement dans la région du point triple où elle s'aligne perpendiculairement à l'interface. En proportion, la vitesse relative sous le point de contact est négligeable.

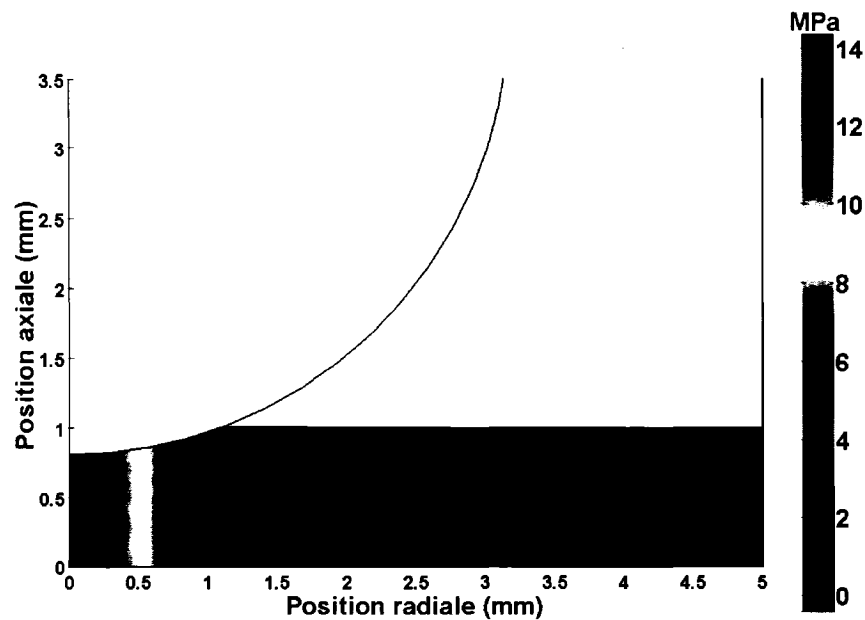


Figure 6.14. Distribution de pression dans le cartilage.

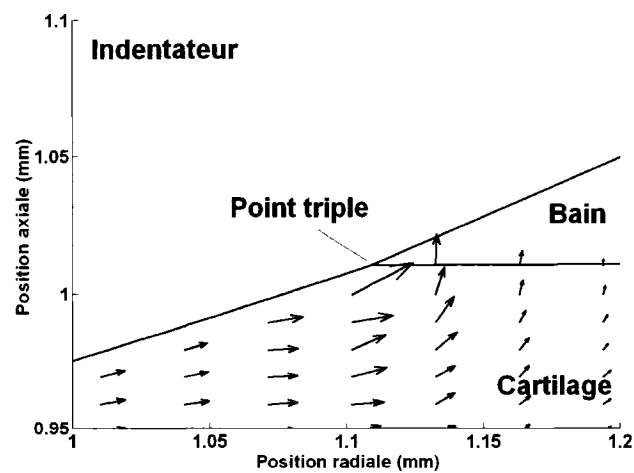


Figure 6.15. Distribution de vitesse relative près du point triple. Les flèches indiquent l'amplitude et la direction de la vitesse.

6.3.2 Modélisation électrique

La modélisation électrique du problème est faite de façon similaire à celle présentée à la section 6.2.2. La distribution de densité de charges fixes normalisées par $\rho_{FCD} = \bar{\rho}_{FCD}(F_{C_0})$ est donnée par,

$$\bar{\rho}_{FCD}(\bar{r}) = \frac{\bar{\rho}_{FCD_0}(\bar{r})}{(1 - \varepsilon(\bar{r}))}, \quad (6.7)$$

où $\bar{\rho}_{FCD_0}(\bar{r})$ est la densité de charge fixe normalisée à l'équilibre dans le cartilage et $\varepsilon(\bar{r})$ est la déformation volumique locale. La figure 6.16 montre la distribution de la densité de charge fixe normalisée dans l'échantillon déformé pour une densité de charge fixe à l'équilibre $\rho_{FCD_0} = -150$ mEq et une concentration saline du bain $c_0 = 150$ mM, c'est-à-dire $\bar{\rho}_{FCD_0} = -1$. Il est intéressant de constater que la densité de charges fixes normalisée augmente (en valeur absolue) d'environ 30 % dans la région sous le point de contact. Elle est aussi plus élevée qu'à l'équilibre partout sous l'indentateur jusqu'à une distance d'environ 75 μm de la surface de ce dernier. Elle retourne vers sa valeur d'équilibre avec la distance radiale au point de contact. Notons que celle-ci est réduite d'environ 5 % par rapport à sa valeur à l'équilibre (en valeur absolue) à une distance radiale d'environ 1 mm. Dans cette région, le fluide interstitiel (ne pouvant s'échapper par la surface) étire la matrice extracellulaire. Ceci crée un gonflement du cartilage autour du site d'indentation (observable dans les figures). Puisque la matrice extracellulaire se déforme, la pression dans cette région reste faible. Dans la région du point triple (figure 6.16B), nous notons qu'elle varie de 30 % le long de la surface de l'indentateur sur une distance de 25 μm .

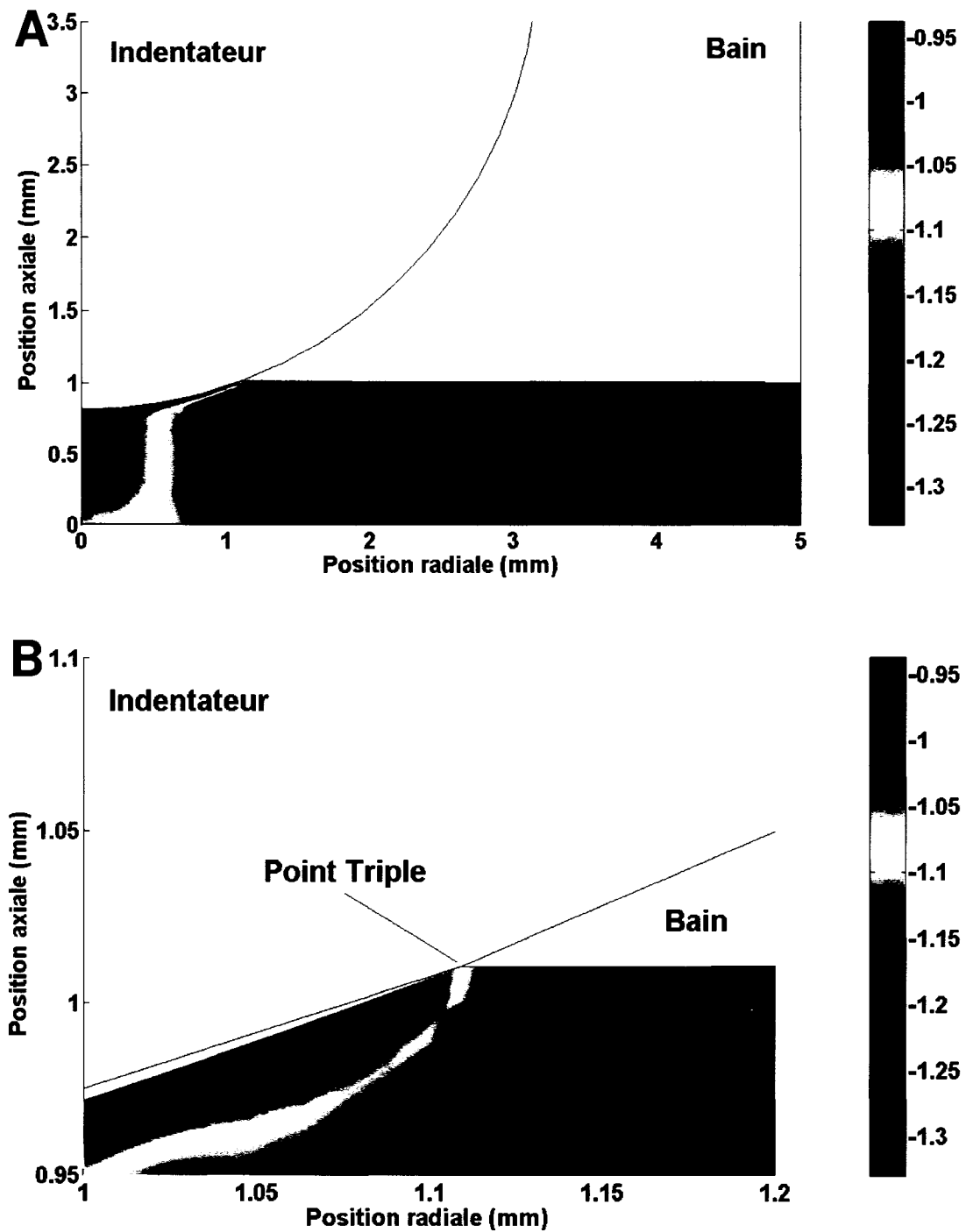


Figure 6.16. A) Distribution de la densité de charges fixes normalisée dans l'échantillon déformé et B) un agrandissement près du point triple.

Avec la normalisation pour la densité de charges fixes, l'approximation macroscopique du champ électrique local en tout point, donnée par (5.8), devient :

$$-\bar{\nabla}\Phi_{appr}(\bar{r}) = \frac{V_T}{D} \frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{r})}{\sqrt{\bar{\rho}_{FCD}^2(\bar{r}) + 4}} \bar{U}(\bar{r}) \quad (6.8)$$

où V_T est le voltage thermique (RT/F) et D le coefficient de diffusion ionique moyen. La répartition des charges électriques nettes dans le cartilage est dérivée de (6.8) à l'aide de l'équation de Poisson (5.9),

$$\rho_{appr}(\bar{r}) = \varepsilon_r \varepsilon_0 \bar{\nabla} \cdot (-\bar{\nabla}\Phi_{appr}(\bar{r})) = \frac{\varepsilon_r \varepsilon_0 V_T}{D} \bar{\nabla} \cdot \left(\frac{\bar{\rho}_{FCD}(\bar{r})}{\sqrt{\bar{\rho}_{FCD}^2(\bar{r}) + 4}} \bar{U}(\bar{r}) \right), \quad (6.9)$$

où ε_r et ε_0 sont respectivement la permittivité relative (considéré égale à celle de l'eau partout dans le système, c'est-à-dire 80) et la permittivité du vide. À l'aide des résultats provenant de la simulation mécanique, la répartition de la densité de charge électrique nette est calculée. Cette charge électrique nette est négligeable partout dans le système sauf à proximité du point triple (figure 6.17). Les charges électriques sont négatives à l'intérieur du cartilage et une importante charge positive est générée sur l'interface entre le cartilage et le bain. Notez que l'échelle pour les charges positives est plus étendue que celle pour les charges négatives. L'amplitude de ces charges diminue rapidement en s'éloignant de la zone de point triple. La résolution spatiale de cette distribution est limitée par le maillage utilisé (un maillage trop fin augmente le temps de calcul). Même si la densité de charges fixes varie au cœur du cartilage sous le point de contact et que la vitesse est non nulle, la densité de charge négative créée est négligeable devant la charge créée au point triple. Ceci est associé au fait que la divergence la vitesse dans le cartilage est négligeable par rapport à celle au point triple. Au point triple, non seulement le gradient de la vitesse varie beaucoup, mais en plus la vitesse change de direction (figure

6.15). Ceci, combiné au fait que le gradient de charges fixes dans cette région est très élevé (figure 6.16B) dans la direction de la vitesse, induit une importante charge électrique nette.

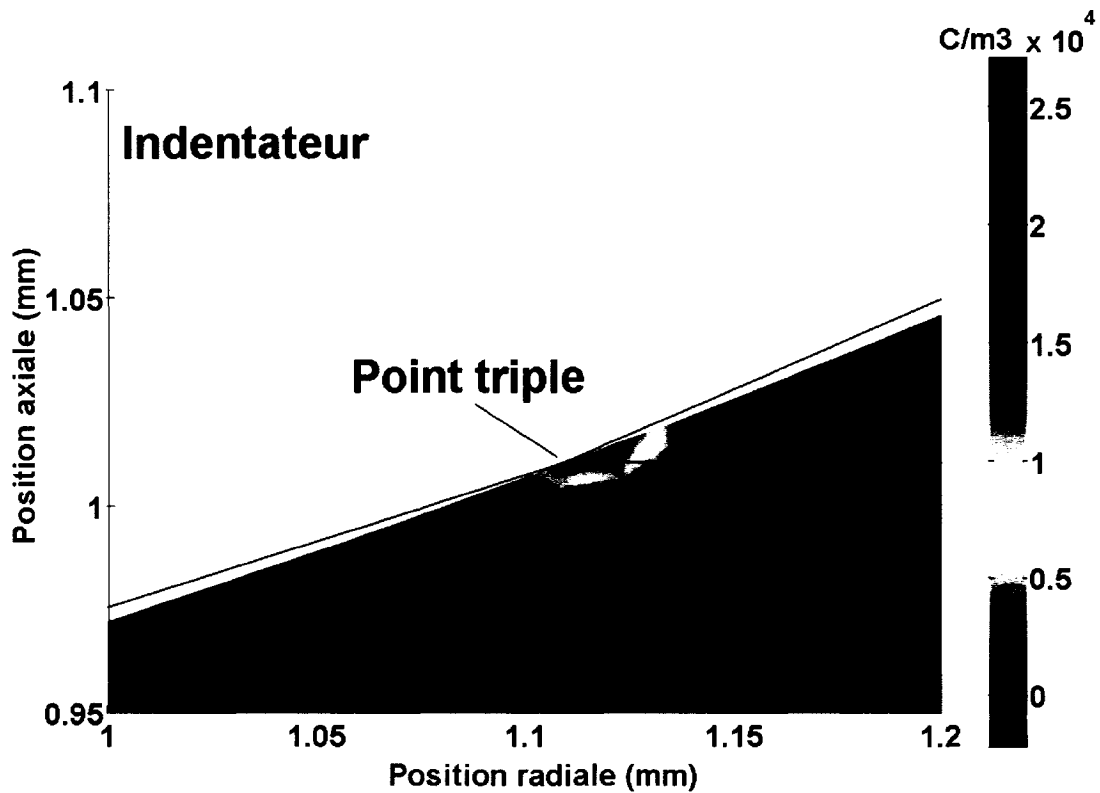


Figure 6.17. Distribution de la densité de charges électriques nettes générée près du point triple prédite par notre expression d'approximation avec $\rho_{FCD_0} = -150$ mEq et $c_0 = 150$ mM.

La variable électrique qui nous intéresse particulièrement dans ce problème est le potentiel électrique à la surface de l'indentateur (celui mesuré par l'Arthro-BST™). L'approximation macroscopique de la distribution de potentiel électrique ($\Phi_{appr}(\vec{r})$) est calculée en intégrant deux fois la densité de charge électrique nette (6.9) dans la géométrie et avec les conditions aux frontières électriques décrites dans la figure 6.13A.

Un champ électrique nul est imposé sur l'indentateur isolant et sur l'axe de symétrie. Nous supposons aussi que le potentiel électrique s'annule loin de la région comprimée, que ce soit dans le bain, dans le cartilage ou dans l'os. Il est à noter que dans notre approximation, la conductivité des différents milieux n'est pas explicitement prise en compte.

La figure 6.18 montre la distribution de potentiel électrique calculée avec notre approximation électrique. Son comportement général est similaire à celui observé pour la pression. Toutefois, il est intéressant de noter que le potentiel électrique n'est pas nul dans le bain, mais bien positif et qu'il décroît avec la distance. De plus, parce que l'os sous-chondral n'est pas isolant, le potentiel électrique n'y est pas nul. La proportionnalité entre la pression et le potentiel électrique n'est donc pas parfaite en géométrie d'indentation. Un autre fait important à remarquer est qu'une distribution de potentiel électrique positif est aussi observée à l'intérieur du cartilage. Ce changement de signe du potentiel à l'intérieur du cartilage est causé par la convection du fluide à travers une zone où la densité de charges fixes diminue (figure 6.16A).

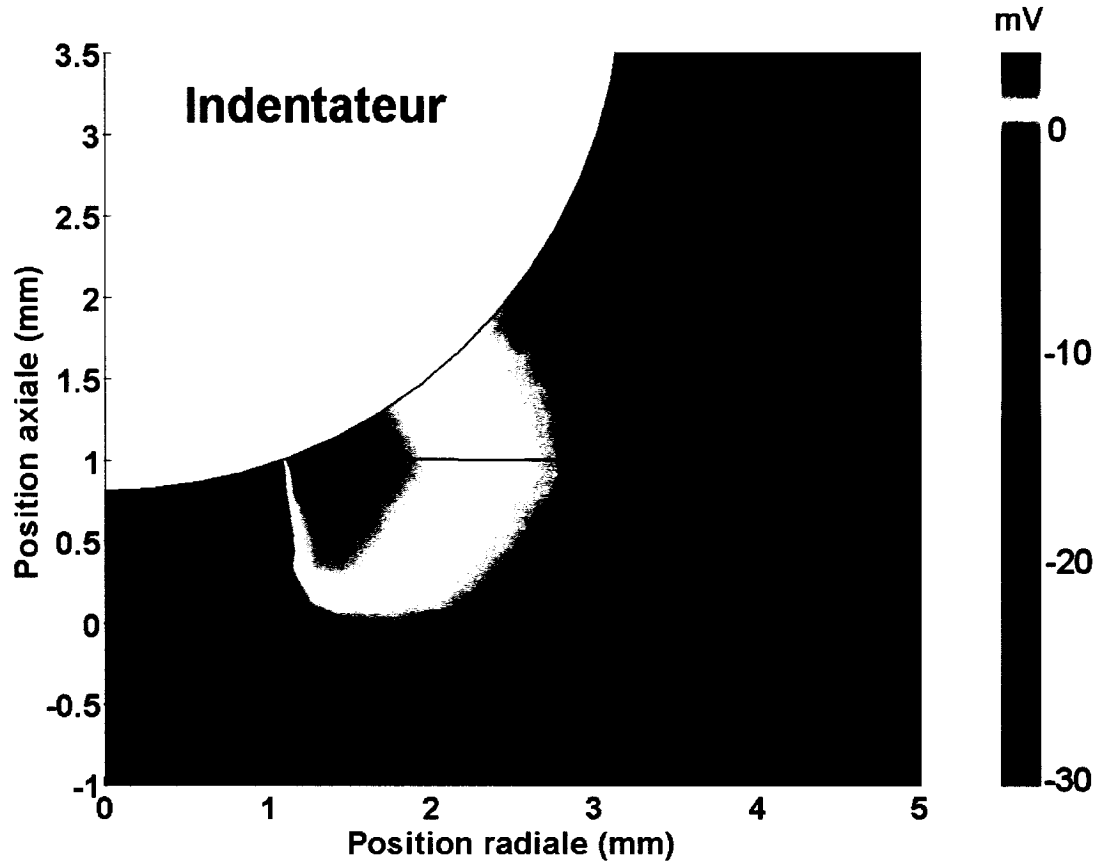


Figure 6.18. Distribution de potentiel électrique prédite par notre expression d'approximation avec $\rho_{FCD_0} = -150$ mEq et $c_0 = 150$ mM.

6.3.3 Confrontation du modèle à des mesures expérimentales

Afin de confronter les prédictions du modèle d'approximation avec nos résultats expérimentaux, nous nous concentrons sur la distribution du potentiel électrique à la surface de l'indentateur. Nous voulons vérifier dans quelle mesure notre approximation des variables électriques permet de prédire le potentiel mesuré en surface. Nous voulons aussi vérifier les conséquences d'avoir négligé la densité de courant totale par rapport à ses composantes. L'approximation sera donc comparée au potentiel calculé sans négliger

la densité de courant totale avec l'équation (5.7). La figure 6.19 présente la distribution de potentiel électrique sur l'indentateur calculée à l'aide de l'approximation et de l'équation (5.7) à des concentrations salines du bain de 1, 10 et 150 mM à une amplitude de 200 μm et une vitesse de compression de 200 $\mu\text{m/s}$. À titre de référence, la figure 6.19 superpose aussi les mesures expérimentales de la figure 3.8 sur ces résultats théoriques. Il est important de noter que ces mesures expérimentales ont été acquises à une amplitude de compression 150 μm telle que calculée par le logiciel avec l'Arthro-BSTTM. À l'aide de mesures contrôlées mécaniquement, nous avons observé que cette amplitude estimée représente en général 70 % de l'amplitude imposée par le testeur mécanique. Ces résultats expérimentaux devraient donc en principe être comparables aux résultats théoriques à 200 μm . Notez qu'en plus de ne pas négliger le courant total, l'équation (5.7) tient aussi compte des différences de conductivité entre les milieux. Nous avons utilisé une conductivité de 0,085 S/m pour l'os sous-chondral fémoral. [6.6] Notez que dans l'approximation, nous supposons indirectement que l'os a la même conductivité que celle du cartilage.

En général, nous constatons que l'approximation donne des résultats comparables avec ceux calculés par (5.7). La présence de densité de courant électrique nette n'a donc pas de conséquences importantes sur la distribution de potentiel. Toutefois, à basse concentration de sel, nous constatons que la prédiction de (5.7) est meilleure que celle de l'approximation. Elle permet notamment une meilleure prédiction du pic de potentiel positif mesuré au point triple. Cet accord à basse concentration de sel est attribuable au fait que ce calcul tient compte de la réduction de la conductivité dans le bain créant un surplus de charge positif à l'interface. Par rapport aux mesures expérimentales, nous constatons que l'amplitude du potentiel positif est sous-estimée par les deux modèles théoriques. De plus, le pic de potentiel positif mesuré apparaît près de 150 μm alors qu'il est calculé à 200 μm . Ceci est probablement causé par le fait que les mesures ont été prises à une amplitude de 150 μm (l'hypothèse de la sous-estimation de l'amplitude par l'Arthro-BSTTM n'est peut-être pas juste).

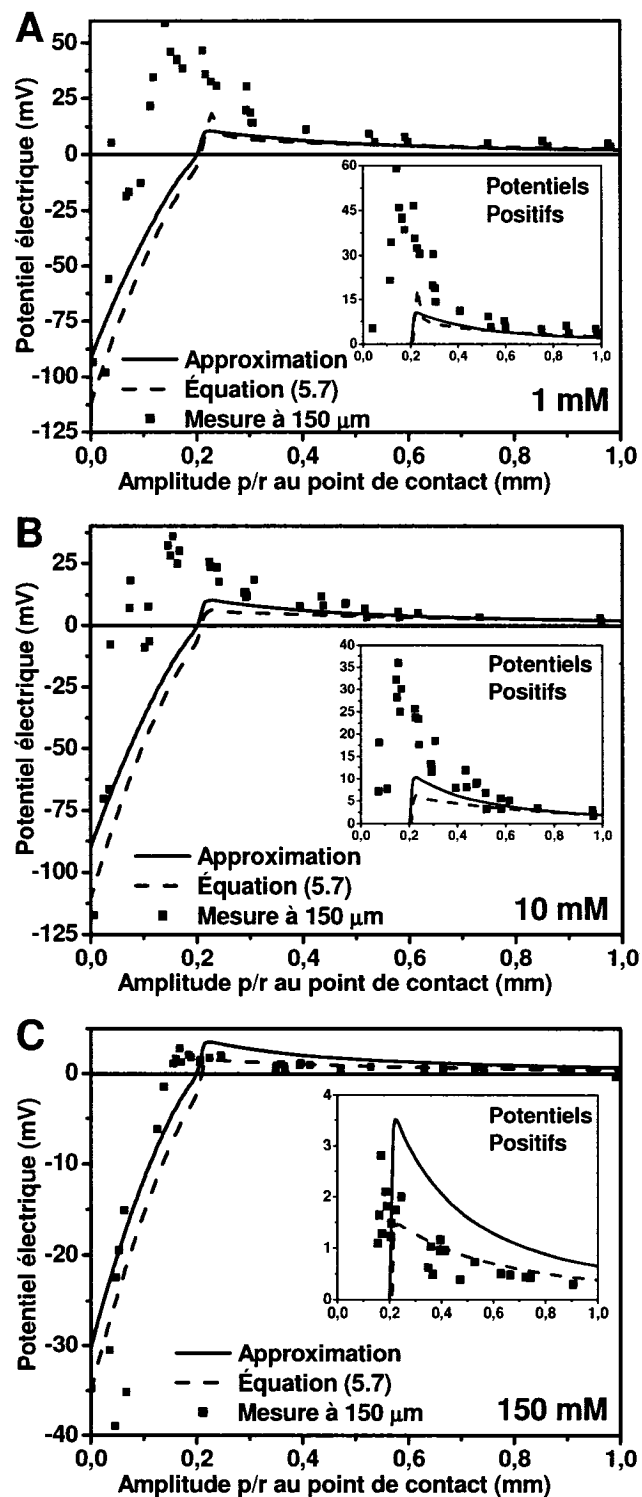


Figure 6.19. Distributions de potentiel électrique sur l'indentateur calculées à l'aide de l'approximation et de l'équation (5.7) pour $c_0 =$ A) 1 mM, B) 10 mM et C) 150 mM.

La figure 6.20 compare les prédictions des modèles aux mesures pour la valeur absolue du rapport du potentiel positif au point triple sur le potentiel négatif au point de contact en fonction de la concentration saline du bain (résultats des figures 3.9 et 6.19).

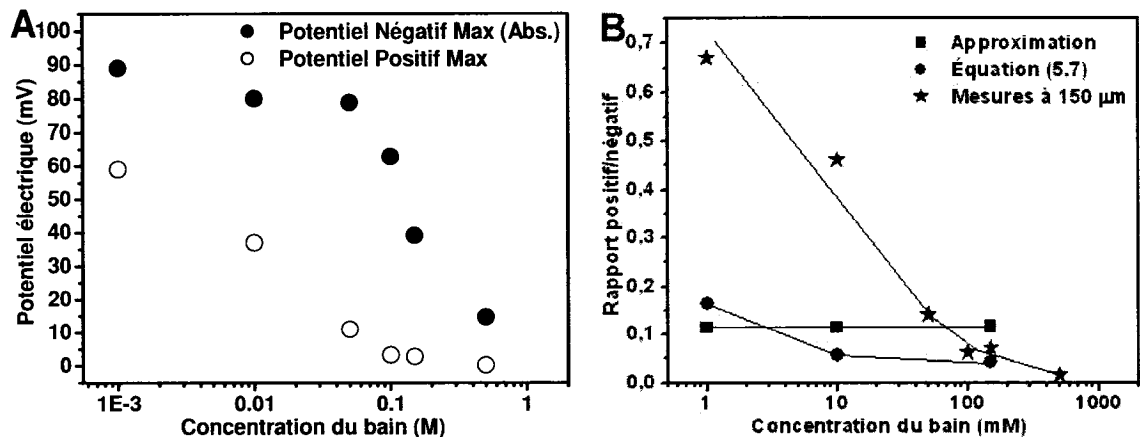


Figure 6.20. A) Reproduction de la figure 3.9A montrant les valeurs absolues des potentiels positifs et négatifs maximums mesurés à 150 μm avec l'Arthro-BSTTM. B) Rapports positif/négatif (valeur absolue) en fonction de la concentration saline du bain, tels que calculés avec l'approximation et avec l'équation (5.7) à 200 μm . Ces rapports théoriques sont superposés sur les rapports expérimentaux (figure 6.20A).

Dans le cas où la distribution de potentiel positif dans le bain serait causée uniquement par le couplage électromécanique dans le cartilage, le rapport positif/négatif devrait être constant pour toute concentration de sel. Toutefois, les mesures faites manuellement avec l'Arthro-BSTTM nous montrent bien que ce n'est pas le cas. Ainsi, d'autres phénomènes doivent être pris en compte pour expliquer le comportement complexe de la distribution de potentiel positif avec la concentration de saline du bain. Nous avons avancé plus tôt que la distribution de potentiel positif était aussi liée à la géométrie du problème (exemple : le rayon de l'indentateur, l'épaisseur et la déformation de l'échantillon) dans laquelle nous devons résoudre l'équation de Poisson. Toutefois, cette hypothèse supplémentaire ne permet pas d'expliquer complètement l'écart entre les comportements des distributions de potentiel positif et négatif avec la

concentration saline. En fait, elle permet d'expliquer la variation du rapport positif/négatif pour des concentrations au-dessus du seuil de saturation (50 mM voir figure 6.19A). Dans cette plage, les propriétés mécaniques de l'échantillon varient beaucoup. La déformation de l'échantillon et son épaisseur sont dépendants de la concentration. Cette variation dans la géométrie du problème pourrait donc expliquer, du moins en partie, la progression du potentiel positif par rapport au potentiel négatif dans cette plage.

Toutefois, lorsque la concentration de sel dans le bain est suffisamment faible pour que le couplage électromécanique soit complètement saturé, nous observons que le potentiel négatif mesuré au point de contact reste à peu près constant. Ce n'est pas le cas du potentiel positif qui continue à croître par rapport au potentiel négatif pour des concentrations salines très inférieures à la concentration de saturation (50 mM voir figure 6.19A). Cette observation intéressante ne peut être expliquée sur la base de modifications dans la géométrie du problème parce que, sous le seuil de saturation, les propriétés mécaniques de l'échantillon ne varient plus avec la concentration. Une hypothèse pour expliquer ce phénomène réside dans le fait que la conductivité électrique du bain continue à diminuer avec la concentration saline du bain alors que celle du cartilage demeure constante à environ 50 % de la conductivité physiologique. Cet effet est pris en compte par (5.7), nous pouvons voir la progression du rapport avec la réduction de la concentration du bain. Ce rapport demeure constant avec la concentration pour le calcul à l'aide de notre approximation qui suppose une conductivité constante dans les différents milieux.

Notre approximation devrait aussi permettre de reproduire l'aplatissement de la distribution de potentiel observé lorsque que les propriétés mécaniques de l'échantillon sont très faibles. Cette validation ne sera pas présentée parce que la simulation numérique mécanique n'est pas encore adaptée à la simulation de déformation de grande amplitude. Toutefois, nous croyons que la compaction induite sous le point de contact

aura pour effet d'augmenter beaucoup la valeur absolue de la densité de charges fixes. Comme l'écoulement est toujours principalement radial, les ions sont forcés à migrer d'une région de haute concentration de charge fixes négatives vers des régions de plus faibles concentrations ce qui induira une charge électrique nette locale positive et conséquemment un potentiel moins négatif que prévu près du centre. Dans la région du point triple, la charge électrique nette induite dans le cartilage reste négative et celle induite à la surface demeure positive. Les résultats de cette validation seront présentés ultérieurement.

6.3.4 Utilité du modèle dans le contexte de l'Arthro-BST™

Nous avons étudié le comportement de la distribution de potentiel électrique dans le cas où la densité de charges fixes du cartilage est constante et où c'est la concentration saline du bain qui était variée. Nous n'avons toutefois pas étudié la situation inverse où la concentration saline du bain est maintenue constante et c'est la densité de charge fixe du cartilage qui varie. Puisque le couplage électromécanique dépend principalement de la densité de charge fixe normalisée par la concentration du bain, nous pourrions croire que les deux situations sont équivalentes. Toutefois, ce n'est pas le cas en indentation, parce que le profil de potentiel dépend aussi du rapport de la conductivité du bain par rapport à celle du cartilage. En situation clinique, la sonde arthroscopique est utilisée dans une solution saline physiologique à 150 mM et c'est la valeur de la densité de charge fixe dans le cartilage qui varie. À cette concentration saline, la conductivité du bain et celle du cartilage sont presque identiques peu importe la densité de charges fixes portée par le cartilage. Il sera alors possible d'utiliser l'approximation pour les calculs de la distribution de potentiel électrique. Dans ce cas, le comportement du rapport positif/négatif sera principalement dicté par la géométrie du problème, en particulier par l'épaisseur du cartilage. Plus le rapport sera important et plus faible sera l'épaisseur du

cartilage. Éventuellement, nous pourrions utiliser ce rapport afin de rendre le paramètre quantitatif indépendant de l'épaisseur du cartilage.

Les échantillons de cartilage à évaluer dans le cadre d'un diagnostic ont des densités de charges fixes dans la plage de 0 à -150 mEq. En équilibre avec un bain à 150 mM, le système se retrouve dans les régions linéaire et intermédiaire de l'équation de Poisson-Boltzmann, c'est-à-dire $0 \leq \bar{\rho}_{FCD_0} \leq 1$. Nous avons montré au chapitre V que notre modèle donne une bonne approximation des variables électriques lorsque $\bar{\rho}_{FCD_0}$ est faible. De plus, dans cette plage le potentiel induit sera proportionnel à $\bar{\rho}_{FCD_0}$.

Dans le cas où les propriétés électromécaniques du cartilage sont faibles, nous avons observé un aplatissement de la distribution de potentiel positif dans la région sous le point de contact. Pour pouvoir prédire ce comportement, il est nécessaire d'avoir un modèle qui tient compte de la variation de la charge fixe induite lors de la compaction du tissu. Un modèle électromécanique utilisant un terme de couplage électromécanique constant ne parviendrait pas à un tel résultat. Cette particularité de la distribution de potentiel pourra certainement être mise à profit dans le calcul du paramètre quantitatif. Une des fonctions principales du cartilage articulaire est de faciliter le transfert de la force d'un os à l'autre dans l'articulation. Sans lui, les os se toucheraient en seulement quelques points où la pression induite serait extrêmement élevée. Lorsqu'un cartilage sain est comprimé en un point à vitesse relativement élevée, il se déforme presque élastiquement sur une grande région autour du point de contact. La force appliquée en un point se trouve alors supportée par un volume important de cartilage et du même coup par une portion importante de l'os. Si le cartilage se compacte lors de l'indentation, la force est supportée par un volume limité de cartilage et la pression exercée sur l'os est plus importante. La détection de la compaction du cartilage articulaire par l'observation d'un aplatissement dans la distribution de potentiel près du point de contact pourrait

donc être diagnostique d'un cartilage qui ne parvient plus à assurer sa fonction mécanique.

6.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons vérifié si notre approche d'approximation macroscopique permet de bien reproduire les résultats expérimentaux obtenus sur du cartilage articulaire dans deux géométries expérimentales : la compression confinée et l'indentation sphérique. Une fois la description mécanique du problème réalisée, nous avons montré que l'incorporation de notre modèle pour la prédiction des variables électriques est très directe. Le découplage initial des portions mécaniques et électriques du système d'équations complet simplifie énormément la convergence des simulations numériques. Ce découplage est aussi intéressant parce que notre description électrique profitera directement des améliorations qui pourront éventuellement être apportées à la simulation mécanique. Nous pouvons penser par exemple à y inclure la déformation de l'os sous-chondral, la prise en compte de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques du cartilage [3.55, 5.1] et l'anisotropie de la perméabilité hydraulique [5.9]. Toutefois, il est possible que ces améliorations n'aient pas de conséquences importantes sur la prédiction du potentiel électrique parce qu'il a récemment été mis en évidence que le couplage électromécanique dans le cartilage est relativement isotropique. [6.7]

La simulation du problème de l'indentation sphérique nous a permis de reproduire les caractéristiques des distributions de potentiel électrique mesurées à l'aide de l'Arthro-BST™. En particulier, elle nous a permis d'identifier le phénomène à la source des potentiels électriques positifs mesurés dans le bain. Nous croyons que le modèle développé pour l'approximation des variables électriques pourra être utilisé afin de permettre un diagnostic plus précis des propriétés fonctionnelles du cartilage articulaire.

CONCLUSION

La première partie de ce projet de doctorat a consisté en la mise au point d'un dispositif médical permettant l'évaluation des propriétés électromécaniques du cartilage durant une procédure arthroscopique. Nous avons présenté les principales caractéristiques de cet outil qui sera bientôt commercialisé par Bio Syntech Canada inc. sous le nom : Arthro-BST™. Il permet de suivre l'évolution temporelle de la distribution de potentiel électrique induite à surface d'un indentateur sphérique lors d'une légère compression du cartilage articulaire. C'est une matrice de microélectrodes disposées sur la surface de l'indentateur de l'embout stérile jetable qui mesure les potentiels électriques. Le procédé original de microfabrication développé pour la production de la première version de la matrice de microélectrodes sur une surface non-planaire a été présenté. L'analyse des signaux provenant des 37 microélectrodes sur la surface semi-sphérique permet de déterminer l'angle de contact de l'indentateur avec le cartilage et de mesurer la distribution de potentiel électrique en fonction de l'amplitude de compression. Un paramètre quantitatif est calculé à une amplitude de compression prédéterminée rendant ainsi le diagnostic indépendant de l'angle et de l'amplitude de l'indentation effectuée par le chirurgien.

À l'aide de ce dispositif (couplé ou non avec un testeur mécanique), nous avons effectué des mesures d'indentation du cartilage articulaire dans différentes configurations expérimentales. Nous avons montré que la vitesse de compression a une influence importante sur la distribution de potentiel électrique. Toutefois, des études supplémentaires seront nécessaires afin d'incorporer l'effet de la vitesse de compression dans le calcul du paramètre quantitatif parce que la relation entre le potentiel et la vitesse dépend aussi des propriétés de l'échantillon. Ces mesures ont aussi montré que la mécanique du cartilage est bien décrite par un comportement de type poroélastique sur toute la plage des vitesses étudiées. Au-dessus d'une vitesse de compression limite, le

mécanisme poroélastique devient purement élastique. L'effet de la concentration saline du bain a aussi une influence importante sur la distribution de potentiel électrique induite à la surface de l'indentateur. Le potentiel négatif dans la région de l'indentateur en contact avec le cartilage augmente lorsque la concentration saline du bain diminue et sature sous une concentration d'environ 50 mM. Nous avons aussi étudié certaines caractéristiques de la distribution de potentiel. Sur la portion de l'indentateur en contact avec le cartilage, la distribution de potentiel varie presque linéairement avec l'amplitude par rapport au point de contact, et ce, indépendamment des conditions expérimentales. Nous avons également observé une distribution de potentiel électrique positif sur la portion de l'indentateur en contact avec le bain. Le potentiel est maximal au point triple et s'atténue lentement dans le bain sur une distance d'au moins 1 mm. Nous avons observé que ce dernier est inversement proportionnel à la concentration saline du bain, mais qu'il ne présente pas de saturation dans la plage de concentrations étudiées. Un aplatissement de la distribution de potentiel dans la région sous le point de contact de l'indentateur avec le cartilage a aussi été observé lors de mesures sur du cartilage humain provenant du plateau tibial. Cet aplatissement semble être révélateur des propriétés mécaniques particulièrement faibles de cet échantillon.

Le modèle développé sur la base d'un traitement par perturbation de la convection forcée à travers une membrane hydratée portant une densité de charges fixes (constante ou variable) nous a donné une vision microscopique du phénomène des potentiels d'écoulement. Bien que ce phénomène ait été abordé abondamment par le passé, notre approche originale du problème nous fournit une nouvelle vision de cette source de potentiel électrique. À partir du travail réalisé dans cette thèse, nous pouvons affirmer qu'une charge électrique nette est induite dans un matériau biphasique portant une charge fixe lorsque que le fluide interstitiel traverse une région à travers laquelle soit la densité de charges fixes, soit la vitesse relative du fluide ou soit la combinaison des deux, varie spatialement. La perturbation convective des doubles couches électriques entourant les charges fixes entraîne un déplacement microscopique des distributions

ioniques par rapport aux distributions d'équilibre. Lorsque ce déplacement est fait vers un point de l'espace présentant une charge fixe différente de celle du point d'origine, une densité de charges électriques nette est créée. Une charge est aussi induite si le déplacement est fait vers un point de l'espace présentant la même charge fixe, mais pour lequel la vitesse relative est différente. Le potentiel électrique qui résulte de cette distribution de charge est le potentiel d'écoulement. Cette vision est équivalente, mais contraste avec la vision microscopique traditionnelle du phénomène à la source du potentiel d'écoulement. Dans cette vision traditionnelle, le déplacement convectif des ions mobiles autour de chaque charge fixe ponctuelle crée un champ électrique dipolaire. La sommation de tous ces champs dipolaires microscopiques crée un champ électrique macroscopique correspondant à la distribution de potentiel d'écoulement dans le milieu. La nature dipolaire de cette approche complexifie grandement la modélisation et rend difficile la mise en évidence de certains effets non linéaires facilement observables par notre approche où l'équation de Poisson-Boltzmann est résolue unidimensionnellement.

Nous avons mentionné qu'en régime quasiélectrostatique, la description complète du problème pouvait être faite à l'aide des équations de flux, de Poisson et de Navier-Stokes. Dans le contexte du développement d'un dispositif médical basé sur l'analyse de potentiels électriques induits en indentation sphérique, nous avons cherché à simplifier la description des phénomènes électromécaniques en présence. Dans les cas de la perméation, de la compression confinée et de l'indentation sphérique, nous avons montré qu'il était possible de procéder à un découplage électrique/mécanique du système, de négliger le potentiel de diffusion et la présence de densité de courant nette. Dans un premier temps, le découplage électrique/mécanique a été fait macroscopiquement sous l'hypothèse que les forces électriques induites dans ces situations expérimentales sont négligeables devant les forces mécaniques en présence. Le problème mécanique pouvait ainsi être résolu de façon indépendante (certaines solutions sont disponibles dans la littérature). Ces solutions purement mécaniques pouvaient être utilisées à posteriori pour la description électrique du problème. Dans un

second temps, nous avons montré qu'il était justifiable de négliger le potentiel de diffusion dans ces problèmes si le temps caractéristique expérimental était inférieur au temps caractéristique de diffusion ou si la charge fixe normalisée par la concentration du bain était beaucoup plus petite que l'unité. Par exemple, pour une mesure typique d'indentation manuelle, le temps caractéristique expérimental est de l'ordre de la seconde alors que le temps caractéristique de diffusion est plutôt de l'ordre de quelques centaines de secondes. La réorganisation macroscopique des concentrations ioniques à travers le système, source d'un potentiel de diffusion, ne fait que s'amorcer alors que la mesure expérimentale est déjà complétée.

Nous avons validé les expressions d'approximation obtenues en géométrie de compression confinée et d'indentation sphérique. Dans le premier cas, nous avons d'abord incorporé nos approximations des variables électriques dans la description mécanique analytique du problème. Nous avons ensuite montré que les prédictions de notre modèle sont en parfait accord avec des mesures expérimentales de la différence de potentiel à travers l'échantillon en compression confinée. De plus, nous avons montré que notre modèle permet de décrire parfaitement le comportement du potentiel en fonction de la concentration saline du bain. Un tel accord dans la description théorique de ces résultats n'avait pas été rapporté auparavant dans la littérature.

Nous avons par la suite introduit nos approximations pour les variables électriques dans une simulation mécanique de l'indentation sphérique du cartilage. Nous avons montré que cette modélisation permet de reproduire les éléments caractéristiques des distributions de potentiel électrique mesurées à l'aide de l'Arthro-BST™. Sans utiliser de paramètre d'ajustement, cette modélisation permet de reproduire la distribution de potentiel négatif variant linéairement avec l'amplitude dans la région de l'indentateur en contact avec le cartilage. De plus, nous avons montré qu'elle permet aussi la description de la distribution de potentiel positif observée dans le bain. En réduisant la concentration saline du bain, l'approximation prédit correctement

l'accroissement de l'amplitude des potentiels négatifs, mais ne permet pas de prédire l'augmentation du rapport positif/négatif observé expérimentalement. Toutefois, lorsque le courant total n'est pas négligé, nous pouvons prédire cet accroissement du rapport. L'augmentation du rapport positif/négatif avec la réduction de la concentration saline du bain est donc principalement due à la diminution de la conductivité du bain par rapport à celle du cartilage. Nos simulations de la distribution du potentiel électrique ont aussi permis de mettre en évidence que la distribution de potentiel positif ne s'étale pas seulement dans le bain, mais aussi à l'intérieur du cartilage, en périphérie du site d'indentation.

Dans le contexte clinique de l'Arthro-BST™, puisque c'est la charge fixe du cartilage qui varie et que la concentration saline du bain est constante à 150 mM, notre approximation électrique sera applicable. Dans ce cas, la principale cause de la variation du rapport potentiel positif/négatif devrait être la variation de l'épaisseur de l'échantillon. Ce rapport pourrait donc être utilisé afin de tenir l'épaisseur du cartilage en compte dans le diagnostic. L'aplatissement de la distribution de potentiel observé sous l'indentateur lors de la compression de cartilage humain du plateau tibial est révélateur de faibles propriétés mécaniques. Même si nous n'avons pas encore effectué les simulations, nous croyons que cette caractéristique de la distribution pourrait être prédite par notre modèle et intégrée dans le paramètre diagnostique de l'Arthro-BST™. Nous croyons qu'à terme, l'étude de l'évolution temporelle de la distribution de potentiel électrique induite à la surface de l'Arthro-BST™ pourrait permettre l'extraction de ses principaux paramètres électromécaniques. En plus d'une évaluation globale de la fonction du cartilage, nous pourrions obtenir de l'information sur l'état de ses composantes (les protéoglycanes et le réseau de collagène) et peut-être même sur l'état de l'os sous-chondral parce que le potentiel électrique s'étend aussi dans cette région.

RÉFÉRENCES

- [1.1] McCutchen, CW (1980). Lubrication of Joints. *Ed. Sokoloff, L., New York: Academic Press.*
- [1.2] Williams, PF, Powell, GL, LaBerge, M (1993). Sliding friction analysis of phosphatidylcholine as a boundary lubricant for articular cartilage. *Proc. Inst. Mech. Eng. (H).* 207(1) 59-66.
- [1.3] Ateshian, GA (1997). A theoretical formulation for boundary friction in articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering.* 119(1) 81-6.
- [1.4] Ateshian, GA, Wang, H, Lai, WM (1998). The role of interstitial fluid pressurization and surface porosities on the boundary friction of articular cartilage. *Journal of Tribology.* 120 241-51.
- [1.5] Hlavacek, M, Vokoun, D (1998). The influence of articular surface incongruity on lubrication and contact pressure distribution of loaded synovial joints. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H - Journal of Engineering in Medicine.* 212(1) 11-22.
- [1.6] Hunziker, EB, Quinn, TM, Häuselmann, HJ (2002). Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage.* 10(7) 564-72.
- [1.7] Cohen, ZA, McCarthy, DM, Kwak, SD, Legrand, P, Fogarasi, F, Ciaccio, EJ, Ateshian, GA (1999). Knee cartilage topography, thickness, and contact areas from MRI: in-vitro calibration and in-vivo measurements. *Osteoarthritis and Cartilage.* 7 95-109.
- [1.8] Kiviranta, I, Tammi, M, Jurvelin, J, Arokoski, J, Saamanen, AM, Helminen, HJ (1994). Articular cartilage thickness and glycosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb. *Journal of Orthopaedic Research.* 12(2) 161-7.
- [1.9] Eckstein, F, Adam, C, Sittek, H, Becker, C, Milz, S, Schulte, E, Reiser, M, Putz,

- R (1997). Non-invasive determination of cartilage thickness throughout joint surfaces using magnetic resonance imaging. *Journal of Biomechanics*. 30(3) 285-9.
- [1.10] Eckstein, F, Westhoff, J, Sittek, H, Maag, KP, Haubner, M, Faber, S, Englmeier, KH, Reiser, M (1998). In vivo reproducibility of three-dimensional cartilage volume and thickness measurements with MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 170(3) 593-7.
- [1.11] Eckstein, F, Winzheimer, M, Westhoff, J, Schnier, M, Haubner, M, Englmeier, KH, Reiser, M, Putz, R (1998). Quantitative relationships of normal cartilage volumes of the human knee joint - assessment by magnetic resonance imaging. *Anatomy & Embryology*. 197(5) 383-90.
- [1.12] Hodge, WA, Fijan, RS, Carlson, KL, Burgess, RG, Harris, WH, Mann, RW (1986). Contact pressures in the human hip joint measured in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 83(9) 2879-83.
- [1.13] Kiviranta, I, Jurvelin, J, Tammi, M, Saamanen, AM, Helminen, HJ (1987). Weight bearing controls glycosaminoglycan concentration and articular cartilage thickness in the knee joints of young beagle dogs. *Arthritis Rheum*. 30(7) 801-9.
- [1.14] Buckwalter, MD, Mankin, HJ (1997). Articular cartilage: Part I. *The Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 79A 600-11.
- [1.15] Roth, V, Mow, VC (1980). The intrinsic tensile behavior of the matrix of bovine articular cartilage and its variation with age. *Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 62(7) 1102-17.
- [1.16] Kuettner, KE, Schleyerbach, R, Peyron, JG, Hascall, VC (1992). Articular cartilage and osteoarthritis. *New York: Raven Press.*, 757 p.
- [1.17] Marcelino, J, McDevitt, CA (1995). Attachment of articular cartilage chondrocytes to the tissue form of type VI collagen. *Biochem. Biophys. Acta*. 1249 180-8.
- [1.18] Hunziker, EB (1988). Growth plate structure and function. *Pathology and Immunopathology Research*. 7(1-2) 9-13.

- [1.19] Newman, AP (1998). Articular cartilage repair. *The American Journal of Sports Medicine*. 26 309-24.
- [1.20] Comper, W, Laurent, T (1978). Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiological Reviews*. 58 255-315.
- [1.21] Kempson, GE, Spivey, CJ, Swanson, SA, Freeman, MA (1971). Patterns of cartilage stiffness on normal and degenerate human femoral heads. *Journal of Biomechanics*. 4(6) 597-609.
- [1.22] Kempson, GE, Tuke, MA, Dingle, JT, Barrett, AJ, Horsfield, PH (1976). The effects of proteolytic enzymes on the mechanical properties of adult human articular cartilage. *Biochim. Biophys. Acta*. 428(3) 741-60.
- [1.23] Kiviranta, I, Jurvelin, J, Tammi, M, Saamanen, AM, Helminen, HJ (1985). Microspectrophotometric quantitation of glycosaminoglycans in articular cartilage sections stained with Safranin O. *Histochemistry*. 82(3) 249-55.
- [1.24] Woessner, JF, Howell, DS (1993). Joint cartilage degradation: basic and clinical aspects. *New York: Marcel Dekker, Inc*. 556 p.
- [1.25] Setton, LA, Elliott, DM, Mow, VC (1999). Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 7(1) 2-14.
- [1.26] Quinn, T, Allen, R, Schalet, B, Perumbuli, P, Hunziker, E (2000). Matrix damage and cell injury caused by ramp compression of adult bovine articular cartilage explants: effects of strain rate and peak stress. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 25 106.
- [1.27] Guilak, F, Meyer, BC, Ratcliffe, A, Mow, VC (1994). The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2(2) 91-101.
- [1.28] Levenston, ME, Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1997). Nonuniform spatial profiles of compression-induced electromechanical fields: relevance to chondrocyte biosynthesis. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 22 204.
- [1.29] Mow, VC, Wang, CC, Hung, CT (1999). The extracellular matrix, interstitial

fluid and ions as a mechanical signal transducer in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 7(1) 41-58.

- [1.30] Mow, VC and Wang, CC (1999). Some bioengineering considerations for tissue engineering of articular cartilage. *Clin. Orthop*. 367(Suppl) S204-23.
- [1.31] Loening, AM, James, IE, Levenston, ME, Badger, AM, Frank, EH, Kurz, B, Nuttall, ME, Hung, HH, Blake, SM, Grodzinsky, AJ, Lark, MW (2000). Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis. *Arch. Biochem. Biophys*. 381(2) 205-12.
- [1.32] Guilak, F and Mow, VC (2000). The mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions in articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 33(12) 1663-73.
- [1.33] Bonassar, LJ, Grodzinsky, AJ, Frank, EH, Davila, SG, Bhaktav, NR, Trippel, SB (2001). The effect of dynamic compression on the response of articular cartilage to insulin-like growth factor-I. *Journal of Orthopaedic Research*. 19(1) 11-7.
- [1.34] Quinn, TM, Maung, AA, Grodzinsky, AJ, Hunziker, EB, Sandy, JD (1999). Physical and biological regulation of proteoglycan turnover around chondrocytes in cartilage explants. Implications for tissue degradation and repair. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 878 420-41.
- [1.35] Sachs, JR, Grodzinsky, AJ (1989). An electromechanically coupled poroelastic medium driven by an applied electric-current - surface detection of bulk material properties. *Physicochemical Hydrodynamics*. 11(4) 585-614.
- [1.36] Kiviranta, I, Jurvelin, J (inventors) (1993). Measuring device and measuring procedure for assessing the stiffness of rigid tissue. *Papula Rein Lahtela Oy, Finland, assignee*. PCT – Finland WO 93/02619.
- [1.37] Berkenblit, SI, Frank, EH, Bonassar, LJ, Bombard, DL, Duffin, NJ, Grodzinsky, AJ (1994). Electrokinetic methods for arthroscopic detection of cartilage degeneration in synovial joints. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 746-7.
- [1.38] Berkenblit, SI, Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1994). Quantitative assessment of

cartilage degradation via nondestructive surface electromechanical spectroscopy. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 19 214.

- [1.39] Berkenblit, SI, Frank, EH, Salant, EP, Grodzinsky, AJ (1994). Nondestructive detection of cartilage degeneration using electromechanical surface spectroscopy. *Journal of Biomechanical Engineering*. 116 384-92.
- [1.40] Sachs, JR, Grodzinsky, AJ (1995). Electromechanical spectroscopy of cartilage using a surface probe with applied mechanical displacement. *Journal of Biomechanics*. 28(8) 963-76.
- [1.41] Berkenblit, SI, Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1995). Spatial localization of cartilage degradation using variable-wavelength surface spectroscopy. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 20 98.
- [1.42] Kaufman, JH, Regatte, RR, Bolinger, L, Kneeland, JB, Reddy, R, Leigh, JS (1999). A novel approach to observing articular cartilage deformation in vitro via magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 9(5) 653-62.
- [1.43] Lyyra-Laitinen, T, Niinimäki, M, Toyras, J, Lindgren, R, Kiviranta, I, Jurvelin, JS (1999). Optimization of the arthroscopic indentation instrument for the measurement of thin cartilage stiffness. *Phys. Med. Biol.* 44(10) 2511-24.
- [1.44] Toyras, J, Lyyra-Laitinen, T, Niinimäki, M, Lindgren, R, Nieminen, MT, Kiviranta, I, Jurvelin, JS (2001). Estimation of the Young's modulus of articular cartilage using an arthroscopic indentation instrument and ultrasonic measurement of tissue thickness. *Journal of Biomechanics*. 34(2) 251-6.
- [1.45] Appleyard, RC, Swain, MV, Khanna, S, Murrell, GA (2001). The accuracy and reliability of a novel handheld dynamic indentation probe for analysing articular cartilage. *Phys. Med. Biol.* 46(2) 541-50.
- [1.46] Duda, GN, Kleemann, RU, Bluecher, U, Weiler, A (2004). A new device to detect early cartilage degeneration. *American Journal of Sports Medicine*. 32 693-8.
- [1.47] Niederauer, GG, Niederauer, GM, Cullen Jr., LC, Athanasiou, KA, Thomas, JB, Niederauer, MQ (2004). Correlation of cartilage stiffness to thickness and level

- of degeneration using a handheld indentation probe. *Annals of Biomedical Engineering*. 32 352-9.
- [1.48] Garon, M, Légaré, A, Guardo, R, Savard, P, Buschmann, MD (2002). Streaming potentials maps are spatially resolved indicators of amplitude, frequency and ionic strength dependant responses of articular cartilage to load. *Journal of Biomechanics*, 35 207-16.
- [1.49] Légaré, A, Garon, M, Guardo, R, Savard, P, Buschmann, MD (2002). Detection and analysis of cartilage degeneration by spatially resolved streaming potentials in articular cartilage. *Journal of Orthopaedic Research*. 20 208-15.
- [1.50] Garon, M (2007). Thèse de doctorat. *École Polytechnique de Montréal*. (En rédaction)
- [1.51] Buschmann, MD, Legare, A, Garon, M, Savard, P (inventors) (2001). Characterization of the contact distribution between two arbitrary surfaces using electrode arrays. *Swabey Ogilvy Renault, Kevin P. Murphy et al. (Agents)*. PCT-Canada WO 01/08555.
- [1.52] Nusbaum, HJ, Rose RM (1979). The effects of radiation sterilisation on the properties of UHMWPE. *Journal of Biomedical Material Research*. 13 557-76.
- [1.53] Bio Syntech Canada Inc. (2006). Arthro-BST™ Guide de l'utilisateur. Disponible sur Internet: www.biosyntech.com.
- [2.1] Thibault, M, Poole, AR, Buschmann, MD (2002). Cyclic compression of cartilage/bone explants in vitro leads to physical weakening, mechanical breakdown of collagen and release of matrix fragments. *Journal of Orthopaedic Research*. 20 1266-74.
- [2.2] Mankin, HJ (1982). The response of articular cartilage to mechanical injury. *Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 64 460-6.
- [2.3] Armstrong, CG, Mow, VC (1982). Variations in the intrinsic mechanical properties of human articular cartilage with age, degeneration, water content. *Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 64A 88-94.

- [2.4] Buckwalter, JA (1998). Articular cartilage: injuries and potential for healing. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 28 192-202.
- [2.5] Buckwalter, JA, Lohmander, S (1994). Operative treatment of osteoarthritis: current practice and future development. *Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 76 1405-18.
- [2.6] Lexer, E (1908). Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. *Surgical Gynecology and Obstetrics*. 6 601-9.
- [2.7] Lyyra, T, Jurvelin, J, Pitkänen, P, Väätäinen, U, Kiviranta, I (1995). Indentation instrument for the measurement of cartilage stiffness under arthroscopic control. *Med. Eng. Phys.* 17 395-9.
- [2.8] Laasanen, MS, Töyräs, J, Hirvonen, J, Saarakkala, S, Korhonen, RK, Nieminen, MT, Kiviranta, I, Jurvelin, JS (2002). Novel mechano-acoustic technique and instrument for diagnostic of cartilage degeneration. *Physiol. Meas.* 23 491-503.
- [2.9] Berkenblit, SI, Frank, EH, Salant, EP, Grodzinsky, AJ (1994). Nondestructive detection of cartilage degeneration using electromechanical surface spectroscopy. *Journal of Biomechanical Engineering*. 116 384-92.
- [2.10] Quenneville, E, Garon, M, Légaré, A, Hurtig, M, Buschmann, MD (2002). Diagnostic mapping of bovine and equine articular cartilage with a new arthroscopic device. *Transactions of the Canadian Arthritis Network (Calgary, Canada)*.
- [2.11] Garon, M, Légaré, A, Quenneville, E, Buschmann, MD (2003). Streaming potential based arthroscopic instrument distinguishes site-specific properties of equine articular cartilage. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 28 255.
- [2.12] Quenneville, E, Garon, M, Légaré, A, Buschmann, MD (2003). Load and streaming potential responses of articular cartilage as a function of compression speed during indentation. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 28 659.

- [2.13] Maroudas, A, Evans, H (1972). A study of ionic equilibria in cartilage. *Connect. Tissue Res.* 1 69-77.
- [2.14] Lai, WM, Hou, JS, Mow, VC (1991). A triphasic theory for swelling and deformation behavior of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering.* 113 245-58.
- [2.15] Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1987). Cartilage electromechanics-I. Electrokinetic transduction and the effects of electrolyte pH and ionic strength. *Journal of Biomechanics.* 20 615-27.
- [2.16] Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1987). Cartilage electromechanics-II. A continuum model of cartilage electrokinetics and correlation with experiments. *Journal of Biomechanics.* 20 629-39.
- [2.17] Buschmann, MD, Grodzinsky, AJ (1995). A molecular model of proteoglycan-associated electrostatic forces in cartilage mechanics. *Journal of Biomechanical Engineering.* 117 179-92.
- [2.18] Frank, EH, Grodzinsky, AJ, Koob, TJ, Eyre, DR (1987). Streaming potentials: a sensitive index of enzymatic degradation in articular cartilage. *Journal of Orthopaedic Research.* 5 497-508.
- [2.19] Hayes, WC, Keer, LM, Herrmann, G, Mockros, LF (1972). A mathematical analysis for indentation tests of articular cartilage. *Journal of Biomechanics.* 5 541-51.
- [2.20] Suh, JK, Spilker, RL (1994). Indentation analysis of biphasic articular cartilage: nonlinear phenomena under finite deformation. *Journal of Biomechanical Engineering.* 116 1-9.
- [2.21] Akin, T, Ziaie, B, Nikles, SA, Najafi, K (1999). Modular micromachined high-density connector system for biomedical applications. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 46 471-80.
- [2.22] Jung, WG (1990). Voltage regulators, references, power supplies using op amps in IC op-amp cookbook. *Third Ed., Howard W. Sams & Co. Inc., Indianapolis.* pp.169-218.

- [2.23] de Boer, RW, van Oosterom, A (1978). Electrical properties of platinum electrodes: impedance measurements and time-domain analysis. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 16 1-10.
- [2.24] Elmore, WC, Heald MA (1969). Physics of waves. *Dover Publications, Inc., New York: McGraw-Hill*. pp.351-74.
- [2.25] Murarka, SP, Peckrar, MC, (1989). Electronic materials science and technology. *Academic Press, Boston*. 622 p.
- [2.26] Varlan, AR, Sansen, W (1996). Characterisation of planar electrodes realised in planar microelectronic technology. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 34 308-12.
- [2.27] Prohaska, OJ, Olcaytug, F, Pfundner, P, Dragaun, H (1986). Thin film multiple electrode probes: possibilities and limitations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-33.
- [2.28] Soulhat, J, Buschmann, MD, Shirazi-Adl, A (1999). A fibril-network reinforced biphasic model of cartilage in unconfined compression. *Journal of Biomechanical Engineering*. 121 340-7.
- [2.29] Kim, YJ, Bonassar, LJ, Grodzinsky, AJ (1995). The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic loading. *Journal of Biomechanics*. 28 1055-66.
- [2.30] Haggerty, HS, Lusted, HS (1989). Histological reaction to polyimide films in the cochlea. *Acta Otolaryngol. (Stockh)*. 107 13-22.
- [2.31] Shamma-Donohue, SA, May, GA, Cotter, NE, White, RL, Simmons, FB (1982). Thin film multielectrode arrays for cochlear prothesis. *IEEE Transactions on Electronic Devices*. 29 135-44.
- [2.32] Richardson Jr., RR, Miller, JA, Reichert, WM (1993). Polyimides as biomaterials: preliminary biocompatibility testing. *Biomaterials*. 14, 627-35.
- [2.33] Dymond, AM, Kaechele, LE, Jurist, JM, Crandall, PH (1970). Brain tissue reaction to some chronically implanted metals. *Journal of Neurosurgery*. 33 574-80.

- [3.1] Langelier, E, Buschmann, MD (2003). Increasing strain and strain rate strengthen transient stiffness but weaken the response to subsequent compression for articular cartilage in unconfined compression. *Journal of Biomechanics*. 36(6) 853-9.
- [3.2] Mak, AF, Lai, WM, Mow, VC (1987). Biphasic indentation of articular cartilage - I. Theoretical analysis. *Journal of Biomechanics*. 20(7) 703-14.
- [3.3] Mak, AF (1986). The apparent viscoelastic behavior of articular cartilage - the contributions from the intrinsic matrix viscoelasticity and interstitial fluid flows. *Journal of Biomechanical Engineering*. 108 123-30.
- [3.4] Mak, AF (1986). Unconfined compression of hydrated viscoelastic tissues: a biphasic poroviscoelastic analysis. *Biorheology*. 23(4) 371-83.
- [3.5] DiSilvestro, MR, Suh, JK (2001). A cross-validation of the biphasic poroviscoelastic model of articular cartilage in unconfined compression, indentation, and confined compression. *Journal of Biomechanics*. 34(4) 519-25.
- [3.6] DiSilvestro, MR, Zhu, Q, Wong, M, Jurvelin, JS, Suh, JK (2001). Biphasic poroviscoelastic simulation of the unconfined compression of articular cartilage: I - Simultaneous prediction of reaction force and lateral displacement. *Journal of Biomechanical Engineering*. 123(2) 191-7.
- [3.7] DiSilvestro, MR, Zhu, Q, Suh, JK (2001). Biphasic poroviscoelastic simulation of the unconfined compression of articular cartilage: II - Effect of variable strain rates. *Journal of Biomechanical Engineering*. 123(2) 198-200.
- [3.8] Haider, MA, Schugart, RC (2006). A numerical method for the continuous spectrum biphasic poroviscoelastic model of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 39 177-83.
- [3.9] Garon, M, Cloutier, L, Légaré, A, Quenneville, E, Shive, MS, Buschmann, MD (2007). Reliability and correlation to human articular cartilage mechanical properties of a streaming potential based arthroscopic instrument. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 32 629.

- [3.10] Maroudas, A, Muir, H, Wingham, J (1969). The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage. *Biochimica et Biophysica*. 177 492–500.
- [3.11] Maroudas A (1968). Physicochemical properties of cartilage in the light of ion exchange theory. *Biophysical Journal*. 8 575-95.
- [3.12] Gu, WY, Lai, WM, Mow, VC (1993). Transport of fluid and ions through a porous-permeable charged-hydrated tissue, streaming potential data on normal bovine articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 26 709-23.
- [3.13] Lee, RC, Frank, EH, Grodzinsky, AJ, Roylance, DK (1981). Oscillatory compressional behavior of articular cartilage and its associated electromechanical properties. *Journal of Biomechanical Engineering*. 103 280-92.
- [3.14] Buschmann, MD, Gluzband, YA, Grodzinsky, AJ, Kimura, JH, Hunziker, EB, (1992). Chondrocytes in agarose culture synthesize a mechanically functional extracellular matrix. *Journal of Orthopaedic Research*. 10 745-58.
- [3.15] Chen, AC, Nguyen, TT, Sah, RL (1997). Streaming potentials during the confined compression creep test of normal and proteoglycan-depleted cartilage. *Annals of Biomechanical Engineering*. 25 269-77.
- [3.16] Schmidt-Rohlfing, B, Schneider, U, Goost, H, Silny, J (2002). Mechanically induced electrical potentials of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*, 35 475-82.
- [3.17] Lai, WM, Mow, VC, Sun, DD, Ateshian, GA (2000). On the electric potentials inside a charged soft hydrated biological tissue: streaming potential versus diffusion potential. *Journal of Biomechanical Engineering*. 122(4) 336-46.
- [3.18] Biot, MA (1941). General theory of three-dimensional consolidation. *Journal of Applied Physics*. 12 155-64.
- [3.19] Biot, MA (1962). Mechanics of deformation and acoustic propagation in porous media. *Journal of Applied Physics*. 33 1482-98.

- [3.20] de Boer, R (1996). Highlights in the historical development of the porous media theory: toward a consistent macroscopic theory. *Appl. Mech. Rev.* 49(4) 201-62.
- [3.21] Mow, VC, Kuei, SC, Lai, WM, Armstrong, CG (1980). Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage., *Journal of Biomechanical Engineering.* 102(1) 73.
- [3.22] Lai, WM, Mow, VC, Roth, V (1981). Effects of nonlinear strain-dependent permeability and rate of compression on the stress behavior of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering.* 103(2) 61-6.
- [3.23] Mow, VC, Ateshian, GA, Spilker, RL (1993). Biomechanics of diarthroidal joints - A review of 20 years of progress. *Journal of Biomechanical Engineering.* 115(4B) 460-7.
- [3.24] Eisenberg, SR, Grodzinsky, AJ (1985). Swelling of articular cartilage and other connective tissues. *Journal of Orthopaedic Research.* 3(2) 148-59.
- [3.25] Eisenberg, SR, Grodzinsky, AJ (1987). The kinetics of chemically induced nonequilibrium swelling of articular cartilage and corneal stroma. *Journal of Biomechanical Engineering.* 109(1) 79-89.
- [3.26] Bassar, PJ, Schneiderman, R, Bank, RA, Wachtel, E, Maroudas, A (1998). Mechanical properties of the collagen network in human articular cartilage as measured by osmotic stress technique. *Archives of Biochemistry & Biophysics.* 351(2) 207-19.
- [3.27] Kempson, GE, Muir, H, Pollard, C, Tuke, M (1973). The tensile properties of the cartilage of human femoral condyles related to the content of collagen and glycosaminoglycans. *Biochim. Biophys. Acta.* 297(2) 456-72.
- [3.28] Kempson, GE (1980). The mechanical properties of articular cartilage: in The joints and synovial fluid. *Sokoloff, L. L. Ed., Academic Press, New York*, pp 177-237.
- [3.29] Akizuki, S, Mow, VC, Muller, F, Pita, JC, Howell, DS, Manicourt, DH (1986). Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic conditions,

- weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus. *Journal of Orthopaedic Research*. 4(4) 379-92.
- [3.30] Akizuki, S, Mow, VC, Muller, F, Pita, JC, Howell, DS (1987). Tensile properties of human knee joint cartilage. II. Correlations between weight bearing and tissue pathology and the kinetics of swelling. *Journal of Orthopaedic Research*. 5(2) 173-86.
 - [3.31] Kempson, GE (1991). Age-related changes in the tensile properties of human articular cartilage: a comparative study between the femoral head of the hip joint and the talus of the ankle joint. *Biochem. Biophys. Acta*. 1075(3) 223-30.
 - [3.32] Spirt, AA, Mak, AF, Wassell, RP (1989). Nonlinear viscoelastic properties of articular cartilage in shear. *Journal of Orthopaedic Research*. 7(1) 43-9.
 - [3.33] Schinagl, RM, Gurskis, D, Chen, AC, Sah, RL (1997). Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage. *Journal of Orthopaedic Research*. 15(4) 499-506.
 - [3.34] Buschmann, MD, Soulhat, J, Shirazi-Adl, A, Jurvelin, JS, Hunziker, EB (1998). Confined compression of articular cartilage: linearity in ramp and sinusoidal tests and the importance of interdigitation and incomplete confinement. *Journal of Biomechanics*. 31(2) 171-8.
 - [3.35] Bursac, P, McGrath, CV, Eisenberg, SR, Stamenovic, D (2000). A microstructural model of elastostatic properties of articular cartilage in confined compression. *Journal of Biomechanical Engineering*. 122(4) 347-53.
 - [3.36] Soltz, MA, Ateshian, GA (2000). Interstitial fluid pressurization during confined compression cyclical loading of articular cartilage. *Ann. Biomed Eng.* 28(2) 150-9.
 - [3.37] Chen, AC, Bae, WC, Schinagl, RM, Sah, RL (2001). Depth- and strain-dependent mechanical and electromechanical properties of full-thickness bovine articular cartilage in confined compression. *Journal of Biomechanics*. 34(1) 1-12.
 - [3.38] Chen, SS, Falcovitz, YH, Schneiderman, R, Maroudas, A, Sah, RL (2001). Depth-dependent compressive properties of normal aged human femoral head

articular cartilage: relationship to fixed charge density. *Osteoarthritis Cartilage*. 9(6) 561-9.

- [3.39] Wang, CCB, Hung, CT, Mow, VC (2001). An analysis of the effects of depth-dependent aggregate modulus on articular cartilage stress-relaxation behavior in compression. *Journal of Biomechanics*. 34(1) 75-84.
- [3.40] Armstrong, CG, Lai, WM, Mow, VC (1984). An analysis of the unconfined compression of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering*. 106(2) 165-73.
- [3.41] Brown, TD, Singerman, RJ (1986). Experimental determination of the linear biphasic constitutive coefficients of human fetal proximal femoral chondroepiphysis. *Journal of Biomechanics*. 19(8) 597-605.
- [3.42] Mizrahi, J, Maroudas, A, Lanir, Y, Ziv, I, Webber, TJ (1986). The “instantaneous” deformation of cartilage: effects of collagen fiber orientation and osmotic stress. *Biorheology*. 23 311-30.
- [3.43] Jurvelin, JS, Buschmann, MD, Hunziker, EB (1997). Optical and mechanical determination of Poisson's ratio of adult bovine humeral articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 30(3) 235-41.
- [3.44] Cohen, B, Lai, WM, Mow, VC (1998). A transversely isotropic biphasic model for unconfined compression of growth plate and chondroepiphysis. *Journal of Biomechanical Engineering*. 120(4) 491-6.
- [3.45] Bursac, PM, Obitz, TW, Eisenberg, SR, Stamenovic, D (1999). Confined and unconfined stress relaxation of cartilage: appropriateness of a transversely isotropic analysis. *Journal of Biomechanics*. 32(10) 1125-30.
- [3.46] Wong, M, Ponticiello, M, Kovanen, V, Jurvelin, JS (2000). Volumetric changes of articular cartilage during stress relaxation in unconfined compression. *Journal of Biomechanics*. 33(9) 1049-54.
- [3.47] Kempson, GE, Freeman, MA, Swanson, SA (1971). The determination of a creep modulus for articular cartilage from indentation tests of the human femoral head. *Journal of Biomechanics*. 4(4) 239-50.

- [3.48] Hayes, WC, Keer, LM, Herrmann, G, Mockros, LF (1972). A mathematical analysis for indentation tests of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 5(5) 541-51.
- [3.49] Hori, RY, Mockros, LF (1976). Indentation tests of human articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 9(4) 259-68.
- [3.50] Hayes, WC, Bodine, AJ (1978). Flow-independent viscoelastic properties of articular cartilage matrix. *Journal of Biomechanics*. 11(8-9) 407-19.
- [3.51] Suh, JK, Bai, S (1998). Finite element formulation of biphasic poroviscoelastic model for articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering*. 120(2) 195-201.
- [3.52] Li, LP, Buschmann, MD, Shirazi-Adl, A (2001). The Asymmetry of Transient Response in Compression vs Release for Cartilage in Unconfined Compression. *Journal of Biomechanical Engineering*. 123(5) 519-22.
- [3.53] Fortin, M, Soulhat, J, Shirazi-Adl, A, Hunziker, EB, Buschmann, MD (2000). Unconfined compression of articular cartilage: nonlinear behavior and comparison with a fibril-reinforced biphasic model. *Journal of Biomechanical Engineering*. 122(2) 189-95.
- [3.54] Li, LP, Soulhat, J, Buschmann, MD, Shirazi-Adl, A (1999). Nonlinear analysis of cartilage in unconfined ramp compression using a fibril reinforced poroelastic model. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*. 14(9) 673-82.
- [3.55] Li, LP, Buschmann, MD, Shirazi-Adl, A (2000). A fibril reinforced nonhomogeneous poroelastic model for articular cartilage: inhomogeneous response in unconfined compression. *Journal of Biomechanics*. 33(12) 1533-41.
- [3.56] Li, LP, Buschmann, MD, Shirazi-Adl, A (2001). Alterations in mechanical behavior of articular cartilage due to changes in depth varying material properties - A nonhomogeneous poroelastic model study. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 5(1) 45-52.

- [3.57] Li, LP, Herzog, W (2004). Strain-rate dependence of cartilage stiffness in unconfined compression: the role of fibril reinforcement versus tissue volume change in fluid pressurization. *Journal of Biomechanics*. 37 375-82.
- [3.58] Li, LP, Herzog, W, Korhonen, RK, Jurvelin, JS (2005). The role of viscoelasticity of collagen fibers in articular cartilage: axial tension versus compression. *Medical Engineering and Physics*. 27 51-7.
- [3.59] Federico, S, Grillo, A, La Rosa, G, Giaquinta, G, Herzog, W (2005). A transversely isotropic, transversely homogeneous microstructural-statistical model of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 38(10) 2008-18.
- [3.60] Federico, S, Herzog, W, Wu, JZ, La Rosa, G (2004). A method to estimate the elastic properties of the extracellular matrix of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 37(3) 401-4.
- [3.61] Federico, S, La Rosa, G, Herzog, W, Wu, JZ (2004) Effect of fluid boundary conditions on joint contact mechanics and applications to the modeling of osteoarthritic joints. *Journal of Biomechanical Engineering*. 126(2) 220-5.
- [3.62] DeGroot, SR, Masur, P (1969) Nonequilibrium thermodynamics, *North Holland, Amsterdam*.
- [3.63] Onsager, L (1945). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 96 241.
- [3.64] Eisenberg, SR, Grodzinsky, AJ (1985). Electromechanical micromodel of articular cartilage. *Biomechanics Symposium (Ed. by Butler, D, Hung, TK, Mates, RE), American Society of Mechanical Engineers, New York*. pp. 85-89.
- [3.65] Eisenberg, SR, Grodzinsky, AJ (1988). Electrokinetic micromodel of extracellular-matrix and other polyelectrolyte networks. *Physicochemical Hydrodynamics*. 10(4) 517-39.
- [3.66] Chamma, P, Federspiel, WJ, Eisenberg, SR (1994). A microcontinuum model of electrokinetic coupling in the extracellular matrix: perturbation formulation and solution. *Journal of Colloid and Interface Science*. 168 526-38.
- [3.67] Shand Kovach, I (1995). The importance of polysaccharide configurational entropy in determining the osmotic swelling pressure of concentrated

proteoglycan solution and the bulk compressive modulus of articular cartilage. *Biophysical Chemistry*. 53 181-87.

- [3.68] Berkenblit, SI, Quinn, TM, Grodzinsky, AJ (1995). Molecular electromechanics of cartilaginous tissues and polyelectrolyte gels. *Journal of Electrostatics*. 34(2-3) 307-30.
- [3.69] Sun, DN, Gu, WY, Guo, XE, Lai, WM, Mow, VC (1999). A mixed finite element formulation of triphasic mechano-electrochemical theory for charged, hydrated biological soft tissues. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 45 1375-402.
- [3.70] Gu, WY, Sun, DN, Lai, WM, Mow, VC (2004). Analysis of the dynamic permeation experiment with implication to cartilaginous tissue engineering. *Journal of Biomechanical Engineering*. 126 485-91.
- [3.71] Mow, VC, Ateshian, GA, Lai, WM, Gu, WY (1998). Effects of the fixed charges on the stress relaxation behavior of hydrated soft tissue in a confined compression problem, *International Journal of Solids and Structures*. 35 4945-62.
- [3.72] Iatridis, JA, Laible, JP, Krag, MH (2003). Influence of fixed charge density magnitude and distribution on the intervertebral disc: applications of a poroelastic and chemical electric (PEACE) model. *Journal of Biomechanical Engineering*. 125 12-24.
- [3.73] Lai, WM, Sun, DD, Atheshian, GA, Guo, XE, Mow, VC (2002). Electrical signals for chondrocytes in cartilage. *Biorheology*. 39 39-45.
- [3.74] Gu, WY, Lai, WM, Mow, VC (1998). A mixture theory for charged-hydrated soft tissues containing multi-electrolytes: passive transport and swelling behaviors. *Journal of Biomechanical Engineering*. 120 169-80.
- [3.75] Ateshian, GA, Chahine, NO, Basalo, IM, Hung, CT (2004). The correspondence between equilibrium biphasic and triphasic material properties in mixture models of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*. 37 391-400.

- [3.76] Levenston, ME, Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1998). Variationally derived 3-field finite element formulations for quasistatic poroelastic analysis of hydrated biological tissues. *Computer Methods in Applied Mechanics & Engineering*, 156(1-4) 231-46.
- [3.77] Levenston, ME, Eisenberg, SR, Grodzinsky, AJ (1998). A variational formulation for coupled physicochemical flows during finite deformations of charged porous media. *International Journal of Solids & Structures*. 35 4999-5019.
- [3.78] Levenston, ME, Frank, EH, Grodzinsky, AJ (1999). Electrokinetic and poroelastic coupling during finite deformations of charged porous media. *Journal of Applied Mechanics*. 66(2) 323-33.
- [3.79] Westermann-Clark, GB, Anderson, JL (1983). Experimental verification of the space-charge model for electrokinetics in charged microporous membranes. *Journal of the Electrochemical Society*. 130(4) 839-47.

- [4.1] Quenneville, E, Garon, M, Légaré, A, Buschmann, MD (2004). Positive electric potentials detected at the cartilage/bath interface during compression and their importance in clinical cartilage diagnostics. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 29 528.
- [4.2] de Lint, SWB, Biesheuvel, MP (2002). Application of the charge regulation model to transport of ions through hydrophilic membranes: one-dimensional transport model for narrow pores (nanofiltration). *Journal of Colloid and Interface Science*. 251 131-42.
- [4.3] Melcher, JR (1981). Continuum electromechanics. *MIT Press, Cambridge, MA*. pp. 3.15-3.18.
- [4.4] Carnie, SL, Torrie, GM (1984). Statistical mechanics of the electrical double layer. *Advances in Chemical Physics*. 56 141-253.
- [4.5] Fixman, M (1979). The Poisson-Boltzmann equation and its application to polyelectrolytes. *Journal of Chemical Physics*. 70 4995-5005.

- [4.6] Helfferich, F (1962). Ion exchange. *McGraw-Hill Inc., New York*.
- [4.7] Schuss, Z, Nadler, B, Eisenberg, RS (2001). Derivation of Poisson and Nernst-Planck equations in a bath and channel from a molecular model. *Physical Review E.*, 64 036116.
- [4.8] Markowich, PA (1986). The stationary semiconductor device equations. *Springer-Verlag, Vienna and New York*.
- [4.9] Gardner, CL, Jerome, JW, Eisenberg, RS (2002). Electrodifffusion model simulation of rectangular current pulses in a voltage-biased biological channel. *Journal of Theoretical Biology.* 219 291-9.
- [4.10] Park, JH, Jerome, JW (1997). Qualitative properties of steady-state Poisson-Nernst-Planck systems: mathematical study. *Journal on Applied Mathematics.* 57 609-30.
- [4.11] Bender, CM, Orszag, SA (1978). Advanced mathematical methods for scientists and engineers, *McGraw-Hill Inc. New York, NY.* 612 p.
- [4.12] MacGillivray, AD (1968). Nernst-Planck equations and the electroneutrality and Donnan equilibrium assumptions. *Journal of Chemical Physics.* 48 2903-7.
- [4.13] Shampine, LF, Kierzenka, J, Reichelt, MW (2000). Solving boundary value problems for ordinary differential equations in Matlab with bvp4c. Disponible sur Internet: <ftp://ftp.mathworks.com>
- [4.14] The MathWorks Inc. Matlab function reference: BVP4C (error tolerance properties). Disponible sur Internet: <http://www.mathworks.com>
- [4.15] Bartlett, JH, Kromhout, RA (1952). The Donnan equilibrium. *Bulletin of Mathematical Biophysics.* 14 385-91.
- [4.16] Mauro, A (1962). Space charge regions in fixed charge membranes and the associated property of capacitance. *Biophysical Journal.* 2 179-98.
- [4.17] Debye, VP, Hückel, E (1923). Zur theorie der elektrolyte. I. Gefrierpunktserniedrigung und verwandte erscheinungen. *Physikalische Zeitschrift.* 24 185-206.

- [4.18] Ohshima, H, Ohki, S (1985). Donnan potential and surface potential of a charged membrane. *Biophysical Journal*. 47 673-8.
- [4.19] Grodzinsky, AJ, Grimshaw, PE (1990). Electrically and chemically controlled hydrogels for drug delivery, in Pulsed and self-regulated drug delivery. *J. Kost Ed., CRC Press, Inc., Boston, MA*. pp. 47-64.
- [4.20] De, KS, Aluru, NR, Johnson, B, Crone, WC, Beebe, DJ, Moore, J (2002). Equilibrium swelling and kinetics of pH-responsive hydrogels: models, experiments, and simulations. *Journal of Microelectromechanical Systems*. 11(5) 544-55.
- [4.21] Charlebois, M, McKee, MD, Buschmann, MD (2004). Non-linear tensile properties of bovine articular cartilage and their variation with age and depth. *Journal of Biomechanical Engineering*. 126 129-37.
- [4.22] Szymczyk, A, Labbez, C, Fievet, P, Vidonne, A, Foissy, A, Pagetti, J (2003). Contribution of convection, diffusion and migration to electrolyte transport through nanofiltration membranes. *Advances in Colloid and Interface Science*. 103 77-94.
- [4.23] Bhattacharjee, S, Chen, JC, Elimelech, M (2001). Coupled model of concentration polarization and pore transport in crossflow nanofiltration. *American Institute of Chemical Engineers Journal*. 47 2733-45.
- [5.1] Mow, VC, Guo, XE (2002). Mechano-electrochemical properties of articular cartilage : Their inhomogeneities. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 4 175-209.
- [5.2] Lanir, Y (1987). Biorheology and Fluid Flux in Swelling Tissues. I. Bicomponent theory for small deformations, including concentration effects. *Biorheology*. 24 173-87.
- [5.3] Wilson, W, van Donkelaar CC, Huyghe, JM (2005). A Comparison Between Mechano-Electrochemical and Biphasic Swelling Theories for Soft Hydrated Tissues. *Journal of Biomechanical Engineering*. 127(1) 158-65.

- [5.4] Ogston, AG, Preston, BN, Wells, JD (1973). On the transport of compact particles through solutions of chain-polymers. *Proceedings of the Royal Society of London A*. 333 297-316.
- [5.5] Maroudas, A, Mizrahi, J, BenHaim, E, Ziv, I (1987). Swelling pressure in cartilage. *Advances in Microcirculation*. 13 203-12.
- [5.6] Zamparo, O, Comper, WD (1989). Hydraulic conductivity of chondroitin sulfate proteoglycan solutions. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 274(1) 259-69.
- [5.7] Mow, VC, Holmes, MH, Lai, WM (1984). Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: A review. *Journal of Biomechanics*. 17(5) 377-94.
- [5.8] Happel, J (1959). Viscous flow relative to arrays of cylinders. *American Institute of Chemical Engineers Journal*. 5 174-77.
- [5.9] Quinn, TM, Dierickx, P, Grodzinsky, AJ (2001). Glycosaminoglycan network geometry may contribute to anisotropic hydraulic permeability in cartilage under compression. *Journal of Biomechanics*. 34 1483-90.

- [6.1] Buschmann, MD (2003). Phénomènes d'échanges en génie tissulaire et en biotechnologie (Notes de cours). *Publications de l'École Polytechnique de Montréal*. Chap. 8 Sect. IV.
- [6.2] Garon, M, Guardo, R, Buschmann, MD (2001). Estimation and sensitivity to cartilage degradation of electromechanical coupling coefficients derived using spatially resolved streaming potentials. *Transactions of the Orthopedic Research Society*. 26 420.
- [6.3] Mansour, J, Mow, VC (1976). The permeability of articular cartilage under compressive strain and at high pressures. *Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 58(4) 509-16.
- [6.4] Li, LP, Herzog, W (2006). Arthroscopic evaluation of cartilage degeneration using indentation testing - influence of indenter geometry. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*. 21(4) 420-6.

- [6.5] Li, LP, Herzog, W (2005). Electromechanical response of articular cartilage in indentation - considerations on the determination of cartilage properties during arthroscopy. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 8(2) 83-91.
- [6.6] Sierpowska, J, Hakulinen, MA, Töyräs, J, Day, JS, Weinans, H, Jurvelin, JS, Lappalainen, R (2005). Prediction of mechanical properties of human trabecular bone by electrical measurements. *Physiol. Meas.* 26 S119-31.
- [6.7] Reynaud, B, Quinn, TM (2006). Tensorial Electrokinetics in Articular Cartilage. *Biophysical Journal*. 91: 2349-55A.

- [A1.1] Ngwa, W, Geier, O, Stallmach, F, Naji, L, Schiller, J, Arnold, K (2002). Cation diffusion in cartilage measured by pulsed field gradient NMR, *European Biophysical Journal*, 31 73-80.
- [A1.2] Mackie, JS, Mears, P (1955). The diffusion of electrolytes in a cation exchange resin membrane. I. Theoretical. *Proceedings of the Royal Society (London)*, A232 498-509.

ANNEXE 1

EFFET D'UNE DIFFÉRENCE DES COEFFICIENTS DE DIFFUSION EN PERMÉATION

A1.1 Introduction

Le formalisme théorique développé au Chapitre IV pour traiter le transport ionique à travers les interfaces de membranes chargées s'applique aussi dans le cas où les coefficients de diffusion ioniques ne sont pas égaux. Dans cet annexe, nous présentons brièvement comment modifier la simulation Matlab pour prendre en compte des coefficients de diffusion distincts et nous discutons brièvement des conséquences de cette modification sur les résultats du modèle.

A1.2 Effet d'une différence des coefficients de diffusion dans la simulation

Le potentiel de diffusion en régime permanent a deux sources, il peut être induit par un gradient de la charge fixe dans la membrane (Chapitre V) ou il peut être induit par une différence des coefficients de diffusion ioniques. Dans l'établissement du modèle nous avons annulé ce dernier en faisant l'hypothèse que les coefficients de diffusion des ions étaient égaux. Il est toutefois possible d'en voir l'effet en incluant les coefficients de diffusion ionique réels dans le modèle. Il est à noter que les coefficients de diffusion utilisés sont les coefficients mesurés dans l'électrolyte. À l'intérieur du cartilage, ces coefficients devraient être légèrement plus faibles à cause de l'encombrement stérique lié à la matrice extracellulaire (moins de 50 % plus faibles) [A1.1, A1.2]. Pour ce faire, il suffit de définir des coefficients relatifs :

$$\lambda^i = \frac{D^i}{D^{av}} = \frac{2D^i}{\sum_i D^i} \quad (\text{A1.1})$$

et de modifier le système d'équation de 1^{er} ordre (notez que la différence de coefficient de diffusion n'influence pas les solutions à l'équilibre) qui devient :

$$\bar{\nabla}^2 \bar{\Phi}_1 = -\frac{1}{2} \sum_i z^i \bar{c}_1^i \quad (\text{A1.2})$$

$$\bar{\nabla} \bar{\Gamma}_1^i = 0 \quad (\text{A1.3})$$

$$\text{Avec } \bar{\Gamma}_1^i = \lambda^i \left(-\bar{\nabla} \bar{c}_1^i - z^i \left(\bar{c}_0^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_1 + \bar{c}_1^i \bar{\nabla} \bar{\Phi}_0 \right) \right) + \bar{c}_0^i \quad (\text{A1.4})$$

Le paramètre de perturbation ne change pas et reste $\beta = \frac{U}{\kappa D^{av}}$. Comme les normalisations ne dépendent pas de λ^i , aucun autre changement n'est nécessaire dans le modèle. Dans le cas d'une solution saline NaCl, nous avons $\lambda^+ = 0,79$ et $\lambda^- = 1,21$. Afin de montrer l'effet des coefficients de diffusion sur les résultats de perméation membranaire en régime permanent, des simulations ont été réalisées à $\bar{\rho}_{FCD} = \pm 0,02, \pm 0,2, \pm 1,13$ et ± 2 pour des distributions de charges fixes constantes. Noter que les maillages de calcul utilisés pour ces simulations sont les mêmes qu'au Chapitre V. Ces résultats sont comparés avec le cas où les coefficients sont égaux. La table A1.1 présente la charge d'espace nette totale normalisée du côté gauche (amont) de la membrane, $\bar{\sigma}_1(g)$, (intégrée depuis le milieu de la membrane jusque dans les bains) pour des simulations à coefficients égaux et réels en fonction de $\bar{\rho}_{FCD}$. Notez que seulement la polarité des charges est inversée du côté droit (en aval). Le rapport de la charge calculée avec les coefficients de diffusion réels sur celle calculée avec des coefficients égaux est aussi présenté.

Table A1.1. Comparaison de la charge d'espace nette totale normalisée en amont de la membrane, $\bar{\sigma}_1(g)$, pour des simulations à coefficients de diffusion égaux et réels.

Distribution de charges fixes	$\bar{\sigma}_1(g)$ (égaux)	$\bar{\sigma}_1(g)$ (réels)	Rapport réels/égaux
$\bar{\rho}_{FCD} = 0,02$	0.019999	0.019981	0.99910
$\bar{\rho}_{FCD} = -0,02$	-0.019999	-0.020023	1.0012
$\bar{\rho}_{FCD} = 0,2$	0.19999	0.19697	0.98490
$\bar{\rho}_{FCD} = -0,2$	-0.19999	-0.20112	1.0057
$\bar{\rho}_{FCD} = 1,13$	0.99041	0.94712	0.95629
$\bar{\rho}_{FCD} = -1,13$	-0.99041	-1.0440	1.0541
$\bar{\rho}_{FCD} = 2$	1.4142	1.3385	0.94647
$\bar{\rho}_{FCD} = -2$	-1.4142	-1.5164	1.0723

À faible charge fixe, l'effet d'une différence de coefficients de diffusion est très limité. Lorsque la charge fixe augmente dans la membrane, l'écart causé par la différence de coefficient devient non négligeable. Par exemple, à $\bar{\rho}_{FCD} = 2$, la charge superficielle totale induite sur l'interface droite (aval) de la membrane est de -1,4142 à coefficients égaux. Avec les coefficients réels, cette valeur diminue à -1,3385. Les valeurs sont identiques, mais de signes opposés en amont. Pour expliquer ce phénomène, il faut se rappeler que trois forces sont en jeu dans la double couche interfaciale de chaque côté de la membrane: la dérive électrique, la diffusion et la convection. Dans ce cas-ci, puisque la membrane modélisée porte une charge positive, son porteur majoritaire est l'ion Cl^- . La concentration de Cl^- est donc plus élevée que celle de Na^+ dans les doubles couches et c'est l'équilibre du chlore qui sera dominant. Puisque le coefficient de diffusion (et par la relation d'Einstein la mobilité) du Cl^- est plus élevé que le coefficient de diffusion ionique moyen (ainsi que la mobilité moyenne), la

perturbation convective de l'équilibre dérive/diffusion sera plus faible que dans le cas où les coefficients seraient égaux. Il en résulte donc une réduction de la charge superficielle induite de chaque côté de la membrane. Une simulation avec $\bar{\rho}_{FCD} = -2$, nous donne une densité de charge superficielle à droite égale à 1,5164. Dans ce cas, nous observons une augmentation de l'amplitude de la charge induite par rapport au cas avec coefficients de diffusion égaux parce que le porteur majoritaire Na^+ présente un coefficient de diffusion inférieur à la moyenne ce qui réduit sa capacité à s'opposer à la perturbation convective et augmente la charge superficielle de chaque côté de la membrane.

A1.3 Conclusion

En géométrie de perméation membranaire, l'hypothèse d'égalité des coefficients de diffusion ioniques a peu de conséquences sur les prédictions du modèle lorsque charge fixe portée par la membrane est faible. Cette hypothèse perd toutefois de sa valeur lorsque la charge fixe de la membrane pousse le système vers les non linéarités de l'équation de Poisson-Boltzmann. Dans ce cas, la génération de charge d'espace à travers la membrane peut être respectivement réduite ou accrue selon que la charge fixe est positive ou négative dans le cas d'une solution saline de NaCl. Dans le cas où la membrane est constituée de cartilage articulaire et qu'elle est baignée dans une solution de NaCl à 150 mM, la sous-estimation des paramètres électriques est de l'ordre de 5 %. Évidemment, les résultats seront différents si d'autres solutions ioniques sont utilisées.

ANNEXE 2

CODE DE PROGRAMMATION MATLAB POUR LA CONVECTION À VITESSE CONSTANTE À TRAVERS UNE MEMBRANE CHARGÉE

A2.1 Introduction

Cette annexe présente le code de programmation Matlab utilisé pour simuler les résultats des chapitres IV et V. Ce programme permet de calculer à l'équilibre et sous perturbation (convection forcée) les différentes variables ioniques (concentrations) et électriques liées à la convection unidimensionnelle à travers une membrane. Les dimensions de la membrane et des bains, de même que la distribution de charges fixes dans la membrane peuvent être ajustées.

A2.2 Code Matlab

```
function membrane

% -- Input parameters -----

nrho = 1;          % Normalized membrane's FCD (nrho=rho/(F*c0))

% Mesh and Membrane and BC tolerance

int = 101;         % Norm. Number of interval in the linear mesh (note: increasing int allows calculation at higher nrho)
nr = 5000;         % Norm. Mesh Right boundary
nl = -5120;        % Norm. Mesh Left boundary
nmr = 0;           % Norm. Membrane Right boundary
nml = -120;        % Norm. Membrane Left boundary
tolerance = 1e-8;  % Solution accuracy (1e-3=0.1%)

% Graphs and Simulation

equilibriumplot = 1; % Plot the equilibrium variables if set to 1
printparameters = 1; % Print different equilibrium parameters related to the calculation
refine0 = 5;        % Refine the equilibrium solution (0=standard, 1=refine mesh by a factor2, etc...)
convection = 1;     % Calculates the effect of convection if set to 1
extraplot = 1;      % Plot the perturbation variables due convection if set to 1
printparameters1 = 1; % Print different convection parameters related to the calculation
saveall = 1;        % Creates the text file named filename with the simulation results if set to 1
filename = 'filename'; % Name of the text file

% Constants & Calculated Parameters

F = 96484;          % Faraday constant F=e*Na (C/M)
R = 8.3144;         % Perfect gas constant (J/(K*M))
T = 300;            % Absolute temperature (K)
```

```

ep = 80*8.854*10^-12; % Bath permittivity ep=epr*ep0 (F/m)
D = 1.68*10^-9; % Average Diffusion constant (m^2/s)
timeini = clock; % Time before calculation
c0 = 100; % Bath concentration (M/m^3) or (mM)
U = 10^-4; % Exudation speed (m/s)
Vt = (R*T)/F; % Thermal voltage (V)
k = sqrt((2*F*c0)/(ep*Vt)); % Debye length reciprocal (m^-1)
ndonnan = asinh(0.5*nrho); % Donnan potential (V)
beta = U/(k*D); % Perturbation parameter
mesh = [linspace(nl,nml,floor(int/4)) linspace(nml+0.0001,((nmr+nml)/2)-0.0001,floor(int/2)) ((nmr+nml)/2)
        linspace(((nmr+nml)/2)+0.0001,nmr-0.0001,floor(int/2)) linspace(nmr,nr,floor(int/4))]; % Calculation Mesh

% -- Calculation the solutions -----

solinit = bvpinit(mesh,@mat4init,[],nrho,nmr,nml); % Initial solution
options = bvpset('RelTol',tolerance); % Improves the quality of the solution
sol = bvp4c(@mat4ode,@mat4bc,solinit,options,nrho,nmr,nml); % Calculates the solutions

% At each iteration this module refine the mesh (x2), calculates the structure of sol and generates a refined solution

for i = 1:refine0,
    for w = 1:(2*length(sol.x)-1),
        if w/2 == floor(w/2)
            soltemp.x(w)=(sol.x(w/2)+sol.x((w/2)+1))/2;
        else
            soltemp.x(w)=sol.x((w+1)/2);
        end;
    end;
    soltemp.y = deval(sol,soltemp.x);
    soltemp.yp = [soltemp.y(2,:);
        (sinh(soltemp.y(1,:))-0.5*nFCD(soltemp.x,nrho,nml,nmr))];
    soltemp.solver = 'bvp4c';
    sol = bvp4c(@mat4ode,@mat4bc,soltemp,options,nrho,nmr,nml); % Calculates the solution
end;

% -- Calculation or renaming of some normalized variables ---

nx0 = sol.x; % norm equilibrium x mesh
nPot0 = sol.y(1,:); % norm equilibrium Pot
ndPot0 = sol.y(2,:); % norm equilibrium grad(Pot(x))
nDDPot0 = sol.yp(2,:); % norm eq. Laplacian(Pot(x))del2(nPot0,nxint)
ncna0 = exp(-nPot0); % Norm. Na(x) concentration
nccl0 = exp(nPot0); % Norm. Cl(x) concentration
dncna0 = -ndPot0.*exp(-nPot0); % Norm. dNa(x)
dncccl0 = ndPot0.*exp(nPot0); % Norm. dCl(x)
ddncna0 = -(ndPot0.*dncna0 + nDDPot0.*ncna0); % Norm. ddNa(x)
ddncccl0 = ndPot0.*dncccl0 + nDDPot0.*nccl0; % Norm. ddCl(x)
for w = 1:length(nx0),
    ncharge0(w) = ncna0(w)-nccl0(w)+nFCD(nx0(w),nrho,nml,nmr); % Norm. space charge
    nFCD0(w)=nFCD(nx0(w),nrho,nml,nmr);
end;
ncharge0tot = trapz(nx0,ncharge0); % Numerical integration of the space charge
ncharge0totabs = trapz(nx0,abs(ncharge0)); % Num. integration of the absolute space charge
for w = 1:length(nx0),
    ncharge0(w) = ncna0(w)-nccl0(w)+nFCD(nx0(w),nrho,nml,nmr); % Norm. space charge
end;
timeafter0 = clock; % Clock time after calculation at equilibrium

% -- Ploting the unnormalized variables -----

if equilibriumplot == 1;

% -- Potential -----

figure;
plot(nx0,nPot0);

```

```

axis([nml-30 nmr+30 min(nPot0) max(nPot0)]);
title(['Norm. Potential vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Norm. Electric Potential (*Vt=' sprintf('%0.3g',Vt) '(V)')]);

% -- Electric Field -----

figure;
plot(nx0,-ndPot0);
axis([nml-30 nmr+30 min(-ndPot0) max(-ndPot0)]);
title(['Norm. Electric field vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Norm. Electric Field (*Vt*k=' sprintf('%0.3g',Vt*k) '(V/m)')]);

% -- Plot of cna and ccl -----

figure;
plot(nx0,ncna0); hold on; plot(sol.x,nccl0,'r');
axis([nml-30 nmr+30 min([ncna0 nccl0]) max([ncna0 nccl0])]);
title(['Norm. Na and Cl conc. vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Norm. Na and Cl (*c0=' sprintf('%0.3g',c0) '(mM)')]);

% -- Plot of the space charges -----

figure;
plot(nx0,ncharge0);
axis([nml-30 nmr+30 min(ncharge0) max(ncharge0)]);
title(['Norm. space charge vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Norm. Space charge (*F*c0=' sprintf('%0.3g',F*c0) '(C)')]);

% -- Plot of the nFCD -----

figure;
plot(nx0,nFCD0);
axis([nml-30 nmr+30 min(nFCD0) max(nFCD0)]);
title(['Norm. FCD vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Norm. FCD (*F*c0=' sprintf('%0.3g',F*c0) '(C)')]);

end;

% -- Print of different parameters at equilibrium -----

if printparameters == 1
    fprintf('\nEquilibrium%g\n');
    fprintf('\n  Input Parameters:%g\n');
    fprintf('\n          nrho = %g\n',nrho);
    fprintf('    Bath concentration, c0 (mM) = %g\n',c0);
    fprintf('          Int = %g\n',int);
    fprintf('          nr = %g\n',nr);
    fprintf('          nl = %g\n',nl);
    fprintf('          nmr = %g\n',nmr);
    fprintf('          nml = %g\n',nml);
    fprintf('          Tol = %g\n',tolerance);
    fprintf('          Refine0 = %g\n',refine0);
    if saveall == 1
        fprintf('          Filename = %s\n',filename);
    end;
    fprintf('\n  Calculated Parameters:%g\n');
    fprintf('\n          Fixed charge density (mEq) = %g\n',nrho*c0);
    fprintf('    Calculated Donnan Potential (V) = %0.10g\n',nPot0(floor(length(nx0)/2)+1)*Vt);
    fprintf('    Real Donnan Potential (V) = %0.10g\n',ndonnan*Vt);
    fprintf('    Rel. Err. Donnan = %0.3g\n', (ndonnan-nPot0(floor(length(nx0)/2)+1))/ndonnan);
    fprintf('    Debye length (m) = %0.3g\n',1/k);
end

```

```

fprintf('      Norm. Total space charge = %0.3g\n',ncharge0tot);
fprintf('      Abs norm. total space charge = %0.3g\n',ncharge0totabs);
fprintf('      Relative error in space charge = %0.3g\n',ncharge0tot/ncharge0totabs);
fprintf('      Calculation time (s) = %0.3g\n',etime(timeafter0,timeini));
fprintf('\n      Normalization Constants:%g\n');
fprintf('\n      Potential (in V) (Vt) = %0.3g\n',Vt);
fprintf('      Electric Field (in V/m) (Vt*k) = %0.3g\n',Vt*k);
fprintf('      Na and Cl Concentrations (in mM) (c0) = %0.3g\n',c0);
fprintf('      Space Charge (in C/m3) (F*c0) = %0.3g\n',F*c0);
end;

% -----
% -----      1st order perturbation      -----
% -----

if convection==1,

% -- Numerical calculation of the perturbation induced by convection -----

solinit1 = bvpinit(nx0,@mat4init1,[],sol,nrho,nml,nmr);           % Initial solution
sol1 = bvp4c(@mat4ode1,@mat4bc1,solinit1,options,sol,nrho,nml,nmr); % Calculates the solution

% -- Calculation or renaming of some normalized variables first order---

x1nx = sol1.x;                                     % norm 1st order x mesh
x1nPot = sol1.y(1,:);                               % norm 1st order Pot
x1ndPot = sol1.y(2,:);                               % norm 1st order grad(Pot)
x1nddPot = sol1.y(2,:);                             % norm 1st order Laplacian(Pot)
x1ncna = sol1.y(3,:);                               % norm 1st order Na
x1dncna = sol1.y(4,:);                               % norm 1st order dNa
x1nccl = sol1.y(5,:);                               % norm 1st order Cl
x1dncccl = sol1.y(6,:);                             % norm 1st order dCl
x1ncharge = x1ncna-x1nccl;                          % norm 1st order Space Charge induced by convection

% Calculates left and right norm. space charges
x1nchargeleft = x1ncharge;
x1nchargeleft(floor(length(x1ncharge)/2):end) = [];
x1nxleft = x1nx;
x1nxleft(floor(length(x1nx)/2):end) = [];
x1nchargeright = x1ncharge;
x1nchargeright(1:ceil(length(x1ncharge)/2)) = [];
x1nxright = x1nx;
x1nxright(1:ceil(length(sol1.x)/2)) = [];
x1nargetot = trapz(x1nx,x1ncharge);                  % norm 1st order total Space Charge
x1nargetotleft = trapz(x1nxleft,x1nchargeleft);      % norm 1st order left Space Charge
x1nargetotright = trapz(x1nxright,x1nchargeright);   % norm 1st order right Space Charge

% Calculates flux components
fluxdiffna = -x1dncna;
fluxdiffcl = -x1dncccl;
fluxmigtotna = -ncna0.*x1ndPot-x1ncna.*ndPot0;
fluxmigtotcl = nccl0.*x1ndPot+x1nccl.*ndPot0;
fluxmig1na = -ncna0.*x1ndPot;
fluxmig1cl = nccl0.*x1ndPot;
fluxmig2na = -x1ncna.*ndPot0;
fluxmig2cl = x1nccl.*ndPot0;
fluxconvna = ncna0;
fluxconvcl = nccl0;

% Calculates current components
curdiff = fluxdiffna-fluxdiffcl;
curmigtot = fluxmigtotna-fluxmigtotcl;
curmig1 = fluxmig1na-fluxmig1cl;
curmig2 = fluxmig2na-fluxmig2cl;
curconv = fluxconvna-fluxconvcl;
curtot = curdiff+curmigtot+curconv;

```

```

% Local field approximation
for w = 1:length(x1nx),
    nFCD1(w) = nFCD(x1nx(w),nrho,nml,nmr);
end;
approxchamp = nFCD1./sqrt(4+nFCD1.^2);           % Approx. Field
approxcharge = 2*gradient(approxchamp,x1nx);      % Approx. Charge
approxpot = -cumtrapz(x1nx,approxchamp);          % Approx. Potential

% Calculates left and right approxcharge
approxchargeleft = approxcharge;
approxchargeleft(floor(length(approxcharge)/2):end) = [];
dleft = x1nx;
dleft(floor(length(x1nx)/2):end) = [];
approxchargeright = approxcharge;
approxchargeright(1:ceil(length(approxcharge)/2)) = [];
dright = x1nx;
dright(1:ceil(length(sol1.x)/2)) = [];
approxchargetot = trapz(x1nx,approxcharge);        % norm 1st order approx. total Space Charge
approxchargetotleft = trapz(dleft,approxchargeleft); % norm 1st order approx. left Space Charge
approxchargetotright = trapz(dright,approxchargeright); % norm 1st order approx. right Space Charge

timeafter1 = clock;           % Clock time at the end;

% -- Plotting the unnormalized variables under convection -----

if extraplot == 1

% -- Potential -----

figure;
plot(x1nx,x1nPot); hold on; plot(x1nx,approxpot,'r');
axis([nml-30 nmr+30 min(min(x1nPot),min(approxpot)) max(max(x1nPot),max(approxpot))]);
title(['Norm. 1st order pert. pot vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=" sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')']);
ylabel(['Norm. Electric Potential (*V*beta=" sprintf('%0.3g',V*beta) '(V)')']);

% -- Electric Field -----

figure;
plot(x1nx,-x1ndPot);
axis([nml-30 nmr+30 min(-x1ndPot) max(-x1ndPot)]);
title(['Norm. 1st order pert. E vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=" sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')']);
ylabel(['Norm. Electric Field (*Vt*k*beta=" sprintf('%0.3g',Vt*k*beta) '(V/m)')']);

% -- Plot of cna and ccl -----

figure;
plot(x1nx,x1ncna); hold on; plot(x1nx,x1nccl,'r');
axis([nml-30 nmr+30 min([x1ncna x1nccl]) max([x1ncna x1nccl])]);
title(['Norm. 1st order pert. Na and Cl conc. vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=" sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')']);
ylabel(['Norm. Na and Cl (*c0*beta=" sprintf('%0.3g',c0*beta) '(mM)')']);

% -- Plot of the space charges & approxcharge -----

figure;
plot(x1nx,x1ncharge); hold on; plot(x1nx,approxcharge,'r');
axis([nml-30 nmr+30 min(min(x1ncharge),min(approxcharge)) max(max(x1ncharge),max(approxcharge))]);
title(['Norm. 1st order pert. SC vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=" sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')']);
ylabel(['Norm. Space charge (*F*c0*beta=" sprintf('%g',F*c0*beta) '(C)')']);

% -- Plot of the approxcharge only -----

```

```

figure;
plot(x1nx,approxcharge);
axis([nml-30 nmr+30 min(approxcharge) max(approxcharge)]);
title(['Norm. approxcharge vs distance from the interface at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Approx. Norm. Space charge (F*c0*beta=' sprintf('%g',F*c0*beta) '(C)')]);

% -- Plot of the current components -----

figure;
plot(x1nx,curdiff); hold on; plot(x1nx,curmig1,'r'); hold on; plot(x1nx,curconv,'g'); hold on; plot(x1nx,curmig2,'y')
axis([nml-30 nmr+30 min(min(curmig1),min(curconv)) max(max(curmig1),max(curconv))]);
title(['Norm. Diff(b), Mig1(r), Mig2(y) & Conv(g) Currents vs distance at nrho = ' sprintf('%g',nrho) '.']);
xlabel(['Norm. Distance from the interface (*1/k=' sprintf('%0.3g',1/k) '(m)')]);
ylabel(['Norm. Current Components(F*k*D*c0*beta=' sprintf('%g',F*k*D*c0*beta) '(A/m2)')]);

end;

% -- Print of different parameters -----

if printparameters1 == 1

fprintf('\nConvection 1st order%g\n');
fprintf('\n Input Parameters:%g\n');
fprintf('\n Exudation speed (m/s) = %g\n',U);
fprintf('\n Calculated Parameters:%g\n');
fprintf('\n Perturbation parameter (beta) = %0.5g\n',beta);
fprintf(' Tot. norm.space charge = %0.5g\n',x1nchargetot);
fprintf(' Left side = %0.5g\n',x1nchargetotleft);
fprintf(' Right side = %0.5g\n',x1nchargetotright);
fprintf(' Approx. Left side = %0.5g\n',approxchargetotleft);
fprintf(' Approx. Right side = %0.5g\n',approxchargetotright);
fprintf(' Relative difference = %0.5e\n',(abs(x1nchargetotright)-abs(x1nchargetotleft))/x1nchargetotleft);
fprintf(' Electric Field left = %0.5g\n',-x1ndPot(1));
fprintf(' Potential variation = %0.5g\n',x1nPot(end));
fprintf(' Approx. Potential variation = %0.5g\n',approxpot(end));
fprintf(' Conc. variation (r/l) = %0.5g\n',(x1ncna(end)-x1ncna(1)));
fprintf(' Pert. Calculation time (s) = %0.5g\n',etime(timeafter1,timeafter0));
fprintf(' Total Calculation time (s) = %0.5g\n',etime(timeafter1,timeini));
fprintf('\n Normalisation Constants:%g\n');
fprintf('\n 1st order Potential (in V) (Vt*beta) = %0.3g\n',Vt*beta);
fprintf(' 1st order Electric Field (in V/m) (Vt*k*beta) = %0.3g\n',Vt*k*beta);
fprintf(' 1st order Na and Cl Conc. (in mM) (c0*beta) = %0.3g\n',c0*beta);
fprintf(' 1st order Space Charge (in C/m3) (F*c0*beta) = %0.3g\n',F*c0*beta);
fprintf(' 1st order Surface Charge (in C/m2) (F*c0*beta/k) = %0.3g\n',F*c0*beta/k);

end;

end;

% -- Save different parameters and variable -----

if saveall == 1

constants = transpose([nrho int nr nl nmr nml tolerance refine0 U beta]);
order0 = transpose([nx0; nPot0; -ndPot0; ncna0; nccl0; ncharge0]);
normorder0 = transpose([1/k Vt Vt*k c0 c0*F]);
charge1 = [];
order1 = [];
normorder1 = [];
if convection == 1
charge1 = transpose([x1nchargetotleft x1nchargetotright approxchargetotleft approxchargetotright x1nPot(end)
approxpot(end)]);
order1 = transpose([x1nx; nFCD1; x1nPot; approxpot; -x1ndPot; approxchamp; x1ncna; x1nccl; x1ncharge;
approxcharge; curdiff; curmig1; curmig2; curconv]);
normorder1 = transpose([1/k Vt*beta Vt*beta Vt*beta*k Vt*beta*k c0*beta c0*beta c0*U*beta c0*U*beta

```

```

F*k*D*c0*beta F*k*D*c0*beta F*k*D*c0*beta F*k*D*c0*beta]);
end;

save(filename,'constants','order0','normorder0','charge1','order1','normorder1','-ASCII','-tabs');

end;

% -- Fonction describing the membrane FCD -----
function nFCDout = nFCD(x,nrho,nml,nmr)

fcddist = 0;

%%%%%% Constant %%%%%%
if fcddist == 0
    if x<nml
        nFCDout = 0;
    elseif x>=nml & x<=nmr
        nFCDout = nrho;
    else
        nFCDout = 0;
    end;
end;

%%%%%% trapezoidal %%%%%%
if fcddist == 1
    if x<nml
        nFCDout = 0;
    elseif x>=nml & x<=nml+(nmr-nml)/4
        nFCDout = (nrho/((nmr-nml)/4))*(x-nml);
    elseif x>=nml+(nmr-nml)/4 & x<=nmr-(nmr-nml)/4
        nFCDout = nrho;
    elseif x>=nmr-(nmr-nml)/4 & x<=nmr
        nFCDout = -(nrho*x)/((nmr-nml)/4);
    else
        nFCDout = 0;
    end;
end;

%%%%%% Triangle %%%%%%
if fcddist == 2
    if x<nml
        nFCDout = 0;
    elseif x>=nml & x<=nml+(nmr-nml)/2
        nFCDout = (nrho/((nmr-nml)/2))*(x-nml);
    elseif x>=nmr-(nmr-nml)/2 & x<=nmr
        nFCDout = -(nrho*x)/((nmr-nml)/2);
    else
        nFCDout = 0;
    end;
end;

%%%%%% sinusoidal %%%%%%
if fcddist == 3
    if x<nml
        nFCDout = 0;
    elseif x>=nml & x<=nmr
        nFCDout = nrho*sin((2*pi*(x-nml))/(nmr-nml));
    else
        nFCDout = 0;
    end;
end;

% -----
% -- Functions sol -----
% -----

```

```

function dydx = mat4ode(x,y,nrho,nmr,nml)

dydx = [y(2)
        (sinh(y(1))-0.5*nFCD(x,nrho,nml,nmr))];

% -- BCs -----

function res = mat4bc(ya,yb,nrho,nmr,nml)

res = [ ya(1)
        yb(2)-ya(2) ];

% -- Initial guess solution -----

function yinit = mat4init(x,nrho,nmr,nml)

yinit = [ 0
          0 ];

% -----
% -- Functions 1st order (sol1) --
% -----

function dydx = mat4ode1(x,y,sol,nrho,nml,nmr)

y0 = deval(sol,x);
dydx = [y(2)
        -(1/2)*(y(3)-y(5))
        y(4)
        exp(-y0(1))*(1/2)*(y(3)-y(5))+y0(2)*exp(-y0(1))*y(2)-y(3)*(sinh(y0(1))-0.5*nFCD(x,nrho,nml,nmr))-y(4)*y0(2)-
        y0(2)*exp(-y0(1))
        y(6)
        -exp(y0(1))*(1/2)*(y(3)-y(5))+y0(2)*exp(y0(1))*y(2)+y(5)*(sinh(y0(1))-
        0.5*nFCD(x,nrho,nml,nmr))+y(6)*y0(2)+y0(2)*exp(y0(1))];

% -- Extra BCs -----

function res = mat4bc1(ya,yb,sol,nrho,nml,nmr)

res = [ ya(1)
        yb(2)-ya(1)
        ya(3)
        yb(5)
        yb(3)
        ya(5)];

% -- Initial guess solution -----

function yinit = mat4init1(x,sol,nrho,nml,nmr)

yinit = [ 0
          0
          0
          0
          0
          0 ];
% -----

```

ANNEXE 3

CODE DE PROGRAMMATION MATLAB POUR LE PROBLÈME DE LA COMPRESSION CONFINÉE

A3.1 Introduction

Cette annexe de la thèse présente le code de programmation Matlab utilisé pour simuler les résultats du chapitre VI. Ce programme permet de calculer à l'aide d'équations analytiques (disponibles dans la littérature) les variables mécaniques pour un échantillon soumis à un test de compression confinée. Il permet aussi le calcul des variables électriques du problème à l'aide des expressions d'approximation développées au chapitre V. Les dimensions de l'échantillon, la concentration saline du bain, de même que la distribution de charges fixes dans l'échantillon peuvent être ajustées.

A3.2 Code Matlab

```
function confinedcompression
```

```
% This function graphs the solutions for the standard confined compression problem for sinusoidal compressions at the
% surface (namely: the displacement u, deformation eps, relative speed v, pressure p and stress). These analytical
% solutions are available in the literature. It also calculates the fcd distribution during compression using the fcd profile
% at rest and the induced tissue local deformation.
% Using the formula for the net charge density induced by convection through a variable fcd, it calculates the net charge
% density everywhere in the system and calculates related electric field and potential.
% All these variables can be calculated in function of the frequency
```

```
% -- Input parameters -----
```

```
% Constants
F = 96484; % Faraday constant F=e*Na (C/M)
R = 8.3144; % Perfect gas constant (J/(K*M))
T = 300; % Absolute temperature (K)
Vt = (R*T)/F; % Thermal voltage (V)
ep = 80*8.854e-12; % Bath permittivity ep=epr*ep0 (F/m)
```

```
% Material and bath properties
HA = 0.99e6; % Module aggregate (N/m2)
K = 3e-15; % Permeability (Ns/m4)
L = 0.00075; % Cartilage thickness (m)
c0 = 1; % Bath concentration (mM/m3)
rho0 = -85; % Constant cartilage's FCD (mEq)
```

```

nrho0 = rho0/(c0);          % Normalized cartilage's FCD
Dav = ((1.33+2.03)/2)*1e-9; % Av. Diff. const. in free bath for Na Cl (m2/s)

% Imposed surface deformation (sinusoidal) parameters
offset = 0.15*L;           % Precompression offset
u0a = 0.01*(L-offset);     % Imposed constant amplitude of compression (m) set at 1% of precompressed
                                % thickness (Note only valid for small deformation)
Ln = L-offset;             % Thickness after compression
zn = [-1:0.001:1];         % Calculation mesh
zs = floor(length(zn)/2)+1; % Index for the surface
s0 = HA*K/Ln^2;            % Characteristic angular frequency
freq=[-3:0.05:1];          % Frequency Range (log)

% Display of results
plots = [-1];              % Plots the variables vs z at frequency = 10^plots
printparameters1 = [-1];  % Prints parameters at frequency = 10^printparameters1 or at all freq. if set to 1
plotfreq = 1;              % Plots different parameters vs frequencies
saveall = 1;
filenamez = 'filenamez ';  % Name of the text file
filenamef = 'filenamef ';  % Name of the text file

% Calculation of the normalized FCD in function of depth
for j = 1:length(zn),
    nrho(j) = nFCD(zn(j),nrho0);
end;

% Simulation at specified frequencies
for n=1:length(freq),
    f = 10^freq(n);        % Tested frequency (Hz)
    w = 2*pi*f;            % Angular frequency (Rad)
    s = i*w;               % Laplace variable
    sn = s/s0;             % Norm. Laplace variable

% Displacement
un0=1;                    % Norm. compl. ampl. of the displ. imposed at surf. (sinusoidal steady state)
for j = 1:length(zn),
    if zn(j)<0
        un(j)=un0;        % In the bath, the displacement is the same than at the surface
    else
        un(j) = un0*(sinh(sqrt(sn)*(1-zn(j)))/sinh(sqrt(sn)));
    end;
end;
unc = abs(un);            % Norm. complexe amplitude of the displacement
una = angle(un)*(180/pi); % Phase of the displacement
normun = u0a;            % Norm. constant for the displacement (m)

% Deformation
epsn = -gradient(un,zn);
epsnc = abs(epsn);        % Norm. compl. Ampl. of the deformation (compression is positive)
epsna = angle(-epsn)*(180/pi); % Phase of the deformation
normepsn = u0a/Ln;        % Norm. constant for the deformation

% Relative speed
vnc = -abs(sn.*un);       % Norm. complexe amplitude of the speed
vna = angle(-sn.*un)*(180/pi); % Phase of the speed
normvn = s0*u0a;          % Norm. constant for the speed (m/s)

% Pressure
for j = 1:length(zn),
    if zn(j)<=0
        pn(j)=0;          % In the bath, the pressure is 0
    else
        pn(j) = -epsn(j)+epsn(zs+1);
    end;
end;
pnc = abs(pn);            % Norm. complexe amplitude of the pressure

```

```

pna = angle(pn)*(180/pi);          % Phase of the pressure
normpn = HA*normepsn/1e6;          % Norm. constant for the pressure (Mpa)

% Stress
stressn = abs(sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)));          % Norm. complexe amplitude of the stress
stressa = angle(sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)));          % Phase of the stress
normstressn = HA*normepsn/1e6;          % Norm. constant for the stress (Mpa)

% Dynamic Stiffness
dynstiffnessn = stressn;          % Norm. complexe amplitude of the dyn. stiffness
dynstiffnessa = stressa;          % Phase of the dyn. stiffness
normdynstiffness = HA/1e6;          % Norm. constant for the dynamic stiffness (Mpa)

% Deformed FCD during compression
nrhodef = nrho./(1-epsnc*normepsn);          % Norm. FCD
nrhodefa = angle(nrho./(1-epsnc*normepsn))*(180/pi);          % Phase of the FCD
normnrho = c0;          % Norm. constant for the FCD (mEq)

% Electric field induced during compression
fieldn = (nrhodef./sqrt(nrhodef.^2+4)).*vnc;          % Norm. electric field
fielda = angle(((nrho./(1-epsn*normepsn))./sqrt((nrho./(1-epsn*normepsn)).^2+4)).*(-sn.*un))*(180/pi);          % Phase Field
normfieldn = u0a*Vt*K*HA/(Ln^2*Dav);          % Norm. constant for the electric field (V/m)

% Net space charge induced during compression
rhosc = 2*gradient(fieldn,zn);          % Norm. net space charge
rhosca = angle(2*gradient(((nrho./(1-epsn*normepsn))./sqrt((nrho./(1-epsn*normepsn)).^2+4)).*(-sn.*un),zn))*(180/pi);
normrhosc = u0a*ep*Vt*K*HA/(Ln^3*Dav);          % Norm. constant for the net space charge (C/m3)

% Potential induced during compression
potn = cumtrapz(zn,-fieldn);          % Norm. electric potential
temp = cumtrapz(zn,-((nrho./(1+gradient(un,zn)*normepsn))./sqrt((nrho./(1+gradient(un,zn)*normepsn)).^2+4)).*(-sn.*un)));
pota = angle(temp)*(180/pi)+180;          % Phase (180deg is added because of the abs. value of pot)
normpotn = normfieldn*Ln;          % Norm. constant for the electric potential (V)

% Ke induced during compression
ke = 10^9*((Vt*K)/Dav)*nrhodef./sqrt(4+nrhodef.^2);          % Ke vs depth
kea = angle(10^9*((Vt*K)/Dav)*(nrho./(1-epsn*normepsn))./sqrt(4+(nrho./(1-epsn*normepsn)).^2))*(180/pi);          % Phase
keaverage = trapz(zn,ke);          % Average Ke through depth

% Record values vs frequencies
ffreq(n) = f;          % Frequencies vs frequencies
epsncfreq(n) = epsnc(zs);          % Norm. Max deformation near surface vs frequencies
vncfreq(n) = vnc(zs);          % Norm. Max speed near surface vs frequencies
dynstiffnessnfreq(n) = abs(normdynstiffness*sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)));          % Norm. Stress vs frequencies
dynstiffnessafreq(n) = angle(normdynstiffness*sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)))*(180/pi);          % Norm. Stress phase vs frequencies
dynstiffnessnserie(n) =
    abs((8.3*normdynstiffness*sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)))/(8.3+normdynstiffness*sqrt(sn)*coth(sqrt(sn))));
    %This include the effect of the platen stiffness (for grod87)
dynstiffnessaserie(n) =
    angle((8.3*normdynstiffness*sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)))/(8.3+normdynstiffness*sqrt(sn)*coth(sqrt(sn)))*(180/pi);
    %This include the effect of the platen stiffness (for grod87)
potnfreq(n) = potn(end);          % Norm. Potential difference vs frequencies
potafreq(n) = pota(end);          % Norm. Potential difference phase vs frequencies
potnserie(n) = normpotn*1000*potn(end)*(-3.2)/(normpotn*1000*potn(end)-3.2);
    % Pot. Ampl. including the effect of the platen stiffness (for grod87)
potaserie(n) = angle(normpotn*1000*temp(end)*(-3.2)/(normpotn*1000*temp(end)-3.2))*(180/pi)+180;
    % Pot phase including the effect of the platen stiffness (for grod87)
keaveragefreq(n) = keaverage;          % Records Ke vs freq.

% -- Print of different unnormalized parameters -----
if printparameters1 == 1 | printparameters1 == freq(n)
    fprintf('\n          Frequency (Hz) = %0.3g',f);
    fprintf('\n          Bath Concentration (mM) = %0.3g',c0);
    fprintf('\n          Membrane FCD (mEq) = %0.3g',rho0);
    fprintf('\n          Exudation speed (um/s) = %0.3g',normvn*1e6*vnc(zs));

```

```

fprintf('\n          Potentiel Variation (mV) = %0.3g',normpotn*1000*potn(end));
fprintf('\n          Stress on the indenter (MPa) = %0.3g',normstressn*stressn(end));
fprintf('\n          Dynamic Rigidity (MPa) = %0.3g',normdynstiffness*dynstiffnessn(end));
fprintf('\n Total net charge in the system (C/m2) = %0.3g',normrhosc*Ln*trapz(zn,rhosc));
fprintf('\n          Average Ke (mV/MPa) = %0.3g',keaverage);
end;

% -- Figures Things vs z -----

if plots == freq(n)

figure(1);
plot(zn,unc);
axis([zn(1) zn(end) min(unc) max(unc)]);
title(['Norm. Axial displacement vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Axial Displacement (" sprintf('%g',normun) ' m)']);

figure(1000);
plot(zn,una);
axis([zn(1) zn(end) min(una) max(una)]);
title(['Norm. Axial displacement phase vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Axial Displacement Phase (deg)']);

figure(2);
plot(zn,epsnc);
axis([zn(1) zn(end) min(epsnc) max(epsnc)]);
title(['Norm. Axial deformation vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Axial Deformation (" sprintf('%g',normepsn) ' m)']);

figure(2000);
plot(zn,epsna);
axis([zn(1) zn(end) min(epsna) max(epsna)]);
title(['Norm. Axial deformation phase vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Axial Deformation Phase (deg)']);

figure(3);
plot(zn,vnc);
axis([zn(1) zn(end) min(vnc) max(vnc)]);
title(['Norm. Relative speed vs depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Relative speed (" sprintf('%g',normvn) ' m/s)']);

figure(3000);
plot(zn,vna);
axis([zn(1) zn(end) min(vna) max(vna)]);
title(['Norm. Relative speed phase vs depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Relative speed phase (deg)']);

figure(4);
plot(zn,pnc);
axis([zn(1) zn(end) min(pnc) max(pnc)]);
title(['Norm. Pressure vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Pressure (" sprintf('%g',normpn) ' MPa)']);

figure(4000);
plot(zn,pna);
axis([zn(1) zn(end) min(pna) max(pna)]);
title(['Norm. Pressure phase vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Pressure phase (deg)']);

```

```

figure(5);
plot(zn,stressn);
axis([zn(1) zn(end) min(stressn) max(stressn)]);
title(['Norm. Stress vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Stress (" sprintf('%g',normstressn) ' MPa)']);

figure(5000);
plot(zn,stressa);
axis([zn(1) zn(end) min(stressa) max(stressa)]);
title(['Norm. Stress vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Stress phase (deg)']);

figure(6);
plot(zn,nrhodef);
axis([zn(1) zn(end) min(nrhodef) max(nrhodef)]);
title(['Norm. FCD during compression vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. FCD during compression (" sprintf('%g',normnrho) ' mEq)']);

figure(6000);
plot(zn,nrhodefa);
axis([zn(1) zn(end) min(nrhodefa) max(nrhodefa)]);
title(['Norm. FCD during compression vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['FCD phase (deg)']);

figure(7);
plot(zn,fieldn);
axis([zn(1) zn(end) min(fieldn) max(fieldn)]);
title(['Norm. Field vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Field (" sprintf('%g',normfieldn) ' V/m)']);

figure(7000);
plot(zn,fielda);
axis([zn(1) zn(end) min(fielda) max(fielda)]);
title(['Norm. Field vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Field phase (deg)']);

figure(8);
plot(zn,rhoscn);
axis([-1 1 min(rhoscn) max(rhoscn)]);
title(['Norm. net charge vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Net charge (" sprintf('%g',normrhoscn) ' C/m3)']);

figure(8000);
plot(zn,rhosca);
axis([-1 1 min(rhosca) max(rhosca)]);
title(['Norm. net charge vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Net charge phase (deg)']);

figure(9);
plot(zn,potn);
axis([zn(1) zn(end) min(potn) max(potn)]);
title(['Norm. Potential vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Norm. Potential (" sprintf('%g',normpotn*1000) ' mV)']);

figure(9000);
plot(zn,pota);

```

```

axis([zn(1) zn(end) min(pota) max(pota)]);
title(['Norm. Potential vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Potential phase (deg)']);

figure(10);
plot(zn,ke);
axis([zn(1) zn(end) min(ke) max(ke)]);
title(['Ke vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Ke (mV/MPa)']);

figure(10000);
plot(zn,kea);
axis([zn(1) zn(end) min(kea) max(kea)]);
title(['Ke vs norm. depth from the surface (zn) at f = ' sprintf('%g',f) '.']);
xlabel(['Norm. Depth from the surface (" sprintf('%g',Ln) ' m)']);
ylabel(['Ke phase (deg)']);

end;

end;

% Things vs Frequencies

if n>1 & plotfreq == 1

    logffreq = log10(ffreq);

    figure(102);
    plot(logffreq,dynstiffnessnffreq);
    axis([logffreq(1) logffreq(end) 0 max(dynstiffnessnffreq)]);
    title(['Dynamic stiffness vs frequency']);
    xlabel(['Log Frequency']);
    ylabel(['Dynamic stiffness (MPa)']);

    figure(1020);
    plot(logffreq,dynstiffnessaffreq);
    axis([logffreq(1) logffreq(end) 0 max(dynstiffnessaffreq)]);
    title(['Dynamic stiffness Angle vs Frequency']);
    xlabel(['Log Frequency']);
    ylabel(['Dynamic Stiffness Angle (deg)']);

    figure(103);
    plot(logffreq,dynstiffnessnserie);
    axis([logffreq(1) logffreq(end) 0 max(dynstiffnessnserie)]);
    title(['Dynamic stiffness (serie) vs Frequency']);
    xlabel(['Log Frequency']);
    ylabel(['Dynamic Stiffness (Mpa)']);

    figure(1030);
    plot(logffreq,dynstiffnessaserie);
    axis([logffreq(1) logffreq(end) min(dynstiffnessaserie) max(dynstiffnessaserie)]);
    title(['Dynamic stiffness (serie) Angle vs Frequency']);
    xlabel(['Log Frequency']);
    ylabel(['Dynamic Stiffness Angle (deg)']);

    figure(104);
    plot(logffreq,abs(normpotn*1000*potnffreq));
    axis([logffreq(1) logffreq(end) 0 max(abs(normpotn*1000*potnffreq))]);
    title(['Absolute value of potential variation amplitude vs frequency']);
    xlabel(['Log Frequency']);
    ylabel(['Absolute value of potential variation amplitude (mV)']);

    figure(1040);

```

```

plot(logffreq,potafreq);
axis([logffreq(1) logffreq(end) min(potafreq) max(potafreq)]);
title(['Potential variation phase vs frequency']);
xlabel(['Log Frequency']);
ylabel(['Potential variation Phase (deg)']);

figure(105);
plot(logffreq,abs(potnserie));
axis([logffreq(1) logffreq(end) 0 max(abs(potnserie))]);
title(['Potential variation amplitude (serie) vs frequency']);
xlabel(['Log Frequency']);
ylabel(['Potential variation amplitude serie (mV)']);

figure(1050);
plot(logffreq,potaserie);
axis([logffreq(1) logffreq(end) min(potaserie) max(potaserie)]);
title(['Potential variation (serie) phase vs frequency']);
xlabel(['Log Frequency']);
ylabel(['Potential variation serie phase (deg)']);

figure(107);
plot(logffreq,keaveragefreq);
axis([logffreq(1) logffreq(end) min(keaveragefreq) max(keaveragefreq)]);
title(['Average Ke vs frequency']);
xlabel(['Log Frequency']);
ylabel(['Average Ke (mV/Mpa)']);

end;

% **** Save Things ****
if saveall == 1
    temp = transpose([zn; unc; una; epsnc; epsna; vnc; vna; pnc; pna; stressn; stressa; nrhodef; nrhodefa; fieldn; fielda;
        rhosc; rhosca; potn; pota; ke; kea]);
    save(filenamez,'temp','-ASCII','-tabs');
    temp2 = transpose([logffreq; normdynstiffness*dynstiffnessnfreq; dynstiffnessnserie; abs(normpotn*1000*potnfreq);
        abs(potnserie); dynstiffnessafreq; potafreq; dynstiffnessaserie; potaserie; keaveragefreq]);
    save(filenamef,'temp2','-ASCII','-tabs');
end;

% **** Function FCD ****
function nFCDout = nFCD(nz,nrho)
    if nz<0
        nFCDout = 0;
    else
        nFCDout = nrho;
    end;
end;

```