

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉVALUATION DE MODÈLES BIPHASIQUES LINÉAIRES POUR LA
CARACTÉRISATION MÉCANIQUE DE LA PLAQUE DE CROISSANCE

LOÏC BOURGEOIS-COLLIN
DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE MÉCANIQUE)
AVRIL 2012

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

ÉVALUATION DE MODÈLES BIPHASIQUES LINÉAIRES POUR LA
CARACTÉRISATION MÉCANIQUE DE LA PLAQUE DE CROISSANCE

présenté par : BOURGEOIS-COLLIN, Loïc

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès Sciences Appliquées

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

M. RAISON, Maxime, Ph.D., président

M. LÉVESQUE, Martin, Ph.D., membre et directeur de recherche

Mme VILLEMURE, Isabelle, Ph.D., membre et codirectrice de recherche

M. BUSCHMANN, Michael, Ph.D., membre

À Andréane Lefebvre

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les Professeurs Martin Lévesque et Isabelle Villemure pour leur confiance et leur soutien tout au long de ce projet. Ils ont su me guider efficacement et ont toujours été disponibles pour répondre à mes questions. Chacun a mis son expertise à contribution et j'en suis très reconnaissant. Je souhaite également souligner que ces personnes m'ont aidé à financer mes études et je l'apprécie grandement.

Je remercie Romina Barelo pour avoir répondu à mes questions sur la modélisation et Samira Amini pour avoir mesuré des paramètres essentiels à la réalisation de cette recherche et avoir pris le temps de m'expliquer l'utilisation d'un logiciel d'analyse d'images.

Je veux mentionner que cette recherche a été en partie possible grâce au financement du Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies.

Je veux également remercier ma mère, ma soeur ainsi que mes amis pour leurs encouragements et support moral. Pour terminer, j'ai un remerciement spécial pour Andréane qui est toujours présente pour moi.

RÉSUMÉ

La plaque de croissance est un tissu cartilagineux dont le comportement mécanique en fluage ou en relaxation de contrainte est dépendant du temps, tel celui d'un matériau viscoélastique. Les propriétés mécaniques de la plaque de croissance sont généralement obtenues par le recalage de courbes d'essais de relaxation de contrainte en Compression Non Confinée (CNC) ou Compression Confinée (CC) avec un modèle biphasique poroélastique. Cependant, les modèles biphasiques poroélastiques supposent que la plaque de croissance est un tissu homogène alors que ce tissu cartilagineux est composé de chondrocytes répartis dans une matrice extracellulaire et est histologiquement divisée selon trois zones, soit les zones de réserve, proliférative et hypertrophique. De plus, la forme, la fraction volumique et la dispersion des chondrocytes diffèrent entre chacune des trois zones histologiques. Une étude récente a permis d'observer que l'orientation horizontale des fibres de collagène dans la matrice extracellulaire de la zone de réserve diffère de celle dans les zones proliférative et hypertrophique. Une étude biomécanique révèle également que le comportement mécanique de chaque zone s'apparente à un comportement isotrope transverse. La présente étude avait pour premier objectif d'évaluer le modèle biphasique poroélastique (*Biphasic PoroElastic model* (BPE)) pour la caractérisation mécanique des zones de réserve et proliférative et le modèle biphasique poroélastique isotrope transverse (*Transversely Isotropic Biphasic PoroElastic model* (TIBPE)) pour la zone de réserve. Le deuxième objectif était de vérifier si le comportement isotrope transverse apparent de la zone proliférative pouvait s'expliquer par l'organisation de ses chondrocytes.

Des algorithmes de génération aléatoire ont d'abord été développés afin de créer des Modèles d'Éléments Finis (MEFs) représentant la microstructure détaillée de la zone de réserve et de la zone proliférative. Pour évaluer le BPE, les modèles détaillés des zones de réserve et proliférative ont été représentés par une matrice extracellulaire obéissant au BPE alors que, pour évaluer le TIBPE, la matrice extracellulaire des modèles détaillés de la zone de réserve obéissait au TIBPE. Les propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire ont été déterminées à partir d'une étude de microindentation et d'une étude de caractérisation de la plaque de croissance et de ses trois zones. Comme première approximation, les chondrocytes ont été représentés par un comportement isotrope élastique linéaire dans tous les modèles. Les propriétés mécaniques des chondrocytes ont, de leur côté, été déterminées à partir d'études d'aspiration par micropipette. Afin d'établir le comportement mécanique effectif des zones de réserve et proliférative, des Volumes Élémentaires Représentatifs (VERs) ont été définis

pour des essais de relaxation de contrainte en CNC et CC. Par la suite, des modèles axisymétriques obéissant au BPE ont été optimisés pour recalcr simultanément les réponses des VERs en CNC et CC pour chaque zone dont le comportement de la matrice extracellulaire obéissait au BPE. Les réponses des VERs en CNC et CC de la zone de réserve modélisée avec une matrice extracellulaire obéissant au TIBPE ont été recalées simultanément avec un modèle axisymétrique obéissant au TIBPE. Pour terminer l'évaluation du TIBPE, le modèle axisymétrique, optimisé précédemment, a été utilisé pour prévoir le comportement mécanique d'un VER sous un autre chargement.

Les résultats ont montré que le BPE n'était pas en mesure de prédire le comportement mécanique des zones de réserve et proliférative lorsque ces dernières sont modélisées avec une matrice extracellulaire obéissant au BPE et des chondrocytes isotropes élastiques linéaires. Pour le TIBPE, le recalage simultané a donné des résultats acceptables. Par contre, les propriétés mécaniques optimisées avec le TIBPE n'ont pas permis de prédire le comportement mécanique sous un autre chargement. De plus, les réponses des VERs de la zone proliférative modélisée avec une matrice extracellulaire obéissant au BPE ne présentaient pas un comportement apparent isotrope transverse.

Les résultats de recalage par optimisation du BPE et du TIBPE suggèrent qu'une loi de comportement différente devrait être utilisée pour caractériser le comportement mécanique de la plaque de croissance. D'autre part, le comportement isotrope transverse de la zone proliférative ne peut pas être expliqué par l'organisation de ses chondrocytes, laissant croire que ce comportement est plutôt lié à l'organisation des fibres de collagène. Cependant, cette étude comportait certaines limites. Les principales limites étant la perméabilité constante de la matrice extracellulaire, l'utilisation des modèles biphasiques en petites déformations et la supposition d'un comportement isotrope élastique linéaire pour les chondrocytes. Du côté de la méthodologie, l'obtention des VERs nécessitait plusieurs manipulations de la part de l'utilisateur et l'optimisation aurait pu être plus efficace.

ABSTRACT

The growth plate is a cartilaginous tissue that has a time dependant mechanical behavior in creep or relaxation like a viscoelastic material. The growth plate's mechanical properties are generally obtained by using a biphasic poroelastic model to curve-fit relaxation responses in Unconfined Compression (UC) or Confined Compression (CC). According to the biphasic poroelastic models, the growth plate is a homogenous tissue. It is however composed of chondrocytes distributed within an extracellular matrix and has 3 histological zones: the reserve, the proliferative and the hypertrophic zones. Furthermore, the form, volume fraction and chondrocyte dispersion varies in each of the three histological zones. A recent study has shown that the horizontal orientation of the collagen fibers within the reserve zone's extracellular matrix is different from that of the proliferative and hypertrophic zones. Each zone's mechanical behavior is similar to an isotropic transverse behavior as revealed by a biomechanics study. This study's first objective was to evaluate the Biphasic PoroElastic model (BPE) for the reserve and proliferative zones' mechanical characterization and the Transversely Isotropic Biphasic PoroElastic model (TIBPE) for the reserve zone. The second objective was to verify if the apparent transversely isotropic behavior of the proliferative zone is related to its chondrocytes alignment.

Random generation algorithms were developed in order to generate Finite Element Models (FEMs) representing the detailed microstructure of the reserve and proliferative zones. To evaluate the BPE, the reserve and proliferative zones detailed models had an extracellular matrix that obeyed the BPE whereas the evaluation of the TIBPE was conducted with reserve zone's detailed models with an extracellular matrix that obeyed the TIBPE. As a first approximation, the chondrocytes were assumed isotropically linear elastic in all models. To obtain the reserve and proliferative zones effective mechanical behavior, Representative Volume Elements (RVEs) were defined for relaxation in both UC and CC. Axisymmetric models obeying the BPE were optimized to simultaneously curve-fit the RVEs' responses in UC and CC for each zone which extracellular matrix behavior obeyed the BPE. In order to evaluate the TIBPE, an axisymmetric model obeying the TIBPE was optimized to simultaneously curve-fit the reserve zone's RVEs' responses in UC and CC for an extracellular matrix obeying the TIBPE. The previously optimized axisymmetric model obeying the TIBPE was then used to predict the mechanical behavior of a RVE under a new mechanical loading.

Results showed that the BPE was not able to predict the mechanical behavior of the

reserve and proliferative zones modeled with an extracellular matrix obeying the BPE and isotropically linear elastic chondrocytes. The results of the simultaneous curve-fitting with the TIBPE gave good results. However, the optimized TIBPE was not able to predict the mechanical behavior for another loading. When the proliferative zone was modeled with an extracellular matrix obeying the BPE, their responses was not like a transversely isotropic behavior.

The curve-fittings' results with the BPE and the TIBPE suggest that a new behavior law could be developed to predict the mechanical behavior of the growth plate. Moreover, the chondrocytes alignment in the proliferative zone can not explain the apparent transversely isotropic behavior of this zone, suggesting that this behavior is related to the collagen fibers' orientation. This study had some limitations. The principal limitations were that the extracellular matrix's permeability was considered constant, the small deformations formulation of the biphasic models were used and the chondrocytes were modeled as an isotropically linear elastic material. For the methodology, the user had to manipulate several files and different softwares to obtain the RVEs and the optimization process could be improved.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES ANNEXES	xvi
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xvii
LISTE DES SYMBOLES	xviii
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	3
2.1 Plaque de croissance	3
2.1.1 Histologie et histomorphométrie de la plaque de croissance	4
2.1.2 Activité cellulaire et croissance des longs os	6
2.1.3 Effets des chargements mécaniques sur les taux de croissance	7
2.1.4 Propriétés mécaniques de la plaque de croissance	9
2.2 Modèles poroélastique et biphasiques	10
2.2.1 Modèle poroélastique linéaire	12
2.2.2 Modèle biphasique poroélastique (<i>Biphasic PoroElastic model</i> (BPE))	14
2.2.3 Modèle biphasique poroélastique isotrope transverse (<i>Transversely Isotropic Biphasic PoroElastic model</i> (TIBPE))	16
2.2.4 Modèle biphasique poroviscoélastique (<i>Biphasic PoroViscoElastic model</i> (BPVE))	18
2.2.5 Équivalence entre les modèles biphasiques et le modèle poroélastique	20

2.2.6	Autres modèles biphasiques	23
2.3	Homogénéisation	24
2.3.1	Définition d'un Volume Élémentaire Représentatif (VER)	24
2.3.2	Génération de modèles à microstructures détaillées	25
CHAPITRE 3	RATIONNELLE ET OBJECTIFS DU PROJET	27
CHAPITRE 4	ARTICLE SCIENTIFIQUE : PERFORMANCE EVALUATION OF HO- MOGENEOUS BIPHASIC MODELS TO CHARACTERIZE THE MECHANICAL BEHAVIOR OF THE GROWTH PLATE VIA FINITE ELEMENT MODELING	29
4.1	Abstract	29
4.2	Introduction	30
4.3	3D FEMs simulations	35
4.3.1	Generation of the detailed microstructure models	35
4.3.2	RVE determination	48
4.3.3	Homogeneous axisymmetric models	50
4.3.4	Homogeneous poroelastic properties optimization and evaluation	50
4.4	Results	53
4.4.1	Homogeneous poroelastic properties optimization and evaluation	53
4.5	Discussion	58
4.6	Conclusion	60
CHAPITRE 5	COMPLÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES	62
5.1	Algorithmes de génération aléatoire	62
5.2	Programmes d'optimisation	62
5.3	Erreur dans la solution analytique du TIBPE	63
CHAPITRE 6	DISCUSSION GÉNÉRALE	67
CHAPITRE 7	CONCLUSION	69
RÉFÉRENCES		71
ANNEXES		78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Propriétés mécaniques de plaques de croissance d'ulnae porcins extraites à partir de tests de relaxation de contrainte en CNC et du TIBPE. Les valeurs indiquées correspondent à la moyenne $\pm$ l'écart type (tableau adapté de Sergerie <i>et al.</i> (2009))	9
Tableau 2.2	Comparaison du modèle poroélastique linéaire et du BPE pour une formulation unidimensionnelle (tableau adapté de Simon (1992))	21
Table 4.1	Histological data of the proliferative zone (means $\pm$ standard deviations)	39
Table 4.2	Mechanical properties of the reserve and proliferative zone containing a BPE matrix for the detailed microstructure models and the optimized properties obtained with homogeneous models (Section 4.3.4)	43
Table 4.3	Mechanical properties of the reserve zone containing a TIBPE matrix for the detailed microstructure models and the optimized properties obtained with homogeneous models (Section 4.3.4)	43
Table 4.4	Detailed microstructure models sizes for each case and test	46
Table 4.5	RVE size for each case and test	48
Table 4.6	Genetic algorithm parameters for the optimization of the RT case with the TIBPE	53

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Schéma présentant la position de la plaque de croissance dans un os long ainsi que ses trois zones histologiques (l'image présentant les zones histologiques est adaptée de Price <i>et al.</i> (1994))	3
Figure 2.2	Schéma présentant la composition de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire (image adaptée de Wilson <i>et al.</i> (2005))	4
Figure 2.3	Schéma présentant la forme moyenne des chondrocytes (a) de la zone proliférative et (b) de la zone hypertrophique de la plaque de croissance proximale de tibias de rats Wistar (image adaptée de Hunziker <i>et al.</i> (1987))	5
Figure 2.4	Radiographies d'un patient avec une scoliose idiopathique adolescente thoracique (a) avant opération et (b) suite à une chirurgie par instrumentation (image adaptée de Weinstein <i>et al.</i> (2008))	7
Figure 2.5	Radiographies d'un patient avec un genu valgum (a) préopératoire, (b) 5 mois après épiphysiodèse partielle et (c) à maturité squelettique (image adaptée de Volpon (1997))	8
Figure 2.6	Schéma présentant un tissu cartilagineux sous un essai de relaxation en CC. Les schémas du haut représentent une coupe du tissu cartilagineux selon un plan parallèle à l'axe de chargement. Les flèches représentent le mouvement du fluide et les lignes horizontales représentent la distribution des déformations (schémas du haut). Le graphique de gauche correspond à l'histoire du déplacement appliqué sur l'échantillon et le graphique de droite correspond à la réponse en contrainte (image adaptée de Mow et Ratcliffe (1997))	11
Figure 2.7	Exemple d'un essai de relaxation de contrainte sur une plaque de croissance distale d'un ulna bovin et les résultats d'optimisation avec le BPE et le TIBPE (image adaptée de Cohen <i>et al.</i> (1998))	18
Figure 2.8	Recalage (a) de la force de réaction et (b) du déplacement latéral du cartilage articulaire d'un humérus bovin avec le TIBPE et la prédiction des résultats avec les modèles optimisés (images adaptées de DiSilvestro <i>et al.</i> (2001))	19

Figure 2.9	Comparaison entre le BPE, un modèle ViscoÉlastique Linéaire (VEL) et le BPVE pour l'optimisation simultanée (a) de la force de réaction et (b) du déplacement latéral du cartilage articulaire d'un humérus bovin (images adaptées de DiSilvestro <i>et al.</i> (2001))	20
Figure 2.10	Comparaison entre la solution d'ABAQUS et la solution analytique de Mak <i>et al.</i> (1987) pour un essai de relaxation de contrainte lors d'une indentation non confinée. t_0 est les temps à la fin du déplacement en rampe (image adaptée de Wu <i>et al.</i> (1998))	22
Figure 2.11	Variation du module d'Young effectif moyen et de l'erreur en fonction de la taille du VER (image adaptée de Kari <i>et al.</i> (2007))	25
Figure 2.12	Exemple d'un cube contenant des renforts sphériques obtenu avec l'algorithme de Segurado et Llorca (2002) pour une fraction volumique de 0.25 (image tirée de Segurado et Llorca (2002))	26
Figure 4.1	Schematics of the (a) unconfined compression and (b) confined compression tests. In unconfined compression, the sample is free to deform laterally and the fluid flows through the lateral surface while the sample is axially compressed. In confined compression, the bottom and lateral surfaces are confined in movement and the fluid is forced to flow through the top surface while the sample is axially compressed.	31
Figure 4.2	Overview of the methodology	34
Figure 4.3	Representation of geometrical parameters used in the generation algorithm of the reserve zone. The darkened regions correspond to the ranges where a cell generation was rejected	35
Figure 4.4	Two examples of the meshing process. A 30 cells reserve zone model (a) imported in ANSYS before the meshing of (b) cells (c) and matrix. A 20 cells proliferative zone model (d) imported in ANSYS before meshing of (e) cells (f) and matrix	37
Figure 4.5	Representation of cell dimensions and vertical septum (v_{gap}) used in the generation algorithm of the proliferative zone	38
Figure 4.6	Example of geometrical parameters (D_{min} , D_{maj}) measured on proliferative chondrocytes from 4-week old porcine ulnar growth plate	38
Figure 4.7	Representation of position ranges for (a, b) the first proliferative cell in a column and (c-f) for the last cell in the column. Doted lines in (a) show where the previous cell would be while the doted lines in (c) and (d) show where the next generated cell would be	40

Figure 4.8	(a, b) Displacement and (c) pore pressure boundary conditions for UC test on detailed microstructure models	44
Figure 4.9	(a, b) Displacement and (c) pore pressure boundary conditions for CC test on detailed microstructure models	45
Figure 4.10	Meshing refinement results for the 5-cell detailed microstructure model of the reserve zone with a BPE matrix under (a) UC and (b) CC . . .	47
Figure 4.11	Reaction force comparison for different detailed microstructure model sizes for the RT case under UC at (a) $t = 50$ s, (b) $t = 150$ s and (c) $t = 700$ s. Each point is the mean reaction force of 30 models and the error bars represent a 95% confidence interval	49
Figure 4.12	Displacement and pore pressure boundary conditions of axisymmetric model in (a) UC and (b) CC	50
Figure 4.13	Reaction forces as a function of time (a) in UC for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and (b) in CC for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the reserve zone with a BPE matrix. The homogeneous model was obtained from the simultaneous optimization of UC and CC data	54
Figure 4.14	Reaction forces as a function of time (a) in unconfined compression for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and (b) in confined compression for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the proliferative zone with a BPE matrix. The homogeneous model was obtained from the simultaneous optimization of UC and CC data	55
Figure 4.15	Reaction forces as a function of time (a) in UC for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and (b) in CC for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the reserve zone with a TIBPE matrix. The homogeneous model was obtained from the optimization of UC data	56
Figure 4.16	Reaction forces as a function of time (a) in unconfined compression for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and (b) in confined compression for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the reserve zone with a TIBPE matrix. The homogeneous model was obtained from the simultaneous optimization of UC and CC data	57

Figure 4.17	Reaction forces as a function of time in hybrid test for the representative detailed microstructure model ($F^{RH}(t_i)$ where H stands for Hybrid) and homogeneous models ($F^{AH}(t_i)$) obtained from the optimization of UC data and from the simultaneous optimization of UC and CC data for the reserve zone with a TIBPE matrix	58
Figure 5.1	Schéma présentant le programme d'optimisation utilisant l'algorithme Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno avec contraintes et à mémoire limitée (<i>Limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno algorithm with Bound constraints</i> (L-BFGS-B)) (Byrd <i>et al.</i> , 1995). Pour l'utilisation d'un algorithme génétique à l'étape 4, l'étape 2 est supprimée et les paramètres optimisés sont ν_{tp} et k	63

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	ALGORITHME DE GÉNÉRATION DE LA ZONE DE RÉSERVE . .	78
Annexe B	ALGORITHME DE GÉNÉRATION DE LA ZONE PROLIFÉRATIVE	80

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

APDL	<i>ANSYS Parametric Design Language</i>
BPE	<i>Biphasic PoroElastic model</i>
BPVE	<i>Biphasic PoroViscoElastic model</i>
CC	<i>Confined Compression</i> ou <i>Compression Confinée</i>
CNC	<i>Compression Non Confinée</i>
DOF	<i>Degree Of Freedom</i>
EF	<i>Éléments Finis</i>
FE	<i>Finite Element</i>
FEM	<i>Finite Element Model</i>
L-BFGS-B	<i>Limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno algorithm with Bound constraints</i>
MEF	<i>Modèle d'Éléments Finis</i>
PB	<i>Proliferative zone with a Biphasic poroelastic matrix</i>
RB	<i>Reserve zone with a Biphasic poroelastic matrix</i>
RT	<i>Reserve zone with a Transversely isotropic biphasic poroelastic matrix</i>
RVE	<i>Representative Volume Element</i>
TIBPE	<i>Transversely Isotropic Biphasic Poroelastic model</i>
UC	<i>Unconfined Compression</i>
VEL	<i>ViscoÉlastique Linéaire</i>
VER	<i>Volume Élémentaire Représentatif</i>

LISTE DES SYMBOLES

a	Rayon d'un échantillon cylindrique
A	Aire
A_n	Paramètre
α	Constante du matériau dans le modèle poroélastique
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$	Facteurs de positionnement des cellules de la zone de réserve
α_4, α_5	Facteurs de positionnement des cellules de la zone proliférative
α_n	Racines de fonctions
B	Module d'élasticité volumique
$\mathbf{C}$	Tenseur de rigidité de la matrice solide
γ_{ij}, γ_i	Déformations de cisaillement
γ_w	Poids spécifique du liquide interstitiel
$\mathbf{d}$	Vecteur des distances entre les cellules
D_{maj}	Diamètre majeur moyen des cellules de la zone proliférative
D_{min}	Diamètre mineur moyen des cellules de la zone proliférative
Δ_i	Paramètres de la solution analytique du TIBPE pour une relaxation de contrainte en CNC
$\mathbf{e}$	Composante déviatorique du tenseur de déformations
e^s	Dilatation de la matrice solide
E, E_i	Modules d'Young
Err	Fonction objectif d'erreur
ϵ	Trace du tenseur de déformations
$\boldsymbol{\varepsilon}$	Tenseur de déformations infinitésimales
ε_{ij}	Déformations longitudinales
$\dot{\varepsilon}_0$	Taux de déformation
$F^{ACC}(t_j)$	Force de réaction en fonction du temps pour le modèle axisymétrique en "CC"
$F^{AUC}(t_i)$	Force de réaction en fonction du temps pour le modèle axisymétrique en "UC"
$F^{RCC}(t_j)$	Force de réaction en fonction du temps pour le "RVE" en "CC"
$F^{RUC}(t_i)$	Force de réaction en fonction du temps pour le "RVE" en "UC"
ζ	Déformation volumétrique relative du fluide
G, G_i	Modules de cisaillement
$G(t)$	Fonction de relaxation réduite

$\bar{G}$	Grandeur discrète du spectre de relaxation
$h_{max.b}$	Limite de positionnement des cellules de la zone proliférative
$h_{max.center}$	Limite de positionnement des cellules de la zone proliférative
$h_{max.t}$	Limite de positionnement des cellules de la zone proliférative
$h_{min.b}$	Limite de positionnement des cellules de la zone proliférative
$h_{min.center}$	Limite de positionnement des cellules de la zone proliférative
$h_{min.t}$	Limite de positionnement des cellules de la zone proliférative
H	Hauteur des modèles détaillés
H_A	Module d'agrégat
H_{AIT}	Module reliant la contrainte transverse à la déformation transverse lors de l'équilibre pour une CC selon l'axe transverse
θ	Variation du contenu de fluide dans le matériau
$\mathbf{I}$	Tenseur identité
J_0, J_1	Fonctions de Bessel de première espèce
k, k_i	Perméabilité
k_{ABAQUS}	Perméabilité sous ABAQUS
K	Coefficient de traînée frictionnelle
l_{dens}	Densité linéaire (cellules/100 μ m)
$\lambda, \mu, \lambda_s, \mu_s$	Constantes de Lamé de la matrice solide
M	Constante du matériau
n	Nombre de cellules ou porosité
N	Taille de l'échantillon
ν, ν_i, ν_{ij}	Coefficients de Poisson
p	Pression poreuse
p	Indice relatif au plan d'isotropie transverse
Q	Constante du matériau dans le modèle poroélastique
r, θ, z	Coordonnées cylindriques
$\bar{r}$	Rayon des cellules de la zone de réserve
r_{min}	Rayon mineur des cellules des modèles détaillés de la zone proliférative
r_{ratio}	Rapport D_{min}/D_{maj}
R	Rayon des modèles détaillés
R_{max}	Limite supérieure de la position radiale d'une cellule dans un modèle détaillé
ρ	Fraction volumique cellulaire (Volume cellulaire total/Volume du modèle)
σ	Incrément de pression du fluide

σ_{ij}, σ_i	Contraintes longitudinales
σ^E	Tenseur de contraintes de la matrice solide
σ^f	Tenseur de contraintes de la phase fluide
σ^s	Tenseur de contraintes de la phase solide
σ^t	Tenseur de contraintes totales
σ^V	Tenseur de contraintes Viscoélastique linéaire de la matrice solide
t	Indice relatif à l'axe transverse
t, t_i	Temps
τ, τ_L, τ_S	Temps de relaxation
τ_{ij}, τ_i	Contraintes de cisaillement
u, u^s	Déplacement du solide
u^f	Déplacement du fluide (moyenne)
u, v, w	Déplacements
$\mathbf{v}^f$	Vitesse du fluide interstitiel
$\mathbf{v}^s$	Vitesse du solide
$vgap$	Dimension du septum vertical des modèles détaillés de la zone proliférative
v_{ratio}	Rapport $vgap/2r_{min}$
V_i	Volume de fluide par unité de surface par seconde qui traverse une surface
ϕ^f	Fraction volumique de la phase fluide
ϕ^s	Fraction volumique de la phase solide
w	Déplacement relatif du fluide (moyenne)
∇	Gradient

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

La croissance endochondrale des longs os et des vertèbres se produit à leurs extrémités au niveau des plaques de croissance cartilagineuses. Le chargement non physiologique de la plaque de croissance est impliqué dans la progression de déformations squelettiques tels que la scoliose idiopathique adolescente et le genu valgum/verum. Le développement d'interventions chirurgicales sans fusion a pour objectif de réduire, et au mieux corriger, ces déformations pathologiques en exploitant le processus de modulation mécanique de la croissance des os. Ces interventions consistent essentiellement en l'application de charges sur les plaques de croissance. Le comportement mécanique de la plaque de croissance sous de tels chargements est souvent représenté par des modèles biphasiques. Le modèle biphasique poroélastique (*Biphasic PoroElastic model* (BPE)) (Mow *et al.*, 1980) et le modèle biphasique poroélastique isotrope transverse (*Transversely Isotropic Biphasic PoroElastic model* (TIBPE)) (Cohen *et al.*, 1998) sont des modèles biphasiques utilisés pour la caractérisation de tissus cartilagineux, tels le cartilage articulaire et la plaque de croissance. Cependant, ces deux modèles considèrent que le tissu est homogène, ce qui n'est pas tout à fait le cas.

À l'échelle microscopique, la plaque de croissance est un tissu hétérogène composé principalement d'une matrice extracellulaire et de cellules qu'on appelle chondrocytes. Les études morphologiques de la plaque de croissance distinguent généralement trois zones histologiques : la zone de réserve, la zone proliférative et la zone hypertrophique. Chaque zone se caractérise par la forme des chondrocytes ainsi que leurs arrangement et proportion dans la matrice. Une étude récente (Amini *et al.*, 2012) a révélé des différences de composition biochimique pour chaque zone de la plaque de croissance ainsi qu'une orientation différente des fibres de collagène entre la zone de réserve et les zones proliférative et hypertrophique. Dans une étude biomécanique, Sergerie *et al.* (2009) ont caractérisé mécaniquement des plaques de croissance avec le TIBPE et ont observé que le comportement apparent des plaques et de leurs zones histologiques était isotrope transverse.

La plaque de croissance est assimilable à un matériau composite à deux constituants, soient des cellules réparties dans une matrice poreuse. Des méthodes d'homogénéisation des composites permettent de prédire leurs propriétés mécaniques effectives. Ces méthodes peuvent être analytiques ou numériques. Les méthodes numériques d'homogénéisation uti-

lisent des modèles géométriques détaillés représentant la microstructure du composite et font appel à la notion du Volume Élémentaire Représentatif (VER). Kanit *et al.* (2003) ont défini le VER de manière rigoureuse et Khan *et al.* (2011) ont introduit une extension à cette définition en considérant l'ensemble de la réponse transitoire du composite sous un chargement spécifique. La modélisation géométrique d'un matériau composite peut se faire par un algorithme de génération aléatoire de particules dans une matrice (Segurado et Llorca, 2002; Barello et Levesque, 2008). Les modèles ainsi générés peuvent ensuite être maillés et analysés par la méthode des Éléments Finis (EF).

Le projet présenté dans ce mémoire comporte deux objectifs. Le premier objectif est d'évaluer le BPE pour la caractérisation mécanique de la zone de réserve et de la zone proliférative ainsi que d'évaluer le TIBPE pour la zone de réserve. Le second objectif est de vérifier si le comportement isotrope transverse apparent de la zone proliférative s'explique par l'organisation de ces cellules. Pour ce faire, des Modèles d'Éléments Finis (MEFs), combinés à des méthodes d'homogénéisation numérique et d'optimisation, ont été développés et comparés pour les zones de réserve et proliférative de la plaque de croissance.

Ce mémoire est divisé en six chapitres. Le Chapitre 2 présente une revue des connaissances sur la composition, la microstructure et les propriétés mécaniques de la plaque de croissance, les modèles poroélastiques et biphasiques et l'homogénéisation numérique des composites. La rationnelle et les objectifs spécifiques du projet sont ensuite présentés dans le Chapitre 3. Un article scientifique est présenté au Chapitre 4. L'article contient une présentation détaillée de la méthodologie ainsi que les résultats de l'évaluation des modèles biphasiques. Le Chapitre 5 constitue un complément méthodologique dans lequel se trouvent une présentation détaillée des algorithmes de génération aléatoire, une présentation des programmes d'optimisation et les explications d'une erreur trouvée dans la solution analytique du TIBPE. Une discussion générale est présentée au Chapitre 6, suivie d'une conclusion et de recommandations pour des projets futurs au Chapitre 7.

CHAPITRE 2

REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 Plaque de croissance

La plaque de croissance est un tissu cartilagineux responsable de la croissance endochondrale des os longs et vertèbres. Elle se trouve à chaque extrémité de ces os, entre la métaphyse et l'épiphyse (Farnum et Wilsman, 1998) (Figure 2.1). La plaque de croissance disparaît lorsque l'os a atteint sa maturité chez la plupart des espèces (Villemure et Stokes, 2009). La plaque de croissance est généralement subdivisée en trois zones histologiques : la zone de réserve, la zone proliférative et la zone hypertrophique (Farnum et Wilsman, 1998; Villemure et Stokes, 2009; Amini *et al.*, 2011) (Figure 2.1). Elle est composée de cellules

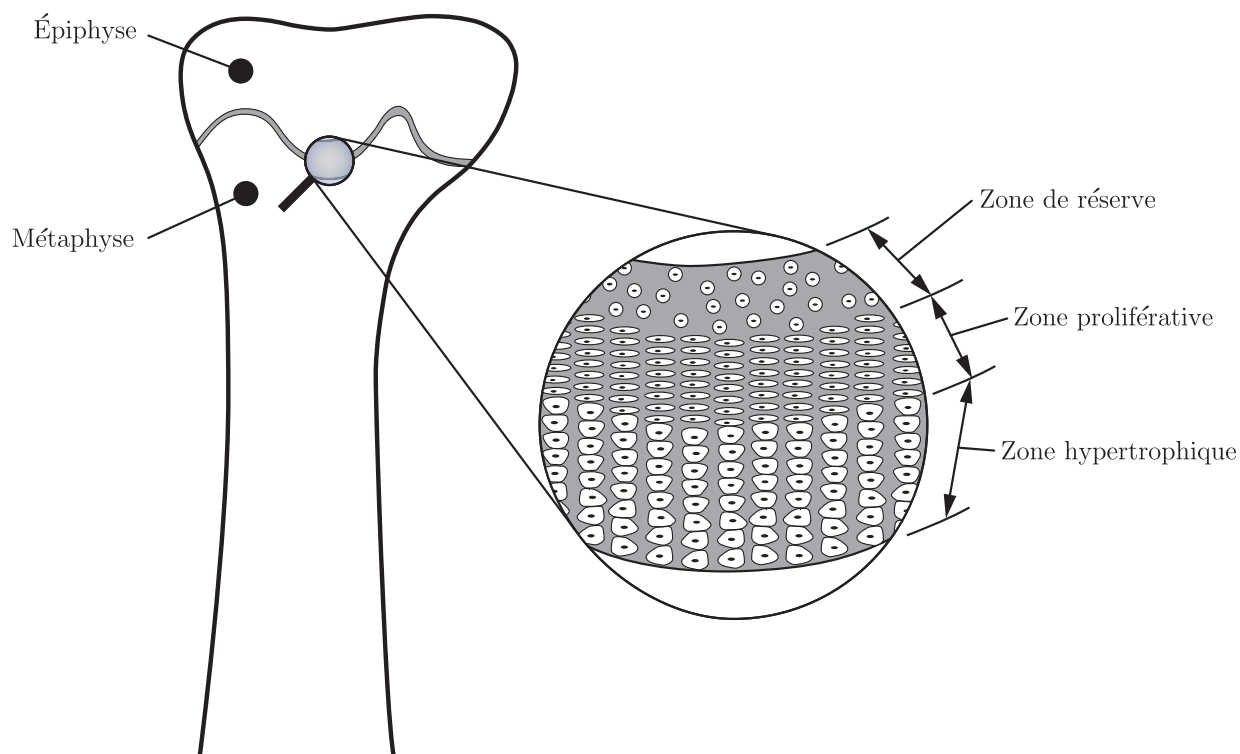


Figure 2.1 Schéma présentant la position de la plaque de croissance dans un os long ainsi que ses trois zones histologiques (l'image présentant les zones histologiques est adaptée de Price *et al.* (1994))

(chondrocytes) imbriquées dans une matrice extracellulaire. Cette matrice contient essentiellement de l'eau, des fibres de collagènes de type II et des protéoglycanes (Amini *et al.*, 2012). La Figure 2.2 présente une schématisation du contenu de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire, un tissu dont la composition s'apparente à celle de la plaque de croissance (Villemure et Stokes, 2009).

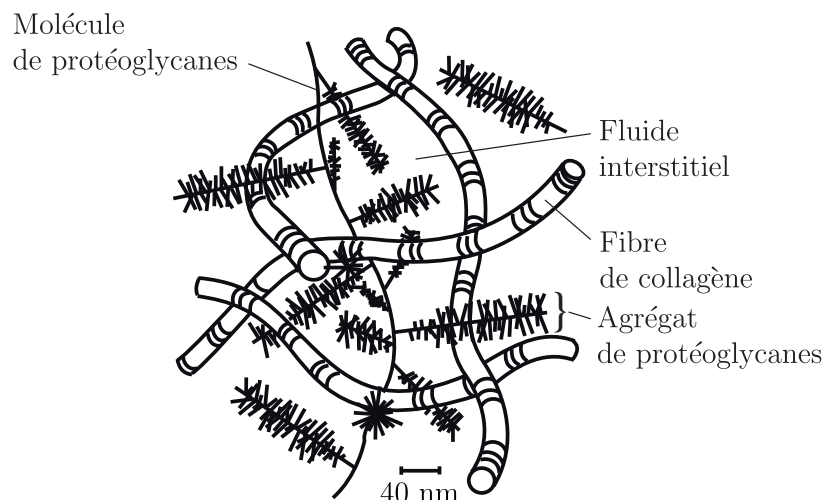


Figure 2.2 Schéma présentant la composition de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire (image adaptée de Wilson *et al.* (2005))

2.1.1 Histologie et histomorphométrie de la plaque de croissance

L'histologie est une « science biologique étudiant à l'échelle microscopique et submicroscopique la morphologie des cellules, tissus et organes, leur composition chimique et leurs propriétés fonctionnelles » (Office québécois de la langue française, 2012). L'histomorphométrie est l'étude histologique qui caractérise quantitativement la morphologie par la mesure. Les trois zones principales de la plaque de croissance sont décrites d'un point de vue histologique et histomorphométrique dans les sections ci-dessous. Seule la notion de morphologie est traitée en ce qui a trait à l'histologie.

Zone de réserve

La zone de réserve est située entre la zone proliférative et l'épiphyse. Les chondrocytes sont sphéroïdaux (Amini *et al.*, 2011) et dispersés aléatoirement dans la matrice (Johnstone

et al., 2000; Amini *et al.*, 2011). Amini *et al.* (2011) ont effectué de la microscopie à balayage confocale et ont réalisé des reconstructions tri-dimensionnelles des chondrocytes de chaque zone de plaques de croissance distales d'ulnae porcins. Les reconstructions ont permis de mesurer une sphéricité des chondrocytes de 0.92 ± 0.04 ainsi qu'un ratio volumique (cellules/matrice) de $11.0 \pm 2.2\%$ dans cette zone. Toujours chez le porc, Amini *et al.* (2012) ont observé que la quantité de collagène est maximale dans la zone de réserve et que les fibres de collagène sont orientées radialement dans le plan parallèle à l'interface entre la plaque de croissance et l'os. L'épaisseur de la zone de réserve diffère d'un os à l'autre pour la même espèce (Farnum et Wilsman, 1998). Pour une plaque de croissance particulière (p. ex. le tibia), l'épaisseur relative de la zone de réserve par rapport à l'épaisseur de la plaque de croissance varie également d'une espèce à l'autre (Farnum et Wilsman, 1998).

Zone proliférative

La zone proliférative est située entre la zone de hypertrophique et la zone de réserve. Les chondrocytes ont une forme de disque aplati et sont organisés en colonnes parallèles à l'axe de croissance (Hunziker et Schenk, 1989; Buckwalter *et al.*, 1985; Farnum et Wilsman, 1998) (Figures 2.1 et 2.3 (a)). En plus de l'organisation en colonnes, Buckwalter *et al.* (1985)

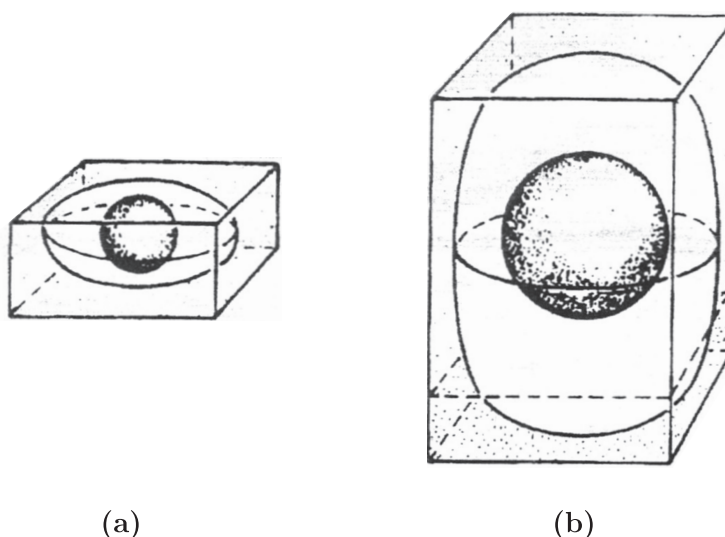


Figure 2.3 Schéma présentant la forme moyenne des chondrocytes **(a)** de la zone proliférative et **(b)** de la zone hypertrophique de la plaque de croissance proximale de tibias de rats Wistar (image adaptée de Hunziker *et al.* (1987))

ont observé, chez des tibias de souris étudiés à partir de coupes perpendiculaires à l'axe de croissance, que les colonnes de chondrocytes sont dispersées aléatoirement dans la matrice extracellulaire. Amini *et al.* (2011) ont également observé l'organisation en colonnes des

chondrocytes prolifératifs et ont mesuré une sphéricité de 0.81 ± 0.06 et un ratio volumique (cellules/matrice) de $16.8 \pm 3.0\%$. Chez le mouton, Johnstone *et al.* (2000) ont observé que les colonnes de chondrocytes dans la zone proliférative ne sont pas continues sur toute l'épaisseur de la zone. Par ailleurs, Amini *et al.* (2012) ont observé que les fibres de collagène de la zone proliférative sont majoritairement orientées selon l'axe de croissance.

Zone hypertrophique

La zone hypertrophique est située entre la métaphyse et la zone proliférative. Les chondrocytes y sont alignés en colonnes (Cohen *et al.*, 1992; Amini *et al.*, 2011) (Figure 2.1) et subissent une importante augmentation de volume (Hunziker *et al.*, 1987; Ballock et O'Keefe, 2003a) (Figure 2.3 (b)). Comme pour la zone proliférative, Buckwalter *et al.* (1985) ont observé que les chondrocytes sont dispersés aléatoirement dans le plan perpendiculaire à l'axe de croissance. Amini *et al.* (2011) ont mesuré une sphéricité de 0.91 ± 0.05 (semblable à celle de la zone de réserve) et un ratio volumique (cellules/matrice) de $14.8 \pm 2.8\%$. Chez le porc, Amini *et al.* (2012) ont mesuré une quantité de collagène près de celle mesurée dans la zone proliférative et observé que les fibres de collagène sont orientées selon l'axe de croissance.

2.1.2 Activité cellulaire et croissance des longs os

La croissance en longueur des os longs et vertèbres a lieu dans les plaques de croissance. Un processus complexe composé de l'activité cellulaire de chaque zone ainsi que la synthèse et la dégradation contrôlées de la matrice extracellulaire est responsable de cette croissance longitudinale (Wilsman *et al.*, 1996). Dans la zone de réserve, les chondrocytes sont relativement peu actifs par rapport aux autres zones (Ballock et O'Keefe, 2003a). La majeure partie de la matrice extracellulaire de la zone de réserve ressemble au cartilage articulaire (Farnum et Wilsman, 1998). Les chondrocytes près de la zone proliférative sont aussi appelés cellules germinales (Farnum et Wilsman, 1998). Il y a division cellulaire dans la partie supérieure de la zone proliférative (Villemure et Stokes, 2009). Les chondrocytes augmentent ensuite rapidement de volume en changeant de forme, selon l'axe de croissance, dans la zone hypertrophique (Hunziker *et al.*, 1987; Farnum et Wilsman, 1998). La synthèse et la dégradation de la matrice se produisent dans les zones proliférative et hypertrophique (Villemure et Stokes, 2009). Finalement, il y a apoptose des chondrocytes, invasion de la plaque de croissance par des vaisseaux sanguins et calcification à la jonction chondro-osseuse (Villemure et Stokes, 2009).

2.1.3 Effets des chargements mécaniques sur les taux de croissance

Les charges mécaniques sur les plaques de croissance influencent les taux de croissance des os. Ce phénomène se nomme *modulation mécanique de la croissance* et joue un rôle majeur dans la progression de pathologies musculosquelettiques (Villemure et Stokes, 2009) tels que la scoliose idiopathique adolescente (Figure 2.4) et le genu valgum (Figure 2.5). La loi de

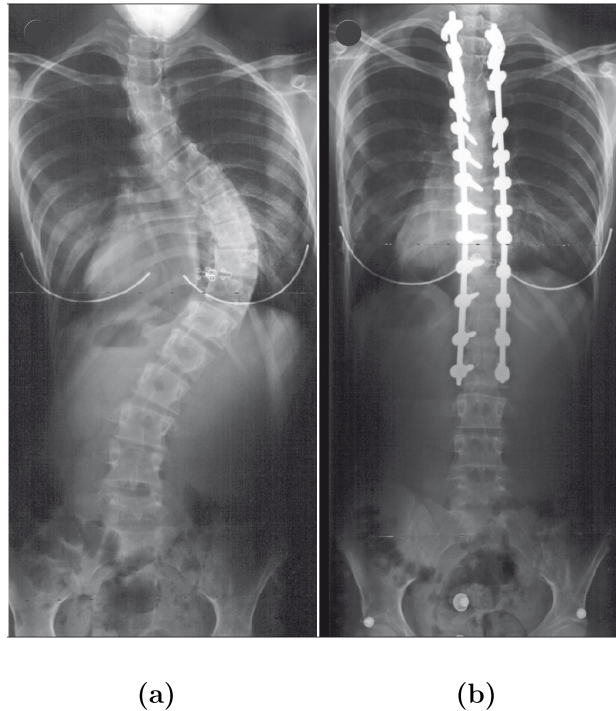


Figure 2.4 Radiographies d'un patient avec une scoliose idiopathique adolescente thoracique (a) avant opération et (b) suite à une chirurgie par instrumentation (image adaptée de Weinstein *et al.* (2008))

Hueter-Volkmann stipule que l'augmentation de la pression sur la plaque de croissance ralentit la croissance et que la diminution de la pression accélère la croissance, mais cette description ne tient pas compte de l'histoire de chargement (Villemure et Stokes, 2009). Cette loi permet cependant de comprendre qu'un chargement asymétrique des plaques de croissance conduit à une croissance asymétrique (Stokes *et al.*, 2006). En soumettant des plaques de croissance de différentes espèces animales à des contraintes soutenues (chargements statiques), Stokes *et al.* (2006) ont obtenu une relation linéaire entre la contrainte appliquée et le taux de croissance. Stokes (2002) a observé que les chargements statiques en compression ont un effet plus important que ceux en tension sur le taux de croissance. Cancel *et al.* (2009) ont mesuré une diminution du taux de croissance des vertèbres caudales de rats soumises à une compression *in vivo*. Des charges statiques en compression trop élevées peuvent aussi arrêter la croissance

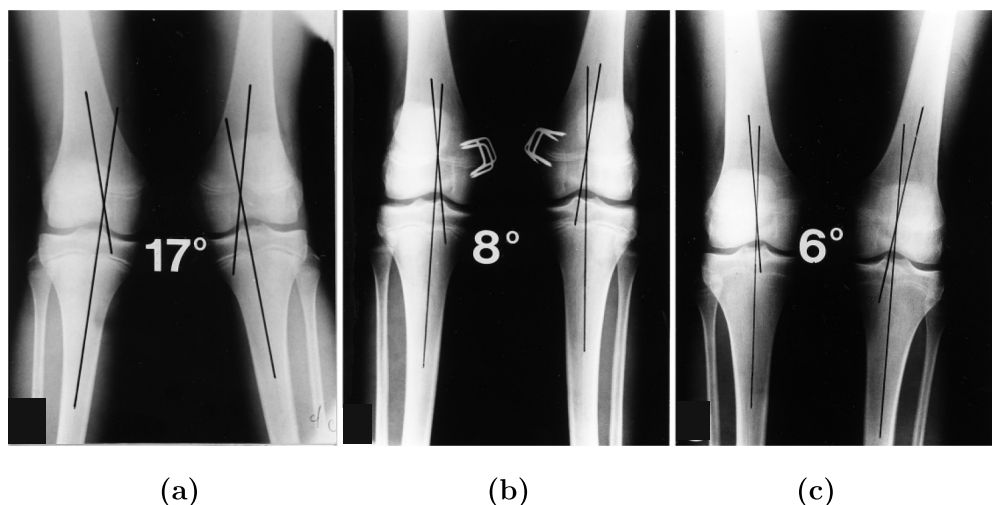


Figure 2.5 Radiographies d'un patient avec un genu valgum (a) préopératoire, (b) 5 mois après épiphysiodèse partielle et (c) à maturité squelettique (image adaptée de Volpon (1997))

(Villemure et Stokes, 2009). L'influence des chargements mécaniques dynamiques sur les taux de croissance est moins bien connue. Récemment, Valteau *et al.* (2011) ont comparé l'effet *in vivo* de chargements statiques (0.20 MPa) et dynamiques (0.20 ± 0.06 MPa à 0.1 Hz) en compression sur le taux de croissance de vertèbres caudales de rats. Les réductions du taux de croissances étaient similaires avec, cependant, moins de dommages tissulaires observés dans les plaques de croissance chargées en mode dynamique.

Sachant que la croissance peut être modulée, des techniques d'interventions basées sur ce principe sont développées pour réduire, autant que possible, les malformations de différentes pathologies musculosquelettiques. Par exemple, la scoliose idiopathique adolescente est parfois corrigée par une instrumentation chirurgicale combinant tiges et vis sur plusieurs niveaux vertébraux (Figure 2.4(b)) et le genu-valgum est contrôlé par une intervention chirurgicale mineure qui consiste à installer des broches et/ou agrafes qui compriment partiellement les plaques de croissance (Figure 2.5(b)). Driscoll *et al.* (2011) ont utilisé un Modèle d'Éléments Finis (MEF) pour étudier un nouveau traitement sans fusion basé sur la modulation de la croissance pour la scoliose idiopathique adolescente. Ce type d'études requiert une connaissance des propriétés mécaniques de la plaque de croissance pour être en mesure de prévoir son comportement sous chargement mécanique.

2.1.4 Propriétés mécaniques de la plaque de croissance

Les propriétés mécaniques de la plaque de croissance sont obtenues à partir de tests en Compression Non Confinée (CNC) ou en Compression Confinée (CC). Une schématisation des tests en CNC et CC est présentée à la Figure 4.1 du Chapitre 4. Les courbes générées avec ces tests sont ensuite recalées par l'optimisation d'un modèle biphasique pour obtenir les propriétés mécaniques. Quelques modèles biphasiques sont présentés à la section 2.2 de ce chapitre. Cohen *et al.* (1994) ont obtenus les propriétés mécaniques de plaques de croissance distales de fémurs bovins. Ils ont soumis des échantillons de plaque de croissance, encore attachées à une partie d'épiphyse et une partie de métaphyse, à des essais de relaxation de contrainte en compression. Ils ont aussi recalé les courbes de contrainte en fonction du temps avec le modèle biphasique poroélastique (*Biphasic PoroElastic model* (BPE)) non linéaire. Cohen *et al.* (1998) ont utilisé le modèle biphasique poroélastique isotrope transverse (*Transversely Isotropic Biphasic PoroElastic model* (TIBPE)) et des essais de relaxation de contrainte en CNC pour obtenir les propriétés mécaniques de plaques de croissance distale d'ulnae bovins. Par contre, cette étude considèrerait seulement la région où les chondrocytes sont alignés en colonnes comme étant la plaque de croissance, c'est-à-dire les zones proliférative et hypertrophique, et n'incluant pas la zone de réserve. Plus récemment, le TIBPE et des essais de relaxation de contrainte ont également été utilisés par Sergerie *et al.* (2009) pour obtenir les propriétés mécaniques de plaques de croissance et de ces trois zones pour des ulnae porcins. Les propriétés mécaniques obtenues par Sergerie *et al.* (2009) sont présentés au Tableau 2.1.

Tableau 2.1 Propriétés mécaniques de plaques de croissance d'ulnae porcins extraites à partir de tests de relaxation de contrainte en CNC et du TIBPE. Les valeurs indiquées correspondent à la moyenne $\pm$ l'écart type (tableau adapté de Sergerie *et al.* (2009))

	E_t (MPa)	E_p (MPa)	ν_p	ν_{tp}	k_p (10^{-15} m ⁴ /N.s)
Plaque de croissance	0.51 $\pm$ 0.12	8.65 $\pm$ 1.72	0.24 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.03	1.82 $\pm$ 0.67
Zone de réserve	0.48 $\pm$ 0.11	11.08 $\pm$ 2.86	0.25 $\pm$ 0.07	0.07 $\pm$ 0.03	1.41 $\pm$ 0.94
Zone proliférative	0.25 $\pm$ 0.12	3.42 $\pm$ 3.49	0.32 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.04	5.60 $\pm$ 4.74
Zone hypertrophique	0.27 $\pm$ 0.10	3.26 $\pm$ 3.28	0.34 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.05	5.98 $\pm$ 5.67

L'indice t fait référence à l'axe transverse parallèle à l'axe de croissance et l'indice p fait référence au plan perpendiculaire à l'axe transverse.

Ces résultats montrent que la rigidité de la plaque de croissance est principalement due à la rigidité de la zone de réserve, que ν_p et E_p sont respectivement plus grand que ν_{tp} et E_t pour les trois zones ainsi que la plaque de croissance complète. De plus, la perméabilité (k_p) de la

plaque de croissance complète ressemble à celle de la zone de réserve alors que les deux autres zones sont relativement plus perméables. La précédente étude a révélé l'isotropie transverse des trois zones de la plaque de croissance.

L'obtention des propriétés mécaniques de la plaque de croissance par l'utilisation de modèles biphasiques suppose que le matériau est homogène. Cependant, la description de la plaque de croissance (section 2.1.1) montre que chaque zone possède une histomorphométrie particulière. De plus, la plaque de croissance est principalement composée d'une matrice extracellulaire au comportement biphasique et de chondrocytes dont le comportement mécanique est parfois considéré comme isotrope élastique linéaire (Ofek *et al.*, 2009; Appelman *et al.*, 2011), viscoélastique (Jones *et al.*, 1999; Leipzig et Athanasiou, 2005), biphasique poroélastique (Kim *et al.*, 2008) ou biphasique poroviscoélastique (Trickey *et al.*, 2006). Il est donc possible que le comportement effectif de la plaque de croissance ne puisse pas être caractérisé par un modèle biphasique.

2.2 Modèles poroélastique et biphasiques

La plaque de croissance est un tissu cartilagineux dont la matrice extracellulaire est essentiellement composée d'un enchevêtrement de fibres de collagène et de molécules de protéoglycanes au travers duquel circule un fluide interstitiel. Un tel type de matériau, comme le cartilage articulaire, présente un comportement mécanique effectif dépendant du temps lors d'essais de fluage ou de relaxation de contraintes (Van der Voet *et al.*, 1993; Mow et Ratcliffe, 1997). Ce comportement s'apparente à celui d'un matériau viscoélastique. La Figure 2.6 montre schématiquement la réponse en contrainte d'un tissu cartilagineux lors d'un essai de relaxation en CC. Lors de la compression (points O à B de la Figure 2.6), il y a une compaction de la matrice solide ainsi qu'une exsudation du fluide au travers de la surface supérieure. La contrainte à la surface supérieure atteint un maximum à la fin de la compression et diminue lors de la période de relaxation (points B à E de la Figure 2.6). Lors de la relaxation, le fluide est redistribué dans la matrice solide et la compaction de la matrice solide est ainsi redistribuée, ce qui a pour effet de réduire la contrainte sur la surface supérieure. L'équilibre est atteint lorsqu'il n'y a plus de mouvement du fluide et de la matrice solide. À l'équilibre, seule la matrice solide reprend la charge appliquée.

Il existe deux catégories de modèles qui permettent de simuler le comportement mécanique d'un matériau composé d'une matrice solide dont les interstices sont saturés par un fluide. La première catégorie est celle des modèles poroélastiques et la deuxième est celle des

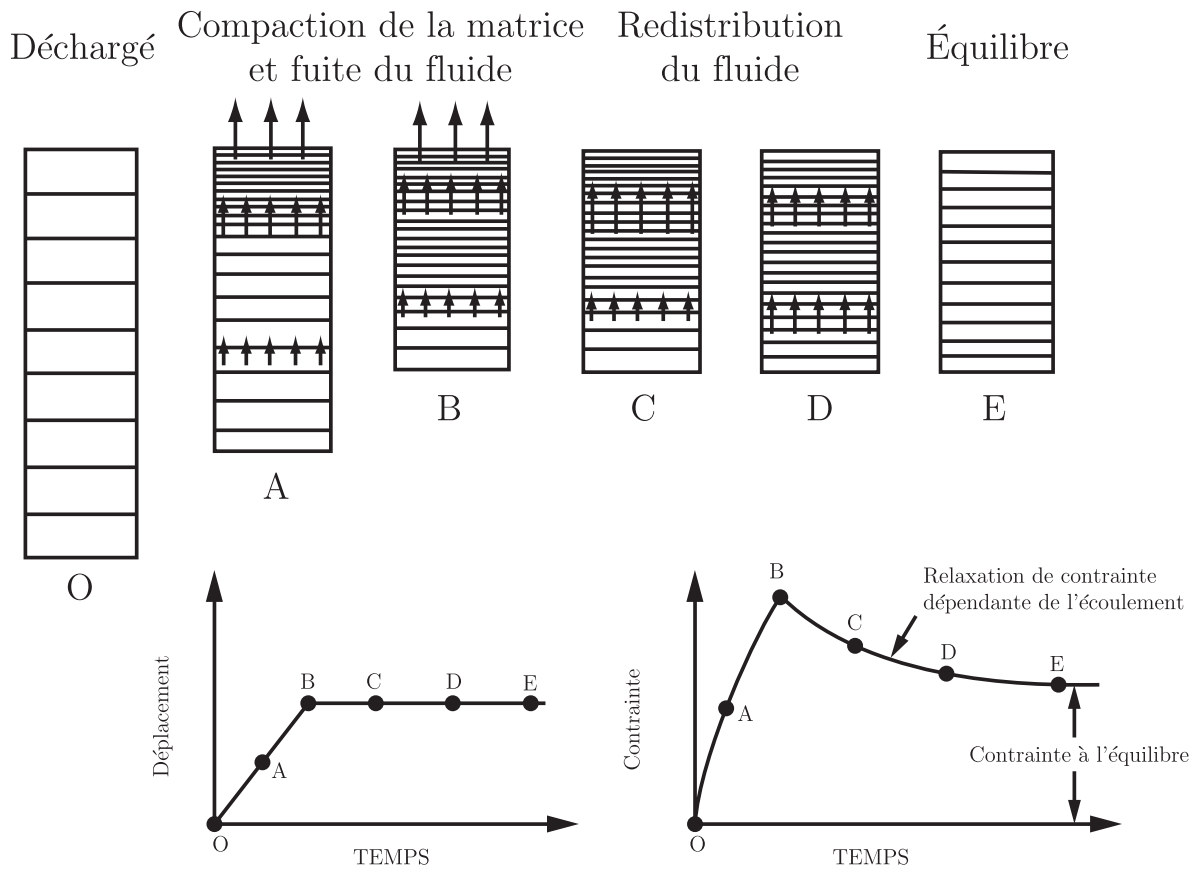


Figure 2.6 Schéma présentant un tissu cartilagineux sous un essai de relaxation en CC. Les schémas du haut représentent une coupe du tissu cartilagineux selon un plan parallèle à l'axe de chargement. Les flèches représentent le mouvement du fluide et les lignes horizontales représentent la distribution des déformations (schémas du haut). Le graphique de gauche correspond à l'histoire du déplacement appliqué sur l'échantillon et le graphique de droite correspond à la réponse en contrainte (image adaptée de Mow et Ratcliffe (1997))

modèles biphasiques. Le texte qui suit présente d'abord le modèle poroélastique linéaire puis les modèles biphasiques linéaires (BPE, TIBPE et le modèle biphasique poroviscoélastique (*Biphasic PoroViscoElastic model* (BPVE))). Par la suite, l'équivalence entre les modèles biphasiques linéaires et le modèle poroélastique linéaire est présentée. En dernier lieu, d'autres modèles biphasiques sont brièvement présentés.

2.2.1 Modèle poroélastique linéaire

Les modèles poroélastiques ont initialement été développés pour étudier la mécanique des sols. Un sol saturé d'eau sur lequel on applique une charge constante présente un comportement mécanique qui dépend du temps. On dit qu'il y a consolidation du sol. Terzaghi (1925) a proposé un premier modèle simple de la consolidation d'une colonne de sol sous une charge constante. À partir de ce modèle unidimensionnel, Biot (1941) a proposé une théorie tridimensionnelle de la consolidation, qui est également appelée modèle poroélastique linéaire (Simon, 1992). Cette théorie a été développée pour un matériau possédant une matrice solide au comportement isotrope élastique linéaire et un fluide interstitiel incompressible. La théorie a été développée pour des petites déformations. En considérant un cube élémentaire de ce matériau dont les surfaces sont perpendiculaires aux axes du système de coordonnées, les relations entre les contraintes et les déformations sont exprimées par :

$$\sigma_x = 2G(\varepsilon_x + \frac{\nu\epsilon}{1-2\nu}) - \alpha\sigma \quad (2.1)$$

$$\sigma_y = 2G(\varepsilon_y + \frac{\nu\epsilon}{1-2\nu}) - \alpha\sigma \quad (2.2)$$

$$\sigma_z = 2G(\varepsilon_z + \frac{\nu\epsilon}{1-2\nu}) - \alpha\sigma \quad (2.3)$$

$$\tau_x = G\gamma_x \quad (2.4)$$

$$\tau_y = G\gamma_y \quad (2.5)$$

$$\tau_z = G\gamma_z \quad (2.6)$$

où σ_i sont les contraintes longitudinales, τ_i sont les contraintes de cisaillement, ε_i sont les déformations longitudinales, γ_i sont les déformations de cisaillement, G et ν sont respectivement le module de cisaillement et le coefficient de Poisson de la matrice solide, σ est l'incrément de pression du fluide, ϵ est la trace de $\boldsymbol{\varepsilon}$ (le tenseur de déformations infinitésimales) et α est une constante du matériau exprimée par :

$$\alpha = \frac{2(1+\nu)G}{3(1-2\nu)H} \quad (2.7)$$

où H est une constante du matériau qui relie le changement de volume de ce dernier (ϵ) à σ . Biot a également défini la variation du contenu de fluide dans le matériau (θ) qui est relié à ϵ et σ par :

$$\theta = \alpha\epsilon + \frac{\sigma}{Q} \quad (2.8)$$

où Q est une constante du matériau et le rapport $\frac{1}{Q}$ est une mesure de la quantité de fluide, sous une certaine pression, qui peut entrer dans le matériau dont le volume est gardé constant. L'équation 2.8 permet aussi d'interpréter la constante α comme une mesure du ratio du volume de fluide qui sort du matériau comprimé tout en permettant au fluide de sortir librement ($\sigma = 0$), sur le changement de volume du matériau. Dans le cas d'un matériau saturé, le changement de volume du matériau comprimé est égal à la quantité de fluide sortant. Cette condition veut donc dire que $Q = \infty$ et que $\alpha = 1$.

Les premières équations différentielles du modèle poroélastique linéaire sont établies en exprimant d'abord les déformations en fonction des composantes du déplacement du matériau (u , v et w) par :

$$\varepsilon_x = \frac{\partial u}{\partial x}, \varepsilon_y = \frac{\partial v}{\partial y}, \varepsilon_z = \frac{\partial w}{\partial z} \quad (2.9)$$

$$\gamma_x = \frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial z}, \gamma_y = \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}, \gamma_z = \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \quad (2.10)$$

pour ensuite les introduire dans les équations 2.1 à 2.6 et utiliser ces nouvelles équations pour exprimer l'équilibre défini par :

$$\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} = \mathbf{0} \quad (2.11)$$

où ∇ est le gradient et $\boldsymbol{\sigma}$ est le tenseur de contraintes. La combinaison des équations 2.1 à 2.6, 2.9, 2.10 et 2.11 conduit à :

$$G \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) + \frac{G}{1-2\nu} \frac{\partial \epsilon}{\partial x} - \alpha \frac{\partial \sigma}{\partial x} = 0 \quad (2.12a)$$

$$G \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) + \frac{G}{1-2\nu} \frac{\partial \epsilon}{\partial y} - \alpha \frac{\partial \sigma}{\partial y} = 0 \quad (2.12b)$$

$$G \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) + \frac{G}{1-2\nu} \frac{\partial \epsilon}{\partial z} - \alpha \frac{\partial \sigma}{\partial z} = 0 \quad (2.12c)$$

La quatrième équation différentielle est obtenue en considérant le cube élémentaire décrit plus haut. Pour ce cube élémentaire, la variation de θ par rapport au temps est reliée au volume de liquide qui entre par unité de surface par seconde selon :

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\frac{\partial V_x}{\partial x} - \frac{\partial V_y}{\partial y} - \frac{\partial V_z}{\partial z} \quad (2.13)$$

où V_x , V_y et V_z sont les volumes de fluide par unité de surface par seconde qui traversent les surfaces du cube élémentaire. L'écoulement du fluide est quant à lui régi par la loi de Darcy qui peut être exprimée par :

$$V_i = -k \frac{\partial \sigma}{\partial i} \quad (2.14)$$

où k est la perméabilité du matériau et i est x , y ou bien z . En utilisant L pour les unités de longueur, F pour les unités de force et T pour les unités de temps, les unités de perméabilité sont en $[L^4/FT]$. En substituant les équations 2.8 et 2.14 dans l'équation 2.13, la quatrième équation différentielle est donnée par :

$$k \nabla^2 \sigma = \alpha \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + \frac{1}{Q} \frac{\partial \sigma}{\partial t} \quad (2.15)$$

Le comportement mécanique d'un matériau poroélastique linéaire en fonction du temps est donc donné par 4 équations différentielles (équations 2.12a à 2.12c et équation 2.15) où u , v , w et σ sont les inconnues. De plus, un matériau poroélastique linéaire dont la matrice solide est isotrope élastique et les interstices sont saturés de fluide est caractérisé par trois constantes : G , ν et k .

Bien que développé pour l'étude de la mécanique des sols, le modèle poroélastique est également utilisé pour l'étude des tissus mous. Par exemple, Simon *et al.* (1983) a utilisé le modèle poroélastique pour étudier les disques intervertébraux et des MEFs poroélastiques ont été développés pour des études mécaniques des tissus mous (Simon, 1990). Des logiciels commerciaux d'EF tels qu'ABAQUS, MARC, DIANA et SWANDYNE possèdent une formulation du modèle poroélastique.

2.2.2 Modèle biphasique poroélastique (*Biphasic PoroElastic model* (BPE))

Plusieurs auteurs du domaine biomécanique ont effectué des tests d'indentation sur le cartilage articulaire pour observer que ce tissu mou présentait un comportement viscoélastique (p. ex. Kempson *et al.* (1971) et Coletti *et al.* (1972)). Pour expliquer le comportement mécanique du cartilage articulaire, Mow *et al.* (1980) ont proposé le BPE en se basant sur la théorie des mélanges de Crane *et al.* (1970), Green et Naghdi (1970) et Bowen (1976). Le BPE suppose que les deux phases du matériau (solide et fluide interstitiel) sont intrinsèquement incompressibles et non miscibles, que la phase solide forme une matrice isotrope élastique et que le matériau subit de petites déformations. Les relations entre les contraintes et les

déformations, telles que présentées par Cohen *et al.* (1998), sont exprimées par :

$$\boldsymbol{\sigma}^s = -\phi^s p \mathbf{I} + \boldsymbol{\sigma}^E \quad (2.16)$$

$$\boldsymbol{\sigma}^f = -\phi^f p \mathbf{I} \quad (2.17)$$

$$\boldsymbol{\sigma}^t = \boldsymbol{\sigma}^s + \boldsymbol{\sigma}^f = -p \mathbf{I} + \boldsymbol{\sigma}^E \quad (2.18)$$

où $\boldsymbol{\sigma}^s$, $\boldsymbol{\sigma}^f$ et $\boldsymbol{\sigma}^t$ sont respectivement le tenseur de contraintes de la phase solide, de la phase fluide et totales, ϕ^s et ϕ^f sont respectivement la fraction volumique de la phase solide et de la phase fluide, p est la pression poreuse, $\mathbf{I}$ est le tenseur identité et $\boldsymbol{\sigma}^E$ est le tenseur de contraintes de la matrice solide (l'exposant E indique que le comportement est élastique). Le tenseur $\boldsymbol{\sigma}^E$ est relié au tenseur de déformations infinitésimales ($\boldsymbol{\varepsilon}$) par :

$$\boldsymbol{\sigma}^E = \mathbf{C} \cdot \boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.19)$$

où $\mathbf{C}$ est le tenseur de rigidité de la matrice solide qui, dans le cas présent, est donné par :

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} \frac{E(1-\nu)}{1-\nu-2\nu^2} & \frac{E\nu}{1-\nu-2\nu^2} & \frac{E\nu}{1-\nu-2\nu^2} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{E\nu}{1-\nu-2\nu^2} & \frac{E(1-\nu)}{1-\nu-2\nu^2} & \frac{E\nu}{1-\nu-2\nu^2} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{E\nu}{1-\nu-2\nu^2} & \frac{E\nu}{1-\nu-2\nu^2} & \frac{E(1-\nu)}{1-\nu-2\nu^2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & G & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & G & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G \end{bmatrix} \quad (2.20)$$

où E , ν et G sont respectivement le module d'Young, le coefficient de Poisson et le module de cisaillement de la matrice solide.

Les équation différentielles du BPE sont également présentées par Cohen *et al.* (1998). La première équation différentielle vient du principe de la continuité qui est exprimé par :

$$\nabla \cdot (\phi^s \mathbf{v}^s + \phi^f \mathbf{v}^f) = 0 \quad (2.21)$$

où $\mathbf{v}^s$ et $\mathbf{v}^f$ sont respectivement les vitesses du solide et du fluide interstitiel. Les autres

équations différentielles sont données par les équations d'équilibre :

$$-\phi^s \nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}^E + K (\mathbf{v}^f - \mathbf{v}^s) = \mathbf{0} \quad (2.22)$$

$$-\phi^f \nabla p - K (\mathbf{v}^f - \mathbf{v}^s) = \mathbf{0} \quad (2.23)$$

$$\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}^t = \mathbf{0} \quad (2.24)$$

où le terme $K (\mathbf{v}^f - \mathbf{v}^s)$ est la traînée frictionnelle et K est le coefficient de traînée frictionnelle. Lai et Mow (1980) ont présenté une relation entre K et la perméabilité k qui est donnée par :

$$K = \frac{(\phi^f)^2}{k} \quad (2.25)$$

Le comportement mécanique d'un matériau obéissant au BPE est donc donné par trois équations différentielles (équations 2.21 à 2.23). En exprimant les déformations et $\mathbf{v}^s$ en fonction des déplacements de la matrice solide et $\mathbf{v}^f$ en fonction des déplacements du fluide (liquide), les inconnues sont les déplacements de la matrice solide, les déplacements du fluide et p . Pour définir ce type de matériau, il faut fournir trois constantes : E , ν et k .

Armstrong *et al.* (1984) ont proposé une solution analytique du BPE pour un essai de relaxation de contrainte en CNC d'un échantillon cylindrique. Une solution analytique du BPE pour un essai de relaxation de contrainte lors d'un test d'indentation non confinée a été proposée par Mak *et al.* (1987). Les solution analytiques sont cependant difficiles à obtenir et elles sont limitées à des chargements et formes d'échantillon relativement simples. Spilker *et al.* (1988) ont développé une formulation par EF du BPE, ce qui permet d'étudier des cas de chargement plus complexes.

2.2.3 Modèle biphasique poroélastique isotrope transverse (*Transversely Isotropic Biphase PoroElastic model* (TIBPE))

À partir du BPE présenté à la section précédente, Cohen *et al.* (1998) a proposé de changer le tenseur de rigidité dans la relation 2.19 par le tenseur de rigidité d'un matériau isotrope

transverse élastique linéaire. Ce tenseur est donné par :

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} \frac{E_p(1-\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p(\nu_p+\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p\nu_{tp}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{E_p(\nu_p+\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p(1-\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p\nu_{tp}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{E_t\nu_{pt}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & \frac{E_t\nu_{pt}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & \frac{E_t(1-\nu_p)}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & G_p & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & G_t & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G_t \end{bmatrix} \quad (2.26)$$

où les indices p et t font respectivement référence à l'axe et au plan d'isotropie transverse. Un matériau obéissant au TIBPE est caractérisé par 6 constantes. Ces constantes peuvent être E_p , E_t , ν_p , ν_{tp} , G_t et k alors que ν_{pt} et G_p sont respectivement obtenus par :

$$\nu_{pt} = \frac{E_p\nu_{tp}}{E_t} \quad (2.27)$$

$$G_p = \frac{E_p}{2(1+\nu_p)} \quad (2.28)$$

Cohen *et al.* (1998) ont recalé la courbe de la contrainte en fonction du temps pour un essai de relaxation de contrainte en CNC de la plaque de croissance distale d'un ulna bovin avec le BPE et le TIBPE (Figure 2.7). Ils ont noté que le TIBPE approchait beaucoup mieux les points expérimentaux que le BPE. Par contre, DiSilvestro *et al.* (2001) ont noté que l'optimisation du TIBPE à partir du déplacement mesuré sur un échantillon cylindrique de cartilage articulaire d'un humérus bovin soumis à un essai de relaxation de contrainte en CNC ne peut prédire la force de réaction pour le même essai et vice versa (Figure 2.8). De plus, Bursac *et al.* (1999) ont étudié le TIBPE et en sont venus à la conclusion que ce modèle ne pouvait pas prédire simultanément la relaxation et l'état d'équilibre du cartilage articulaire bovin.

Dans leur présentation du TIBPE, Cohen *et al.* (1998) ont également proposé une solution analytique pour un essai de relaxation de contrainte en CNC d'un échantillon cylindrique chargé selon l'axe d'isotropie transverse. Spilker *et al.* (1992) ont développé une formulation par EF du TIBPE pour l'étude du ménisque.

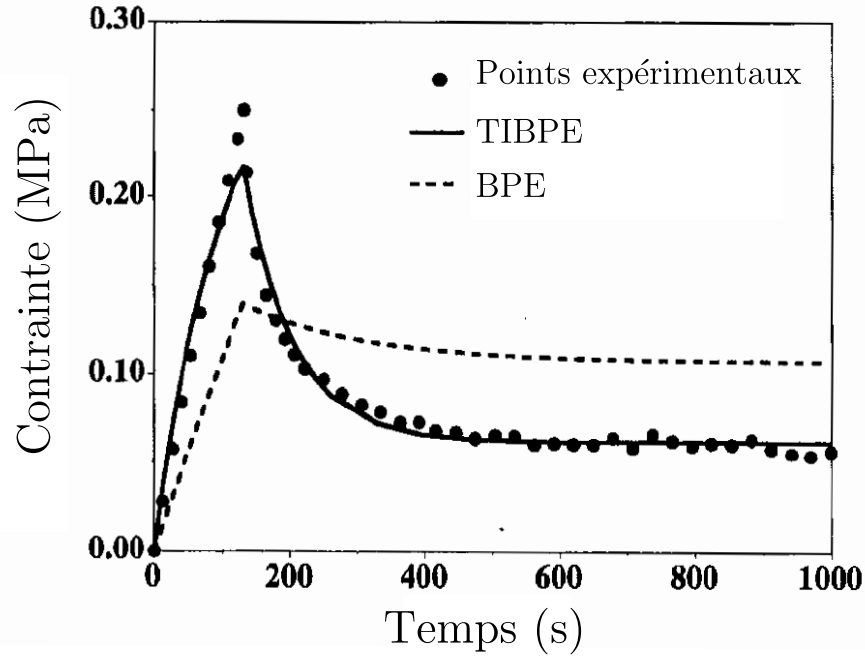


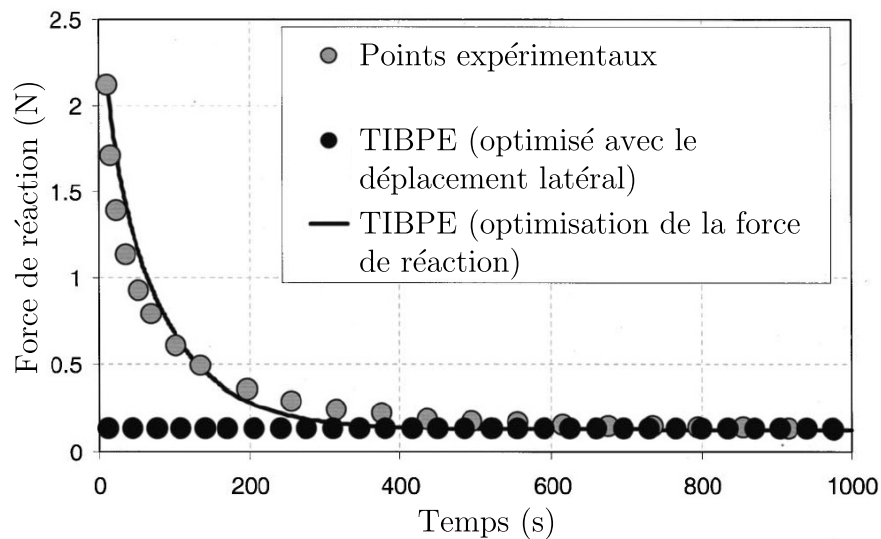
Figure 2.7 Exemple d'un essai de relaxation de contrainte sur une plaque de croissance distale d'un ulna bovin et les résultats d'optimisation avec le BPE et le TIBPE (image adaptée de Cohen *et al.* (1998))

2.2.4 Modèle biphasique poroviscoélastique (*Biphasic PoroViscoElastic model* (BPVE))

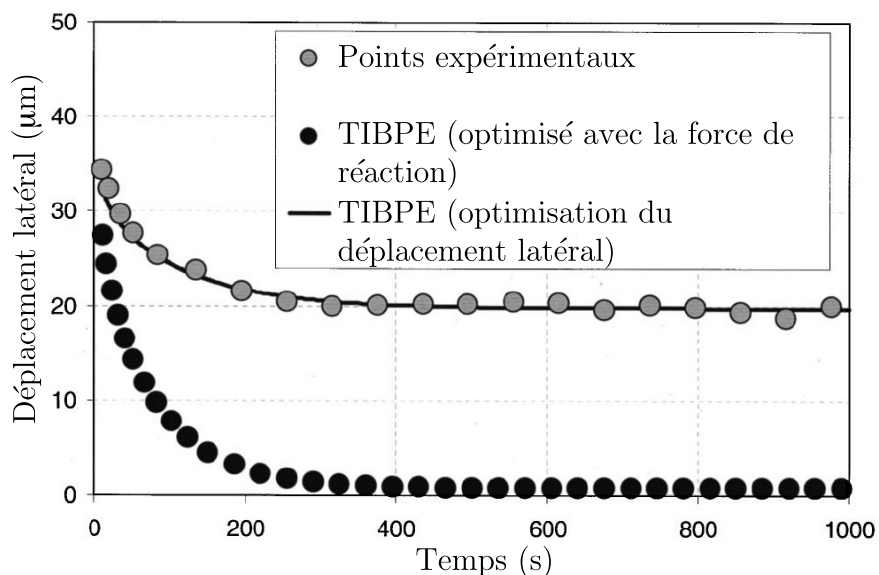
Pour modéliser le comportement viscoélastique de la matrice solide, Mak (1986) a proposé le BPVE. Ce modèle possède les mêmes équations que le BPE à l'exception de la relation 2.19 qui est remplacée par une relation contrainte-déformations viscoélastique linéaire donnée par :

$$\boldsymbol{\sigma}^V = B \text{tr}(\boldsymbol{\varepsilon}) \mathbf{I} + 2\mu \int_0^t G(t - \tau) \frac{\partial \mathbf{e}}{\partial \tau} d\tau \quad (2.29)$$

où $\boldsymbol{\sigma}^V$ est le tenseur de contraintes d'une matrice solide Viscoélastique linéaire, B et μ sont respectivement le module d'élasticité volumique et le module de cisaillement de la matrice solide, $G(t)$ est la fonction de relaxation réduite, τ est un temps de relaxation et $\mathbf{e}$ est la composante déviatorique du tenseur de déformations. Pour définir un matériau obéissant à ce modèle, il faut définir 6 constantes. Il y a d'abord E , ν (B et μ peuvent être exprimés en fonction de E et ν) et k ainsi que $\bar{G}$, une grandeur discrète du spectre de relaxation, τ_S , le temps de relaxation à court terme, et τ_L , le temps de relaxation à long terme.



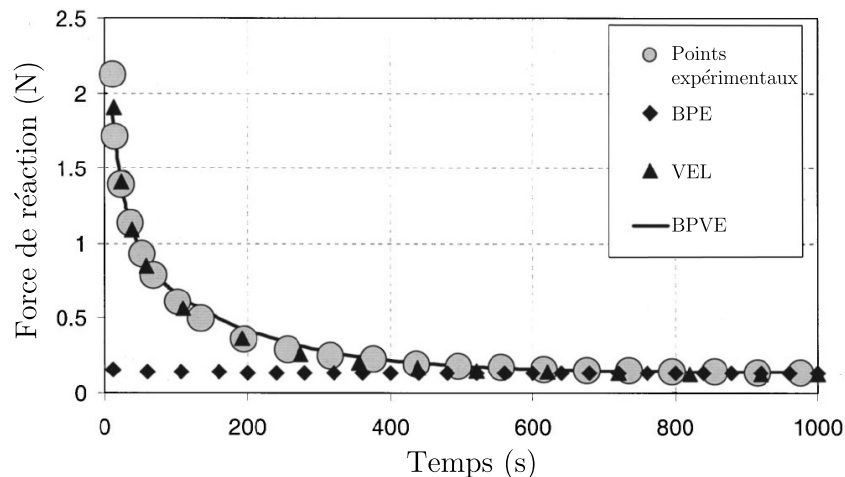
(a)



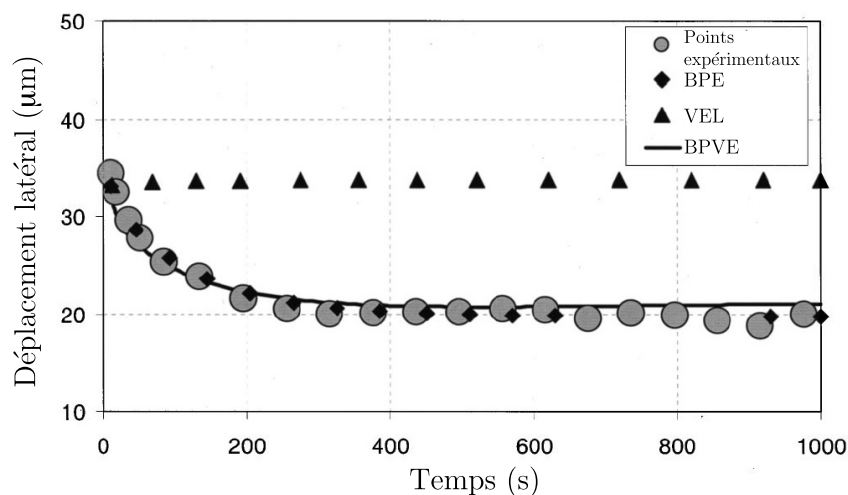
(b)

Figure 2.8 Recalage (a) de la force de réaction et (b) du déplacement latéral du cartilage articulaire d'un humérus bovin avec le TIBPE et la prédiction des résultats avec les modèles optimisés (images adaptées de DiSilvestro *et al.* (2001))

En comparant différents modèles pour l'optimisation simultanée de la force de réaction et du déplacement latéral d'un échantillon de cartilage articulaire d'humérus bovin lors d'un essai de relaxation de contrainte en CNC, DiSilvestro *et al.* (2001) ont noté que le BPVE donnait de bons résultats (Figure 2.9).



(a)



(b)

Figure 2.9 Comparaison entre le BPE, un modèle ViscoÉlastique Linéaire (VEL) et le BPVE pour l'optimisation simultanée **(a)** de la force de réaction et **(b)** du déplacement latéral du cartilage articulaire d'un humérus bovin (images adaptées de DiSilvestro *et al.* (2001))

2.2.5 Équivalence entre les modèles biphasiques et le modèle poroélastique

Simon (1992) a montré que le modèle poroélastique linéaire (section 2.2.1) est équivalent au BPE (section 2.2.2). La comparaison entre les deux modèles pour un cas unidimensionnel est présentée au Tableau 2.2. Dans ce tableau, une formulation différente du modèle poroélastique linéaire est utilisée (seules les principales équations sont présentées). Cette formulation utilise le déplacement du solide (u) et le déplacement relatif du fluide (w) comme variables cinématiques. De plus, la déformation hydrostatique relative du fluide (ζ) est aussi utilisée.

Pour ce qui est de la formulation du BPE, les déplacement du solide (u^s) et du fluide (u^f) sont utilisées. Les définitions suivantes :

- n : Porosité (Volume des interstices/Volume du matériau). Dans le cas d'un matériau saturé par un liquide interstitiel, n est égal à ϕ^f ;
- λ, μ : Constantes de Lamé de la matrice solide.

sont également utilisée dans le Tableau 2.2. Seul un changement des variables cinématiques relie le modèle poroélastique linéaire au BPE (Simon, 1992).

Tableau 2.2 Comparaison du modèle poroélastique linéaire et du BPE pour une formulation unidimensionnelle (tableau adapté de Simon (1992))

	Poroélastique	Équivalence	BPE
Déplacements	u w	$u = u^s$ $w = n(u^f - u^s)$	u^s u^f
Déformation- déplacement	$\varepsilon = \partial u / \partial x$ $\zeta = \partial w / \partial x$	$\varepsilon = \varepsilon^s$ $\zeta = n(\varepsilon^f - \varepsilon^s)$	$\varepsilon^s = \partial u^s / \partial x$ $\varepsilon^f = \partial u^f / \partial x$
Contrainte- Déformation	$\sigma = \lambda \varepsilon + 2\mu \varepsilon - p$ $p = -Q(\varepsilon + \zeta)$	$\sigma - np = \sigma^s$ $\lambda = \lambda_s, \mu = \mu_s$	$\sigma^s = \lambda_s \varepsilon^s + 2\mu_s \varepsilon^s - (1 - n)p$ $\sigma^f = -np$
Équilibre	$\partial \sigma / \partial x = 0$ $\partial p / \partial x = -\dot{w} / k$	$k = n^2 / K$	$\partial \sigma^s / \partial x - K(\dot{u}^s - \dot{u}^f) = 0$ $\partial \sigma^f / \partial x + K(\dot{u}^s - \dot{u}^f) = 0$

Les indices s et f font respectivement référence au solide et au fluide interstitiel. L'utilisation du $(\dot{})$ indique une dérivée matérielle par rapport au temps. La formulation du modèle poroélastique est celle utilisée pour l'étude des tissus mous.

Prendergast *et al.* (1996) ont comparé les solutions obtenues avec le modèle poroélastique linéaire des logiciels DIANA, MARC et SWANDYNE avec celle de la formulation par EF du BPE (Spilker *et al.*, 1988) pour un essai de relaxation de contrainte d'un cylindre en CC. Toutes les solutions obtenues étaient presque identiques. Wu *et al.* (1998) ont comparé la réponse à une relaxation de contrainte en CC selon la formulation par EF de Spilker *et al.* (1988) à celle obtenue avec la formulation poroélastique d'ABAQUS et ont noté des résultats comparables. Wu *et al.* (1998) ont également obtenu des résultats semblables en comparant

la solution analytique de Mak *et al.* (1987) à celle calculée avec la formulation poroélastique d'ABAQUS pour un essai de relaxation de contrainte sous une indentation non confinée (Figure 2.10).

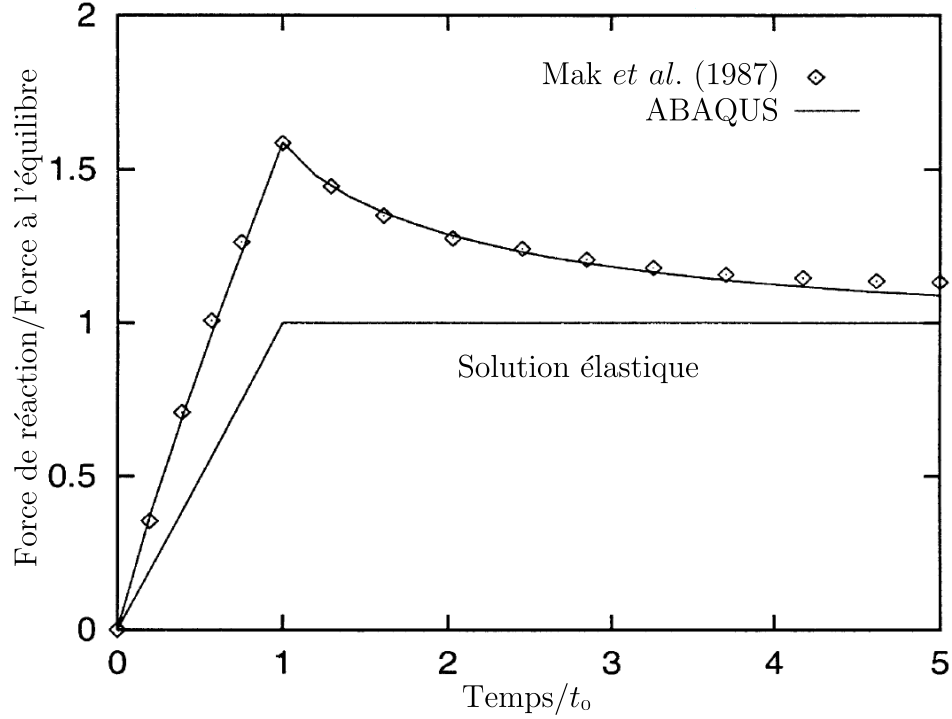


Figure 2.10 Comparaison entre la solution d'ABAQUS et la solution analytique de Mak *et al.* (1987) pour un essai de relaxation de contrainte lors d'une indentation non confinée. t_0 est les temps à la fin du déplacement en rampe (image adaptée de Wu *et al.* (1998))

Sous le logiciel d'EF ABAQUS, une formulation du modèle poroélastique est disponible. Pour employer ce modèle, il faut utiliser des éléments dont les degrés de liberté sont les déplacements et la pression poreuse. Pour définir un matériau poroélastique, il faut fournir les propriétés mécaniques de la matrice solide et la perméabilité du matériau (k_{ABAQUS}) qui est exprimée par :

$$k_{ABAQUS} = k\gamma_w \quad (2.30)$$

où γ_w est le poids spécifique du fluide interstitiel. Puisque les unités de γ_w sont en $[F/L^3]$, les unités de k_{ABAQUS} sont en $[L/T]$. Il faut également donner le *void ratio* (e) qui est défini comme le rapport du volume interstitiel sur le volume de la phase solide. Lorsque le matériau est saturé, le volume de fluide est égal au volume interstitiel. Pour effectuer une analyse avec

un matériau poroélastique, la commande *SOILS est utilisée. Le logiciel considère le matériau saturé par le liquide interstitiel par défaut. Puisque le modèle poroélastique d'ABAQUS est équivalent au BPE, il peut être utilisé pour évaluer le BPE en définissant la matrice solide avec un matériau isotrope élastique linéaire. Pour ce qui est du TIBPE, il suffit de définir la matrice solide avec un matériau isotrope transverse élastique linéaire. Il serait également possible de définir la matrice solide avec un matériau viscoélastique linéaire, mais il faudrait comparer avec le BPVE.

2.2.6 Autres modèles biphasiques

D'autres modèles biphasiques ont été développés pour tenter de mieux prédire le comportement mécanique des tissus mous. Quatre de ces modèles sont présentés. Lai *et al.* (1981) ont développé un BPE non linéaire caractérisé par une perméabilité dépendante de la déformation du matériau qui est exprimée par :

$$k = k_0 \cdot \exp(Me^s) \quad (2.31)$$

où k_0 et M sont des constantes du matériau et e^s est la dilatation de la matrice solide. Cette relation indique que la perméabilité diminue si le matériau est comprimé. Ceci veut donc dire que plus les interstices sont petits, plus le liquide a de la difficulté à circuler. Spilker *et al.* (1988) ont développé une formulation par EF du BPE non linéaire. Holmes (1986) a proposé une autre variante du BPE qui tient compte des déformations finies. Suh *et al.* (1990) ont développé une formulation par EF du BPE non linéaire en déformations finies pour étudier l'indentation du cartilage articulaire. Sous ABAQUS, le modèle poroélastique peut tenir compte des déformations finies et la perméabilité peut être définie par une expression dépendante des déformations.

Soulhat *et al.* (1999) ont développé un modèle biphasique renforcé d'un réseau de fibres pour modéliser le comportement du cartilage articulaire en CNC. Le mélange protéoglycanes et liquide interstitiel est modélisé par le BPE et les fibres de collagènes sont modélisées par des fibres résistantes en tension uniquement et distribuées selon trois directions orthogonales. Li *et al.* (1999) ont développé un autre modèle basé sur celui de Soulhat *et al.* (1999). Ce modèle incorpore des non linéarités : la perméabilité est dépendante de la déformation du matériau, la formulation du modèle est en déformations finies et la rigidification des fibres est dépendante de leur déformation.

2.3 Homogénéisation

Les propriétés mécaniques effectives d'un composite peuvent être obtenues par des méthodes d'homogénéisation. Ces méthodes peuvent être analytiques ou numériques. Les méthodes analytiques permettent d'encadrer ou d'estimer les propriétés des composites. Elles nécessitent généralement un faible temps de calcul, mais ne sont précises que dans une gamme relativement restreinte de fractions volumiques et propriétés de constituants (Ghossein et Levesque, 2012). Les méthodes numériques consistent principalement à définir un Volume Élémentaire Représentatif (VER) du composite étudié pour obtenir ses propriétés effectives. Pour obtenir le VER, la microstructure du composite doit être modélisée. De nombreux auteurs ont utilisé des méthodes numériques (Gusev, 1997; Kari *et al.*, 2007; Barello et Levesque, 2008; Kari *et al.*, 2007).

2.3.1 Définition d'un VER

La définition d'un VER est une étape importante des méthodes d'homogénéisation numériques. De manière générale, un VER est défini comme le modèle contenant le minimum d'hétérogénéités (p.ex. des sphères d'un composite formé de particules sphériques distribuées dans une matrice) pour obtenir les propriétés effectives du matériau contenant un plus grand nombre d'hétérogénéités. Kanit *et al.* (2003) ont donné une définition rigoureuse du VER en effectuant une étude statistique qui a permis d'obtenir les propriétés effectives avec une précision choisie en effectuant un nombre suffisant d'analyses avec des modèles différents à chaque essai (réalisations). Par exemple, Kari *et al.* (2007) ont utilisé la notion du VER pour obtenir les propriétés effectives d'un composite avec une distribution aléatoire de renforts sphériques et élastiques dans une matrice élastique. Ils ont utilisé l'algorithme *random sequential adsorption* (Wang, 1998) pour générer des modèles de tailles différentes qui représentaient la microstructure. Pour déterminer le module d'Young effectif d'un composite avec une fraction volumique de renforts de 30%, ils ont effectué 5 réalisations pour 5 tailles différentes de modèles. Les résultats de cette analyse sont présentés à la Figure 2.11 où on note que le module d'Young effectif ne varie plus significativement lorsque la taille du VER est augmentée au-delà de la troisième taille. Ce VER a été déterminé à partir de la variation d'une propriété effective. Khan *et al.* (2011) ont introduit une définition du VER qui découlait de la définition de Kanit *et al.* (2003). Ils ont défini que la taille du VER est celle où l'augmentation de la taille (nombre d'hétérogénéités) ne fait plus varier la réponse transitoire sous un chargement donné et ce, pour une précision choisie.

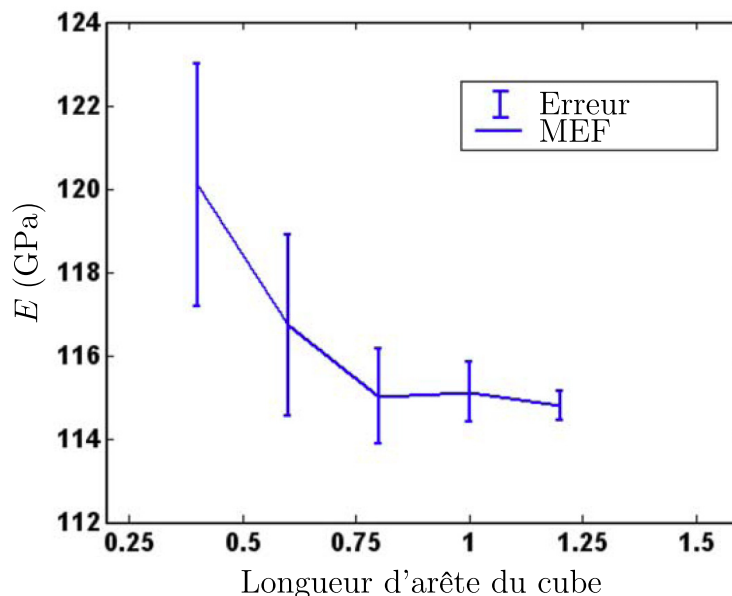


Figure 2.11 Variation du module d'Young effectif moyen et de l'erreur en fonction de la taille du VER (image adaptée de Kari *et al.* (2007))

2.3.2 Génération de modèles à microstructures détaillées

La modélisation de la microstructure d'un composite peut être faite par l'utilisation d'un algorithme de génération. Un de ces algorithmes est l'algorithme *random sequential adsorption* qui a, entre autres, été utilisé par Barelo et Levesque (2008) et Kari *et al.* (2007) pour générer des modèles cubiques avec une distribution aléatoire de renforts sphériques. L'algorithme de Segurado et Llorca (2002), utilisé par Barelo et Levesque (2008), consiste à générer aléatoirement des renforts sphériques et identiques de manière séquentielle. Pour commencer, un premier renfort est inséré dans le cube. Par la suite, un deuxième renfort est inséré aléatoirement et une vérification de distance entre ce nouveau renfort et le renfort précédent est effectuée. Dans le cas où la distance ne respecte pas un critère prédéfini, le dernier renfort est supprimé et un nouveau est introduit. Ce processus se répète jusqu'à ce que le nombre de renforts désiré soit atteint. L'algorithme assure également une périodicité de la géométrie, c.-à-d. que les surfaces opposées du cube sont identiques (Figure 2.12). La périodicité géométrique permet d'imposer une périodicité des conditions aux rives. Kanit *et al.* (2003) ont montré que les conditions aux rives périodiques mènent à un VER plus petit comparativement à des chargements homogènes.

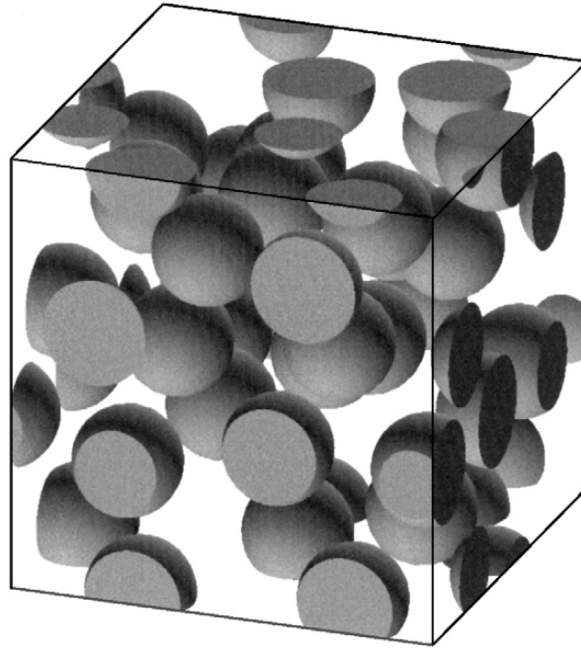


Figure 2.12 Exemple d'un cube contenant des renforts sphériques obtenu avec l'algorithme de Segurado et Llorca (2002) pour une fraction volumique de 0.25 (image tirée de Segurado et Llorca (2002))

CHAPITRE 3

RATIONNELLE ET OBJECTIFS DU PROJET

La revue de littérature a mené à l'identification des points suivants :

- La plaque de croissance est un tissu cartilagineux responsable de la croissance longitudinale des os longs et vertèbres ;
- La plaque de croissance se subdivise en trois zones histologiques distinctes : la zone de réserve, la zone proliférative et la zone hypertrophique ;
- Chaque zone de la plaque de croissance présente une histologie et une histomorphométrie particulières ;
- La zone de réserve est principalement constituée de chondrocytes sphériques répartis aléatoirement dans une matrice extracellulaire dont les fibres de collagène sont orientées radialement dans le plan parallèle à l'interface entre la plaque de croissance et l'os ;
- La zone proliférative est principalement constituée de chondrocytes aplatis comme des disques et organisés en colonnes parallèles à l'axe de croissance. Les colonnes sont aléatoirement dispersées dans le plan perpendiculaire à l'axe de croissance. La matrice extracellulaire possède des fibres de collagène majoritairement orientées selon l'axe de croissance ;
- La zone hypertrophique est principalement constituée de chondrocytes sphériques, plus gros que ceux des autres zones, et leur organisation est comme celle de la zone proliférative. Les fibres de collagène de la matrice extracellulaire ont la même orientation que celles de la zone proliférative ;
- Les chargements mécaniques ont un effet sur la croissance osseuse. Des traitements, basés sur ce phénomène, visent à réduire les malformations de différentes pathologies musculosquelettiques. Il est donc important de connaître les propriétés mécaniques de la plaque de croissance pour développer ces traitements ;
- La plaque de croissance ainsi que ses zones semblent avoir un comportement mécanique isotrope transverse ;
- Les modèles biphasiques sont utilisés pour obtenir les propriétés effectives de la plaque de croissance. Cependant, ces modèles considèrent le matériau étudié comme homogène alors que la plaque de croissance est un matériau composé de chondrocytes répartis dans une matrice extracellulaire ;
- Le modèle poroélastique (Biot, 1941) est équivalent au BPE (Mow *et al.*, 1980) ;

- Les méthodes d’homogénéisation numériques permettent d’obtenir les propriétés effectives de matériaux composites tels que la plaque de croissance.

Cette revue de littérature permet de soulever deux questions :

1. Compte tenu de la morphologie des différentes zones, est-ce qu’un modèle biphasique homogène permet de modéliser adéquatement, et ce pour tous les chargements, le comportement d’un matériau hétérogène où toutes les phases ne sont pas nécessairement poroélastiques ?
2. La zone proliférative semble avoir un comportement isotrope transverse. Est-ce que ce comportement provient de l’agencement des cellules dans une matrice isotrope ou est-ce que la matrice est elle-même isotrope transverse ?

Ces questions ont mené à la définition des objectifs spécifiques de cette étude, à savoir :

1. Évaluer le BPE pour la caractérisation mécanique de la zone de réserve et de la zone proliférative ainsi que le TIBPE pour la zone de réserve ;
2. Vérifier si le comportement isotrope transverse apparent de la zone proliférative s’explique par l’organisation de ses chondrocytes.

Le travail de recherche dirigé par ces objectifs est essentiellement présenté dans un article scientifique (Chapitre 4). L’article présente la méthodologie détaillée et les résultats de l’évaluation du BPE pour la caractérisation mécanique de la zone de réserve et de la zone proliférative et de l’évaluation du TIBPE pour la zone de réserve. Ces évaluations ont été conduites grâce à une méthode d’homogénéisation numérique. Des compléments méthodologiques (Chapitre 5), une discussion générale (Chapitre 6) et une conclusion (Chapitre 7) sont par la suite présentés.

CHAPITRE 4

ARTICLE SCIENTIFIQUE : PERFORMANCE EVALUATION OF HOMOGENEOUS BIPHASIC MODELS TO CHARACTERIZE THE MECHANICAL BEHAVIOR OF THE GROWTH PLATE VIA FINITE ELEMENT MODELING

Cet article a été soumis le 17 mars 2012 à la revue scientifique *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*.

4.1 Abstract

The development of mechanically based surgical interventions to correct bone growth deformities relies on good understanding of growth plate's mechanical behavior. To experimentally obtain the mechanical properties of the tissue, stress relaxation or creep curves are usually fitted with a biphasic model. This study aimed at evaluating the capability of biphasic models to predict the mechanical response of specific growth plate zones. Two algorithms were developed to generate detailed finite element models of the reserve and proliferative zones. Representative Volume Elements (RVEs) were then defined for each zone under two tests: Unconfined Compression (UC) and Confined Compression (CC). The Biphasic Poroelastic (BPE) model was used in a homogeneous axisymmetric model to fit simultaneously the RVEs responses under UC and CC. This process was done for both zones modeled with a BPE matrix and linear isotropic elastic chondrocytes. The Transversely Isotropic Poroelastic (TIBPE) was used to fit RVEs responses of the reserve zone containing matrix and chondrocytes obeying the TIBPE and the linear elastic models, respectively. The optimization results revealed that the BPE was not able to predict the responses under UC and CC simultaneously for both modeled zones. For the TIBPE, the simultaneous fit gave good results at first sight, but the optimized homogeneous model also failed to predict a different test.

Keywords Growth plate · Biphasic poroelastic · Homogenization · Finite element modeling · Microstructure

4.2 Introduction

Longitudinal bone growth takes place within the cartilaginous growth plates, located at both ends of long bones. The progression of skeletal deformities, like genu valgum/varum and adolescent idiopathic scoliosis, is related to abnormal loading of the growth plates (LeVeau et Bernhardt, 1984; Villemure et Stokes, 2009), where growth plates are sensitive to their mechanical environment. Growth plate sensitivity to mechanical stimuli was studied for sustained compression (Cancel *et al.*, 2009; Stokes, 2002), tension (Stokes, 2002; Stokes *et al.*, 2006) and cyclic loadings (Wang et Mao, 2002; Valteau *et al.*, 2011). Mechanical and surgical interventions based on biomechanical principles, like braces and epiphysis stapling, rely on such information to control or reduce deformities associated with bone growth (LeVeau et Bernhardt, 1984). Tissue mechanical behavior is therefore an important parameter that must be taken into account when developing or performing such surgical interventions.

Growth plate morphology was studied on different species and is usually divided in three histological zones: i) the reserve, ii) the proliferative and iii) the hypertrophic zones (Ballock et O’Keefe, 2003b; Farnum et Wilsman, 1998). Each zone has two main constituents, namely the chondrocytes and the extracellular matrix (Ballock et O’Keefe, 2003b). The matrix is similar to that of articular cartilage (Villemure et Stokes, 2009) and is, for the most part, composed of collagens and proteoglycans (Ballock et O’Keefe, 2003b) through which an interstitial fluid flows. Amini *et al.* (2011) measured cellular volume ratio and chondrocyte morphology for each zone of porcine growth plates with confocal microscopy. They found that reserve chondrocytes are spherical and randomly dispersed. The random dispersion of reserve chondrocytes was also reported by Johnstone *et al.* (2000). Proliferative chondrocytes resemble flattened discs and are aligned in columns parallel to the longitudinal axis of the bone (Buckwalter *et al.*, 1985; Hunziker *et al.*, 1987; Amini *et al.*, 2011). In the hypertrophic zone, chondrocytes that have undergone increased volume are spherical (Amini *et al.*, 2011) and also aligned in columns (Cohen *et al.*, 1992; Amini *et al.*, 2011). Kember et Sissons (1976) studied the morphology of human growth plate and they observed similar arrangements. Amini *et al.* (2012) observed under polarized microscopy that, in the reserve zone, the collagen fibers in the extracellular matrix are generally oriented perpendicularly to the growth direction, whereas they are generally aligned along the growth direction in both the proliferative and hypertrophic zones.

Due to its composition (i.e. relatively compliant matrix solid phase in which a fluid flows), the extracellular matrix exhibits a poroelastic behavior. The observed collagen fiber arrange-

ment is likely to induce a transversely isotropic behavior to the extracellular matrix solid phase. On the other hand, chondrocytes do not exhibit any preferential internal organization and are more likely to behave isotropically. It has been shown by numerous authors that chondrocytes mechanical behavior is time dependent. Whether their behavior is viscoelastic (Jones *et al.*, 1999; Leipzig et Athanasiou, 2005), poroelastic (Kim *et al.*, 2008) or poroviscoelastic (Trickey *et al.*, 2006) is still an open question.

Soft tissues mechanical behavior is classically characterized through unconfined compression (UC) and confined compression (CC) tests. Fig. 4.1 represents how these tests are generally performed. In UC, the specimen is compressed between two impermeable platens while lateral displacement and fluid flow through the lateral surface are permitted. During

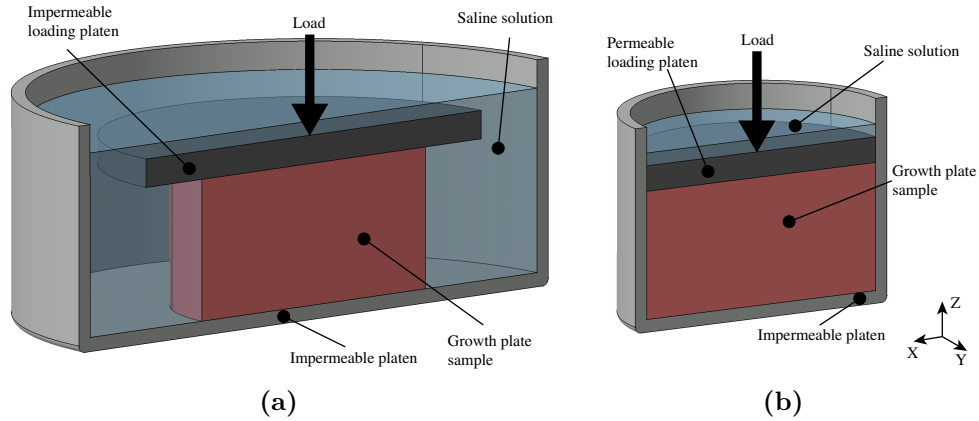


Figure 4.1 Schematics of the **(a)** unconfined compression and **(b)** confined compression tests. In unconfined compression, the sample is free to deform laterally and the fluid flows through the lateral surface while the sample is axially compressed. In confined compression, the bottom and lateral surfaces are confined in movement and the fluid is forced to flow through the top surface while the sample is axially compressed.

CC, the specimen's lateral surface is constrained and the fluid is exuded only through the top surface. Several authors studied the growth plate mechanical behavior using biphasic models. For example, the Biphasic PoroElastic model (BPE) was proposed by Mow *et al.* (1980) to study articular cartilage. With this model, the apparent viscoelastic behavior is due to fluid flow since the solid phase is considered linear elastic. An analytical solution of the BPE for UC was developed by Armstrong *et al.* (1984). Among others, Cohen *et al.* (1994) studied the bovine growth plate under compression with the BPE. By making the solid phase transversely isotropic, Cohen *et al.* (1998) introduced the Transversely Isotropic Biphasic PoroElastic model (TIBPE) and developed an analytical solution for UC that better fit experimental data for bovine growth plate behavior when compared to the BPE. More re-

cently, Sergerie *et al.* (2009) characterized the porcine growth plate and its three histological zones under UC with the TIBPE. Mak (1986) employed a linearly viscoelastic model for the solid phase intrinsic behavior and proposed the Biphasic PoroViscoElastic model (BPVE). When compared to the BPE, the TIBPE and a linearly viscoelastic model, the BPVE was the only model capable of simultaneously curve-fitting the lateral displacement and the reaction force of bovine articular cartilage under UC (DiSilvestro *et al.*, 2001). A user defined Finite Element (FE) formulation of the BPE was developed by Spilker *et al.* (1988). However, most commercial FE codes use the poroelastic model based on the theory of Biot (1941). Even though the BPE and the poroelastic model have different field equations, Simon (1992) demonstrated that they are equivalent. Van der Voet *et al.* (1993) showed that the poroelastic model available in ABAQUS led to predictions similar to those of the BPE model for UC. Wu *et al.* (1998) also found that ABAQUS results for CC were comparable to responses predicted by the FE formulation of Spilker *et al.* (1988).

Predicting the effective properties of a composite material like the growth plate can be achieved with numerical homogenization methods. The technique consists of defining a Representative Volume Element (RVE) for computing effective properties. The RVE is loosely defined as the minimum number of heterogeneities that must be included into the models in order to obtain effective properties representative of any larger number of the heterogeneities. Several authors published studies using this homogenization method. For example, Gusev (1997) used a Monte Carlo model generator to determine the smallest RVE to predict the homogeneous mechanical properties of elastic composites. Barello et Levesque (2008) employed the numerical homogenization technique and generated finite element models of a composite consisting in randomly distributed spheres in a linearly viscoelastic matrix with the Random Sequential Adsorption algorithm (Segurado et Llorca, 2002). Kari *et al.* (2007) used RVEs for computing the properties of fiber-reinforced composites. Cojocaru et Karlsson (2010) reduced the RVE to an equivalent representative area to predict the effective elastic properties of a material composed of spherical particles dispersed in a matrix. The concept of RVE was given a strict definition by Kanit *et al.* (2003) who conducted a statistical study and showed that the effective properties can be computed within a prescribed accuracy by increasing the number of statistical realizations, provided that the bias in mechanical properties is overcome. Khan *et al.* (2011) used an extension of the RVE definition introduced by Kanit *et al.* (2003) to evaluate the transient thermo-mechanical responses of particulate composites. Rather than limiting the RVE size to the computation of a single mechanical property, the authors considered complete transient responses. The RVE was considered attained when the transient response to a specific load did not vary (within a prescribed

tolerance) when the number of heterogeneities meshed was increased. This definition was employed in the present study to determine the RVEs of the reserve and proliferative zones under UC and CC, where the cells are the heterogeneities.

This literature survey reveals that homogeneous poroelastic properties have been *assumed* by numerous authors for modeling the mechanical response of the growth plate and its histological zones. However, considering the growth plate composition and structure, the matrix is very likely to be poroelastic while the same observation is debatable for the chondrocytes. In this context, it would be of fundamental interest to verify if the mixture of a poroelastic matrix with a distribution of non-poroelastic cells leads to an overall material that still obeys the same poroelastic formulation. This is also of practical importance because most growth plate zones poroelastic constitutive models are evaluated with only two tests (UC and CC) that provide only two independent measurements while the BPE and TIBPE models have 3 and 7 independent constants to evaluate. It is therefore possible that the TIBPE model fits experimental data better than the BPE model because it has more adjustable parameters. Imposing different load states might reveal that the TIBPE model identified with UC and CC is unable to fit within acceptable limits experimental data generated from other load cases. Having a reliable growth plate constitutive model is of paramount importance, since the TIBPE model could be used in 3D FE simulations for the development of surgical treatment for pediatric skeletal deformities, such as fusionless techniques with growth plate stapling for the early treatment of moderate adolescent idiopathic scoliosis (Driscoll *et al.*, 2011). Finally, from a morphological point of view, the chondrocytes of the proliferative zone are arranged in columns and the extracellular matrix might exhibit a transversely isotropic behavior. It was also shown experimentally that this zone is better modeled with the TIBPE. However, it is not clear at this time from which phenomena (cell arrangement or matrix itself) comes the apparent transversely isotropic behavior of this zone. Both an isotropic matrix with preferentially aligned cells or a transversely isotropic matrix with either aligned or randomly oriented cells could induce a transversely isotropic behavior. Having means to evaluate the importance of each phenomena could provide useful insights regarding the real behavior of the extracellular matrix.

The objective of this work was to determine if a poroelastic model is capable of accurately predicting the mechanical response of both the growth plate reserve and proliferative zones. A secondary objective was to assess the origin of the proliferative zone apparent transversely isotropic behavior. The methodology (Fig. 4.2) consisted, on one hand, of generating 3D Finite Element Models (FEMs) representative of the reserve and proliferative zones mi-

crostructures. The matrix obeyed either BPE or TIBPE models while the chondrocytes were

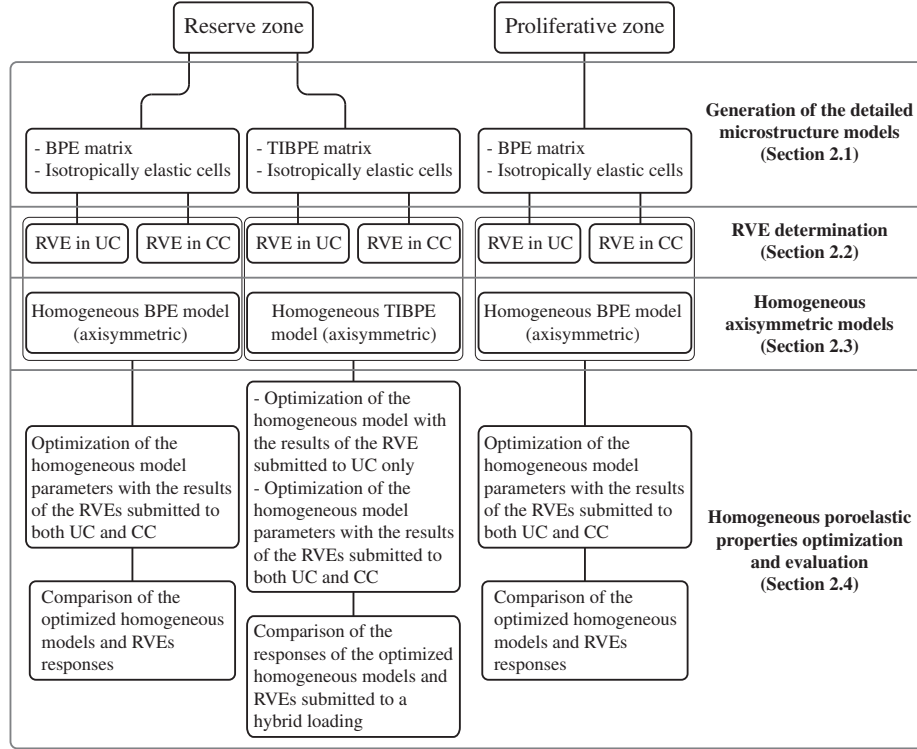


Figure 4.2 Overview of the methodology

assumed, as a first approximation, as linearly elastic. Effective mechanical responses and RVEs were obtained following Kanit *et al.* (2003) and Khan *et al.* (2011) methodologies. The RVEs were subjected to UC and CC. A hybrid test having features of both UC and CC was also simulated on the reserve zone having an extracellular matrix obeying the TIBPE model. These simulations were then considered as *experimental data*. On the other hand, homogeneous, axisymmetric and poroelastic FEMs having the same dimensions as the RVEs were also generated. The parameters of the homogeneous poroelastic constitutive theory input in the FEMs were obtained through optimization with the data coming from the RVEs under UC and CC. Finally, the responses from both the RVEs and homogeneous models were compared.

The paper is organized as follows. Section 2 presents the methods used for generating both the detailed microstructures and homogeneous FE meshes. Section 3 shows the simulation results and Section 4 deals with the interpretation of the results.

4.3 3D FEMs simulations

4.3.1 Generation of the detailed microstructure models

All the detailed microstructures FE meshes generated in this study consisted of a cylindrical matrix in which a fixed number of ellipsoidal cells were dispersed. This geometry was chosen since it is usually employed in experimental mechanical tests on growth plates. A MATLAB program was developed to generate cells arrangements within the matrix. This program was also generating ANSYS commands for the FE meshing. Finally, the mesh was exported to ABAQUS, where poroelastic and linearly elastic properties were attributed to the matrix and the cells, respectively.

Cell generation algorithms

Amini *et al.* (2011) observed that reserve chondrocytes are spherical and randomly dispersed into the matrix. They also found that porcine ulnar growth plates have a $11.0 \pm 2.2\%$ cell/matrix volume ratio in the reserve zone. Therefore, the cells volume fraction ρ (i.e. total cell volume/total model volume) was set to 0.1. The program began by calculating the necessary cell radius ($\bar{r}$) to respect ρ and the imposed chondrocyte quantity (n) according to:

$$\bar{r} = \sqrt[3]{\frac{3\rho R^2 H}{4n}} \quad (4.1)$$

where the radius (R) and height (H) were set to 1mm. Fig. 4.3 shows the principal dimensions used to generate the cells' positions. The generation process started with a first cell randomly

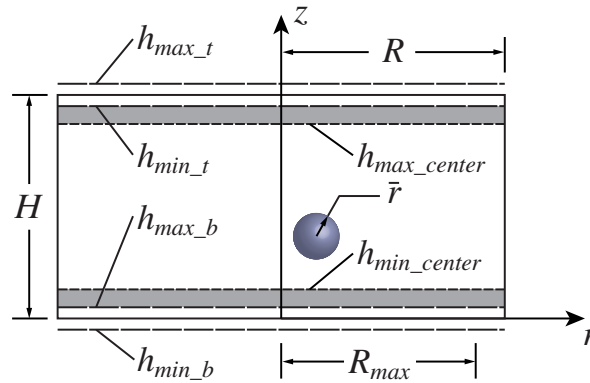


Figure 4.3 Representation of geometrical parameters used in the generation algorithm of the reserve zone. The darkened regions correspond to the ranges where a cell generation was rejected

positioned into the matrix. The cell's position was described by the position of its center into

a cylindrical coordinate system. In order to obtain a proper mesh, the cell had to be within a certain distance from the cylindrical boundary. In order to enforce this condition, the radial coordinate was generated with a uniform random number generator between $[0; R_{max}]$, where R_{max} was given by:

$$R_{max} = R - (1 + \alpha_1)\bar{r} \quad (4.2)$$

where α_1 was set to 0.3.

For the generation of the z coordinate, cells close to the upper and lower boundaries of the model were allowed to be cut and were completed on the opposite surface. As a result, the target cellular volume fraction was always exactly met. However, cells not intersecting with either the top and bottom surfaces had to be within a certain minimal distance from these surfaces to avoid meshing problems, similarly to the cylindrical boundary. The z position was first randomly generated between $[h_{min_b}; h_{max_t}]$ defined as (Fig. 4.3):

$$h_{min_b} = -(1 - \alpha_2)\bar{r} \quad (4.3)$$

$$h_{max_t} = H + (1 - \alpha_2)\bar{r} \quad (4.4)$$

where α_2 was set to 0.5 after trial and errors. If the z coordinate was either between $]h_{max_b}; h_{min_center}[$ or $]h_{max_center}; h_{min_t}[$, where:

$$h_{max_b} = (1 - \alpha_2)\bar{r} \quad (4.5)$$

$$h_{min_center} = (1 + \alpha_1)\bar{r} \quad (4.6)$$

$$h_{max_center} = H - (1 + \alpha_1)\bar{r} \quad (4.7)$$

$$h_{min_t} = H - (1 - \alpha_2)\bar{r} \quad (4.8)$$

then the cell was rejected and its generation was restarted from the beginning. If the z position was accepted, the θ position was randomly generated between $[0; 2\pi]$. Once the first cell was accepted, the algorithm checked if it was entirely inside the cylinder or cut by one of the model's plane surfaces. This was achieved by checking if z was within $[h_{min_b}; h_{max_b}]$ or $[h_{min_t}; h_{max_t}]$. In the latter case, the part of the cell outside the model was repeated on the opposite side with new radial and circumferential coordinates. The coordinates of the following cells were then randomly generated and the same verifications were performed. The distances (vector $\mathbf{d}$) between their centers and the centers of the previous cells were then calculated. If any component of $\mathbf{d}$ was lower than $(2 + \alpha_3)\bar{r}$, the new cell was deleted and a

new one was generated. α_3 was set to 0.8 after trial and errors. The process was repeated until n was reached. Fig. 4.4(a) shows a cell distribution obtained with this algorithm for $n = 30$ cells.

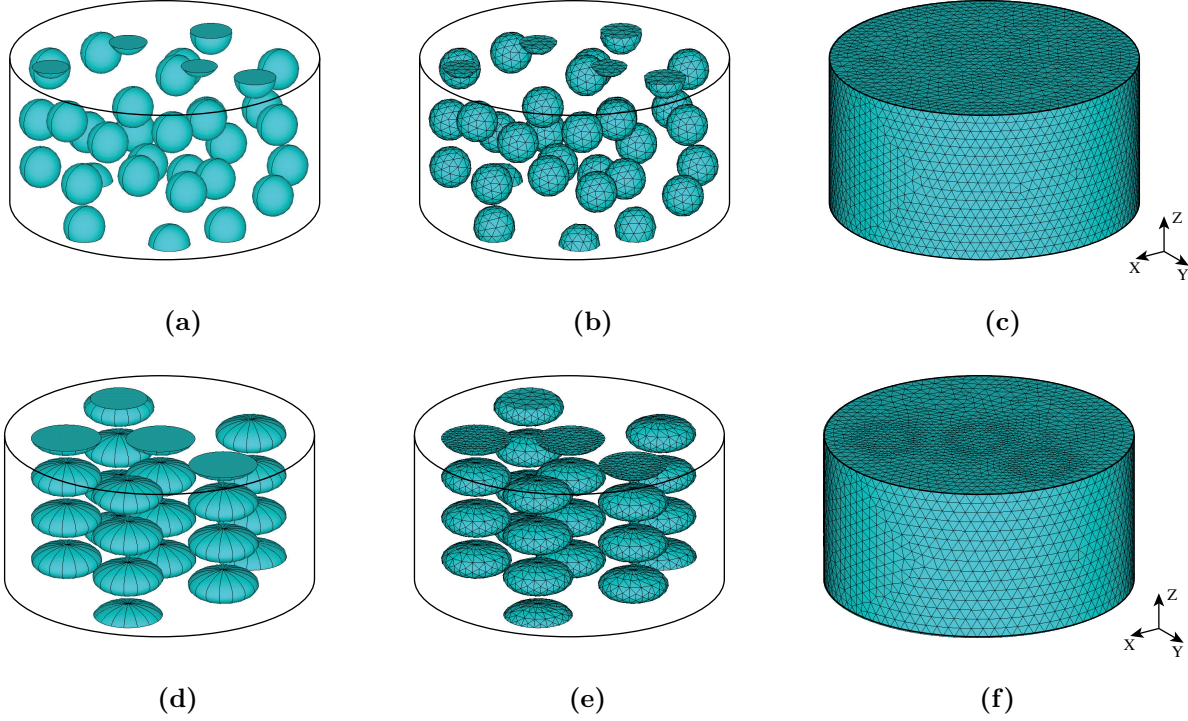


Figure 4.4 Two examples of the meshing process. A 30 cells reserve zone model **(a)** imported in ANSYS before the meshing of **(b)** cells **(c)** and matrix. A 20 cells proliferative zone model **(d)** imported in ANSYS before meshing of **(e)** cells **(f)** and matrix

For the proliferative zone, previous studies (Amini *et al.*, 2011; Buckwalter *et al.*, 1985) have shown that proliferative cells are aligned in columns parallel to the longitudinal axis of long bones (z axis in our three-dimensional models), with the columns randomly dispersed in the $r\theta$ plane (Buckwalter *et al.*, 1985). Amini *et al.* (2011) captured images of the porcine ulnar growth plate by confocal microscopy, measured chondrocytes dimensions and evaluated a $16.8 \pm 3.0\%$ cell/matrix volume ratio. Additionally, they found that the cells of the proliferative zone were characterized by a lower sphericity ($0.81 \pm 0.06 (\mu\text{m}^3)^{2/3}/\mu\text{m}^2$) when compared to reserve ($0.92 \pm 0.04 (\mu\text{m}^3)^{2/3}/\mu\text{m}^2$) and hypertrophic cells ($0.91 \pm 0.05 (\mu\text{m}^3)^{2/3}/\mu\text{m}^2$). The morphology of the proliferative chondrocytes is similar to a sphere flattened along the column axis. In this work, the cells were then represented as ellipsoids of revolution (Fig. 4.5) to simplify their generation.

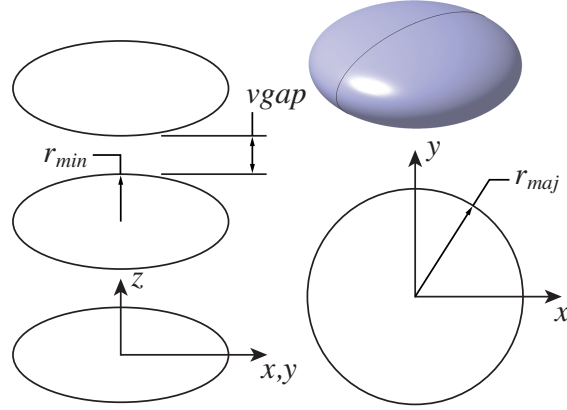


Figure 4.5 Representation of cell dimensions and vertical septum (v_{gap}) used in the generation algorithm of the proliferative zone

The generation of the cell columns required the linear cell density (l_{dens}) defined as the number of chondrocytes per $100\mu\text{m}$ along a column's axis. l_{dens} was determined from measurements on three samples of 4-week old porcine ulnar growth plate. Two section images of each sample were chosen and three columns per section were analyzed with an in-house MATLAB software. The chondrocytes mean dimensions (D_{min} , D_{maj}) were measured from similar images. D_{min} and D_{maj} were measured along the column axis, as shown in Fig. 4.6. A total of 100 cells were measured (20 per sample). This histological data is grouped in Table 4.1.

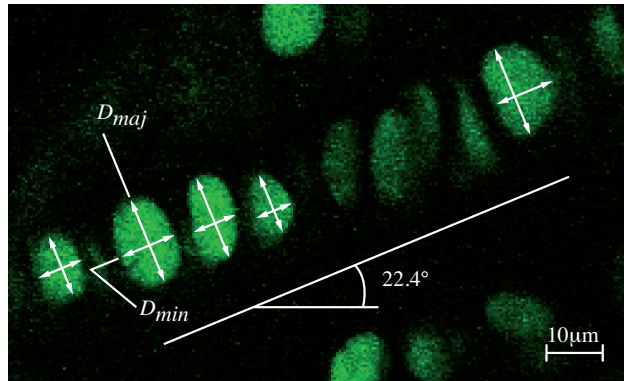


Figure 4.6 Example of geometrical parameters (D_{min} , D_{maj}) measured on proliferative chondrocytes from 4-week old porcine ulnar growth plate

Table 4.1 Histological data of the proliferative zone (means $\pm$ standard deviations)

cell/matrix volume ratio (%) ($N = 12$)	D_{min} (μm) ($N = 100$)	D_{maj} (μm) ($N = 100$)	$r_{ratio} = \frac{D_{min}}{D_{maj}}$ ($N = 100$)	$l_{dens} \left(\frac{\text{cells}}{100\mu\text{m}} \right)$ ($N = 6$)
16.8 ± 3.0 ^a	7.05 ± 2.00	16.01 ± 3.72	0.44 ± 0.16	10.1 ± 1.8

^a Amini *et al.* (2011)

The cell generation algorithm began by computing r_{min} as:

$$r_{min} = \sqrt[3]{\frac{3r_{ratio}^2 \rho R^2 H}{4n}} \quad (4.9)$$

where the equivalent cellular volume fraction (ρ) was set to 0.14, n is the desired number of cells and r_{ratio} was defined as:

$$r_{ratio} = \frac{D_{min}}{D_{maj}} = \frac{7.05}{16.01} = \frac{r_{min}}{r_{maj}} \quad (4.10)$$

R and H were set to 1mm as for the reserve zone. r_{ratio} was then used to compute r_{maj} . In order to calculate the vertical spacing between cells ($vgap$) for a specific r_{min} , the constant v_{ratio} was defined. By taking a 100 μm high column, the ratio of total matrix height over total cellular height was calculated as:

$$v_{ratio} = \frac{\text{total matrix height per } 100\mu\text{m}}{\text{total cellular height per } 100\mu\text{m}} = \frac{100\mu\text{m} - l_{dens}D_{min} \times 100\mu\text{m}}{l_{dens}D_{min} \times 100\mu\text{m}} \quad (4.11)$$

In the case of a specific cell height ($2r_{min}$), the matrix height between each cell was calculated from:

$$v_{ratio} = \frac{vgap}{2r_{min}} \rightarrow vgap = v_{ratio}2r_{min} \quad (4.12)$$

The generation was initiated with the positioning of the first cell in the $r\theta$ plane by randomly generating radial and circumferential coordinates for its center (the cell's long axis was in the $r\theta$ plane while its short axis was along z). As for the reserve zone, the radial position of each cell center was limited by R_{max} defined as:

$$R_{max} = R - (1 + \alpha_4)r_{maj} \quad (4.13)$$

where α_4 was set to 0.4. The z coordinate of the first cell was generated at the bottom of the

model. The range over which the z position was randomly generated was randomly chosen between either $[-0.9r_{min}; 0.9r_{min}]$ or $[vgap/2 + r_{min}; vgap + r_{min}]$ (Fig. 4.7(a) and 4.7(b)).

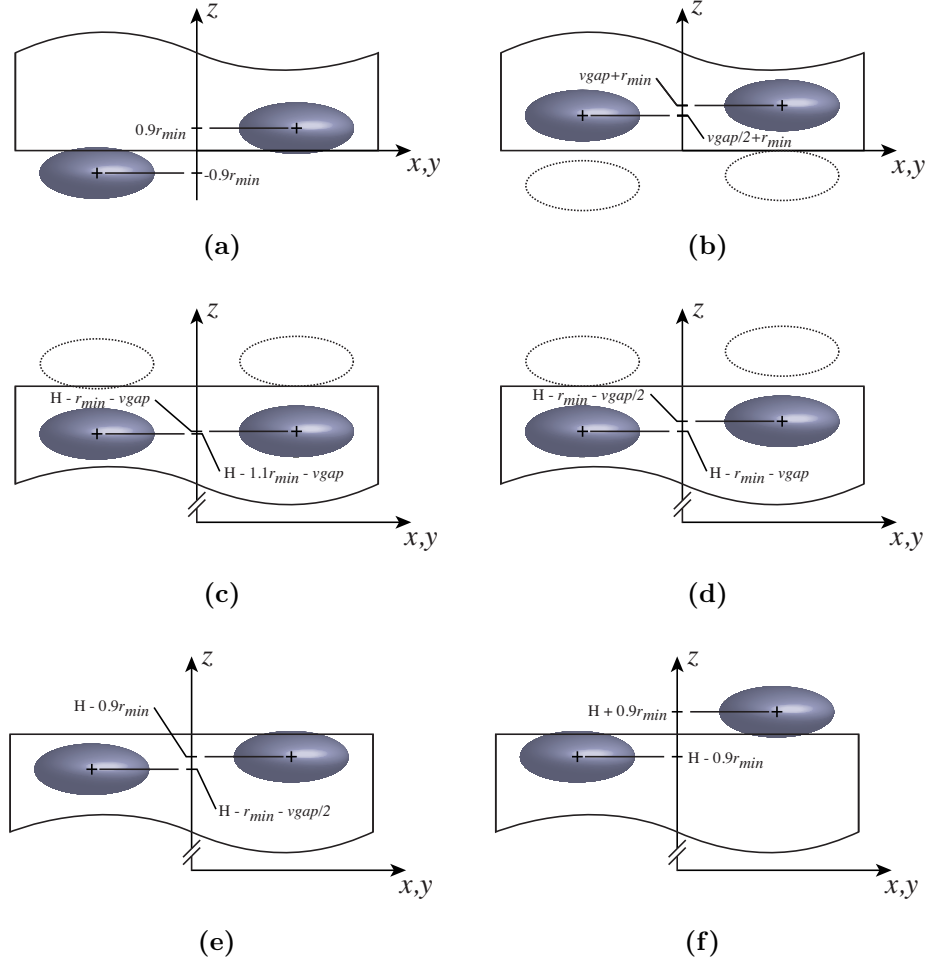


Figure 4.7 Representation of position ranges for (a, b) the first proliferative cell in a column and (c-f) for the last cell in the column. Doted lines in (a) show where the previous cell would be while the doted lines in (c) and (d) show where the next generated cell would be

Then, the z position of the first cell was randomly generated within the range previously chosen. These ranges were selected to avoid a small cell part inside the matrix that would create meshing difficulties. The next cell was generated above the previous by introducing a vertical spacing equal to $vgap$ between the chondrocytes. The first column continued to be created in the same manner. At each new introduced cell, the program verified if it was located in one of the ranges presented in Fig. 4.7(c) to 4.7(f). If the cell was positioned between the limits of Fig. 4.7(c) or 4.7(e), all cells of the current column were deleted and the generation process was reinitiated at the same radial and circumferential coordinates. However, if the cell lied in the limits of Fig. 4.7(d) or 4.7(f), the ongoing column growth was

stopped and a new one was generated in the $r\theta$ plane. The column's position was accepted if its distance from the previous column was larger than $(2 + \alpha_5)r_{maj}$, where α_5 was set to 0.4. The second column was then populated with cells as it was done for the first column and the algorithm continued until n was exceeded. Each time a cell was generated, the cell count was updated by calculating the exact number of cells inside the matrix. Given the way cells were created, it was highly improbable to reach n exactly or even reach an integer value for n since some cells were cut by the model's top or bottom surface. This problem was overcome by calculating corrected r_{min} and r_{maj} to respect ρ and reducing the cells dimensions accordingly. Examples of proliferative zone models are shown in Fig. 4.4(d) for $n = 20$ cells.

Materials

The poroelastic model of ABAQUS was used for the matrix in order to study the BPE model. The software required the wetting liquid specific weight (γ_w) to define the permeability as:

$$k_{ABAQUS} = \gamma_w k \quad (4.14)$$

where k_{ABAQUS} is the permeability expressed in mm/s and k is the permeability defined in $\text{mm}^4/\text{N}\cdot\text{s}$. Since the interstitial fluid in growth plate is mainly water (Mow et Ratcliffe, 1997), the specific weight of water was used ($9.81 \times 10^{-6} \text{ N/mm}^3$). For the BPE, the solid part of the matrix was assumed to be linearly elastic and required defining a Young's modulus (E) and a Poisson's ratio (ν). For the TIBPE analysis, transversely isotropic properties for the solid part of the matrix were assumed. The axis aligned with that of transverse isotropy is denoted by t and those in the plane of transverse isotropy are denoted by p . Definition of a transversely isotropic material in ABAQUS was accomplished through the *ENGINEERING CONSTANTS option that requires defining the nine engineering constants of an orthotropic

material such that:

$$\begin{pmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \tau_{12} \\ \tau_{13} \\ \tau_{23} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{E_p(1-\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p(\nu_p+\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p\nu_{tp}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{E_p(\nu_p+\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p(1-\nu_{pt}\nu_{tp})}{(1+\nu_p)(1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp})} & \frac{E_p\nu_{tp}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{E_t\nu_{pt}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & \frac{E_t\nu_{pt}}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & \frac{E_t(1-\nu_p)}{1-\nu_p-2\nu_{pt}\nu_{tp}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & G_p & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & G_t & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & G_t \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{33} \\ \gamma_{12} \\ \gamma_{13} \\ \gamma_{23} \end{pmatrix} \quad (4.15)$$

where it was assumed that the axis of transverse isotropy was along axis ‘3’ (i.e. z). Defining a transversely isotropic material requires specifying 5 independent constants. In this work, E_p , E_t , ν_p , ν_{tp} and G_t were defined and the remaining constants were computed with the classical relationships:

$$G_p = \frac{E_p}{2(1+\nu_p)} \quad (4.16a)$$

$$\nu_{pt} = \frac{E_p}{E_t}\nu_{tp} \quad (4.16b)$$

For all models, the chondrocytes were assumed to be linearly elastic and isotropic.

All the input mechanical properties were extracted from the literature. Radhakrishnan *et al.* (2004) measured matrix Young’s modulus with microindentation by atomic force microscopy for each zone of rabbit cranial base growth plate while assuming a Poisson’s ratio of 0.3. Their results were used to define the BPE models for the reserve zone’s matrix (Table 4.2). The permeability of the same zone was set equal to that observed in articular cartilage (Mow et Ratcliffe, 1997) given the close resemblance between these two cartilaginous tissues (Villemure et Stokes, 2009). For the proliferative zone modelled with the BPE, the Poisson’s ratio was kept equal to 0.3. The other matrix parameters (E , k) were calculated to respect the ratios between the reserve and proliferative zone observed by Sergerie *et al.* (2009) for the porcine ulna. Taking E and k used for the reserve zone and the respective property ratios, the proliferative zone E and k were calculated. The transverse Young’s modulus ratio was used to calculate E since the transverse moduli were directly measured by Sergerie *et al.* (2009). The matrix properties of the reserve zone for the transversely isotropic case were set equal to overall growth plate measurements realized by Sergerie *et al.* (2009) (Table 4.3)

Table 4.2 Mechanical properties of the reserve and proliferative zone containing a BPE matrix for the detailed microstructure models and the optimized properties obtained with homogeneous models (Section 4.3.4)

	Reserve zone			Proliferative zone		
	Chondrocytes	Matrix	Optimization	Chondrocytes	Matrix	Optimization
E (MPa)	0.0007 ^a	0.57 ^c	0.47	0.0007 ^a	0.30	0.22
ν	0.40 ^b	0.30 ^c	0.29	0.40 ^b	0.30	0.27
k $\left(\frac{\text{mm}^4}{\text{N}\cdot\text{s}}\right)$	N/A	1.00×10^{-3} ^d	2.60×10^{-3}	N/A	3.97×10^{-3}	13.0×10^{-3}

^a Jones *et al.* (1999) ^b Trickey *et al.* (2006) ^c Radhakrishnan *et al.* (2004) ^d Mow et Ratcliffe (1997)

Table 4.3 Mechanical properties of the reserve zone containing a TIBPE matrix for the detailed microstructure models and the optimized properties obtained with homogeneous models (Section 4.3.4)

	Model's matrix	Optimization from UC data	Optimization from UC and CC data
E_p (MPa)	11.08 ^a	2.32	8.79
E_t (MPa)	0.48 ^a	0.40	0.40
ν_p	0.25 ^a	0.57	-0.334
ν_{tp}	0.07 ^a	0.001	0.089
G_t (MPa)	0.22	Not optimized	Not optimized
k $\left(\frac{\text{mm}^4}{\text{N}\cdot\text{s}}\right)$	1.00×10^{-3} ^b	1.90×10^{-3}	1.60×10^{-3}

^a Sergerie *et al.* (2009) ^b Mow et Ratcliffe (1997)

considering the fact there is no complete set of properties for the same animal model. It should also be noted that there is no experimental data for computing G_t . It was therefore arbitrarily set to:

$$G_t = \frac{E_t}{2(1 + \nu_{tp})} \quad (4.17)$$

Cellular Poisson's ratio for both zones was based on micropipette aspiration of chondrocytes from human femoral cartilage (Trickey *et al.*, 2006) and Young's modulus originates from a study also made on human articular cartilage (Jones *et al.*, 1999). All these properties are listed in Table 4.2.

Loading simulation and boundary conditions

For both UC and CC, the simulation began with a ramp at a constant strain rate of $1.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ up to a 15% strain. The resulting displacement was then held constant for 900 s for UC and 1900 s for CC. During this time, material relaxation occurred until an equilibrium was reached. In the CC case, more time was needed to complete the relaxation as the liquid had a smaller area to exude from when compared to UC.

UC was simulated by allowing lateral displacements while constraining rotations around z and displacements along z on the bottom surface (Fig. 4.8(a) and (b)). Pore pressure (P_{pore})

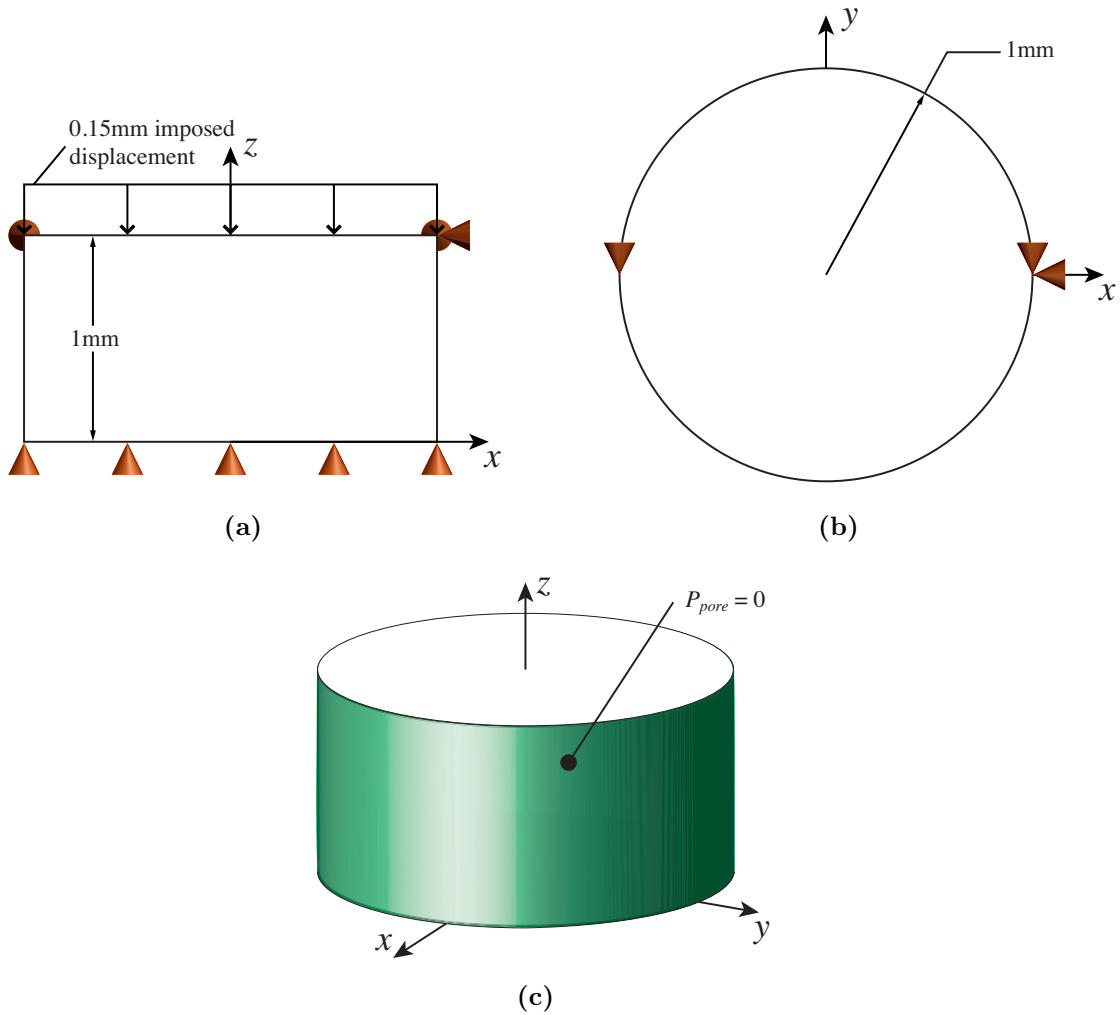


Figure 4.8 (a, b) Displacement and (c) pore pressure boundary conditions for UC test on detailed microstructure models

on lateral surface was set to zero to indicate that the fluid was free to flow through this

area (Fig. 4.8(c)). CC was simulated by constraining the lateral and bottom displacements (Fig. 4.9(a) and (b)) and setting P_{pore} equal to zero on top surface (Fig. 4.9(c)).

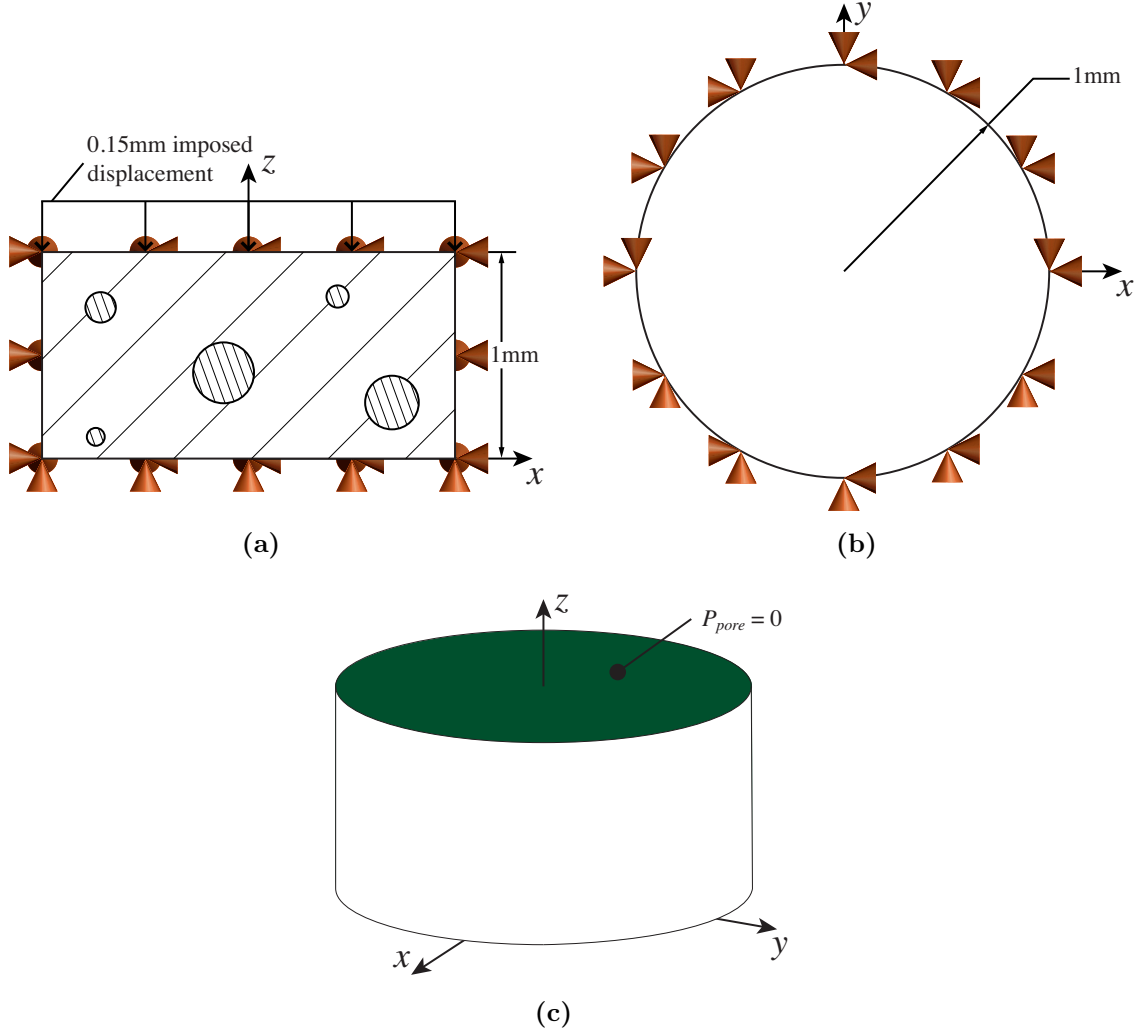


Figure 4.9 (a, b) Displacement and (c) pore pressure boundary conditions for CC test on detailed microstructure models

Meshing and refinement

The cells' centers and geometrical information generated with the algorithms described in Section 4.3.1 were used to write an ANSYS Parametric Design Language (APDL) code. This code started with the geometry generation and deletion of cells' portion protruding from bottom and top surfaces of the model (Fig. 4.4(a), (d)). It continued with the automatic meshing of cells (Fig. 4.4(b), (e)) and matrix (Fig. 4.4(c), (f)) with 10-node tetrahedral elements. This element type was selected in order to reach an accurate representation of curved

surfaces and to facilitate the meshing process.

The model was then transferred to ABAQUS with a MATLAB program that read nodes coordinates and elements definitions to write a new input file. C3D10MP elements were utilized to mesh the matrix. This element type has a quadratic interpolation of displacements (along the axis) and pore pressure. C3D10M elements were employed for the cells since they only possess quadratic interpolation of displacements. The models were then submitted to the boundary conditions of Section 4.3.1. During an analysis, the total reaction force in z on the top surface was sporadically calculated with an URDFIL subroutine.

Determination of the RVEs required repetitive simulations (Section 4.3.2). For fixed number of cells (e.g., $n = 5, 10, 15, \dots$), morphologies (i.e., BPE or TIBPE matrix, randomly distributed or aligned cells, spherical or ellipsoidal cells) and test, 30 statistical realizations were simulated. In total, 22 different (morphology – number of cells – test) combinations were tested (Table 4.4), which led to 660 detailed microstructure FEMs solved. Convergence

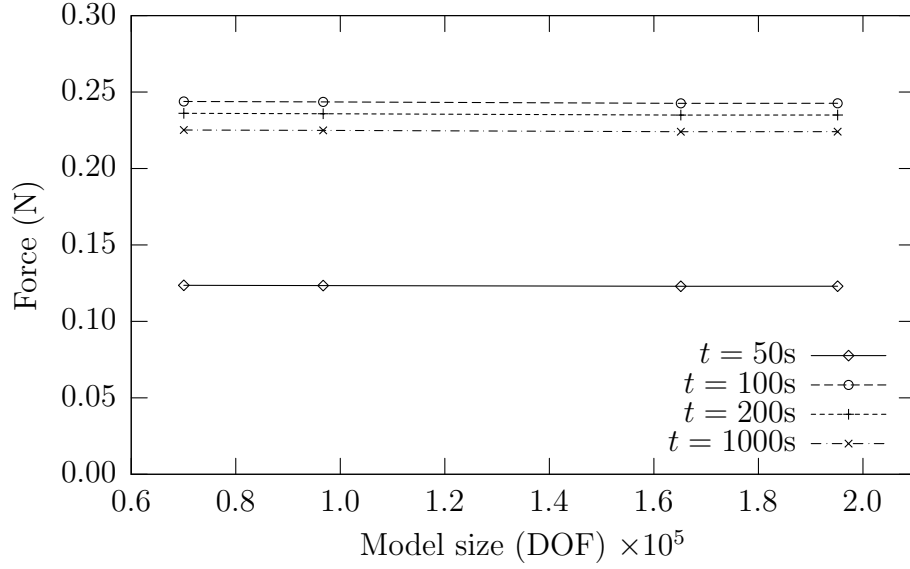
Table 4.4 Detailed microstructure models sizes for each case and test

	RB ^a	PB ^b	RT ^c
UC	5, 10, 15, 20, 30	10, 15, 20	5, 10, 15, 25
CC	5, 10, 15	10, 15, 20	5, 10, 15, 25

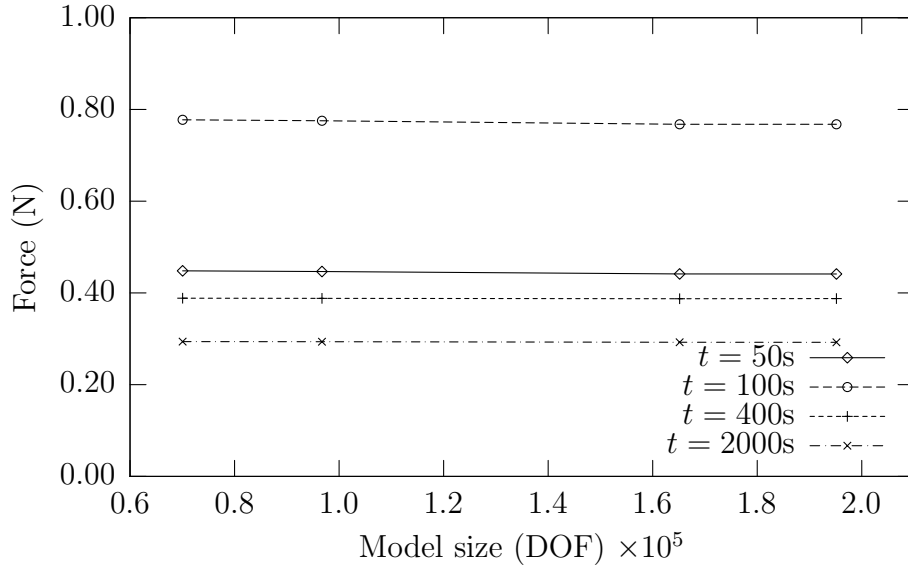
Sizes are expressed in number of cells. Each size was represented by 30 models with different cell distributions. ^a RB: Reserve zone with a BPE matrix ^b PB: Proliferative zone with a BPE matrix ^c RT: Reserve zone with a TIBPE matrix

studies were performed for one randomly chosen realization for each of the 22 combinations. For a given combination, all the simulations were performed for comparable numbers of Degrees Of Freedom (DOF) as that of the simulation used for establishing the convergence. Since the output of the simulations was the reaction as a function of time, reaction forces at specific times were used to assess convergence. Convergence was assumed when the reaction force at all the specified times varied by less than 1% from one mesh density to the other. As an example, Fig. 4.10 shows the influence of the mesh size on the reaction force for the convergence analysis of 5-cell models for the reserve zone with a matrix obeying the BPE model. In this particular case, the variation of the response is graphically imperceptible because there is less than 1.2% difference between the model sizes. This difference is under

1% between the last two sizes for each time of both tests. This observation led to the selection of the third size (1.65154×10^5 DOFs) for UC and CC. Similar plots were obtained for all the simulated cases.



(a)



(b)

Figure 4.10 Meshing refinement results for the 5-cell detailed microstructure model of the reserve zone with a BPE matrix under (a) UC and (b) CC

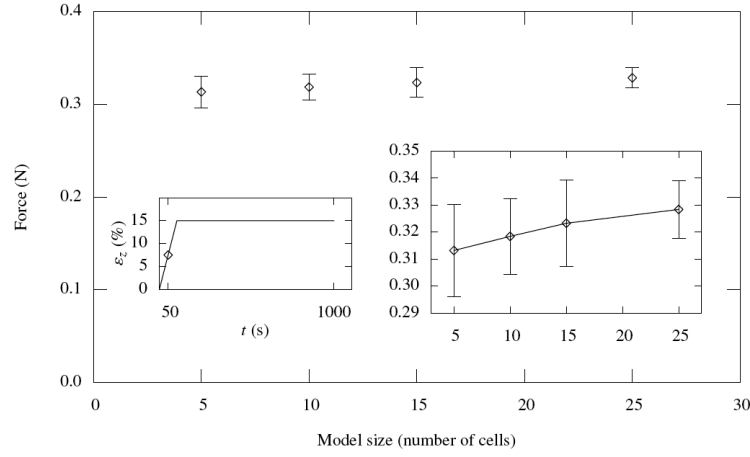
4.3.2 RVE determination

This study required a total of 6 RVEs, one for every case (reserve zone with a BPE matrix, proliferative zone with a BPE matrix and reserve zone with a TIBPE matrix) under both considered tests (UC and CC). The determination of a RVE is illustrated below with the example of the Reserve zone with a TIBPE matrix (RT) submitted to UC. In the first place, the reserve zone generation algorithm was executed 30 times for each of the 4 model sizes (Table 4.4). Secondly, the 120 models were meshed with elements whose sizes were selected by convergence studies. FE analyses were then performed to calculate the reaction force as a function of time for every model. The next step was to calculate the mean reaction force, with a 95% confidence interval, for the 30 models of every size at three selected times. Comparing these values between the 4 sizes for the control times showed at which cell quantity the response stabilized and at which there was no bias. The RVE was defined as the number of meshed cells at which the addition of heterogeneities in the model made less than 2% difference on the mean reaction force while the confidence intervals were overlapping. However, the next model size was selected as the RVE since the results were already calculated. As an example, results for UC are plotted in Fig. 4.11. The figure contains three plots: one during loading phase (a), another at the beginning of the relaxation (b) and the last one near the equilibrium (c). The largest mean variation is observed in Fig. 4.11(a) where a difference just under 2% is separating the mean reaction forces from one size to the other. The difference then reduces under 1% in Fig. 4.11(b) and 4.11(c). Plots (a) and (c) do not show any bias but plot (b) indicates that the RVE was reached at 10 cells since the confidence interval for 5 cells does not overlap with those of 15 and 25 cells, respectively. For this reason, the 15-cell model was chosen as the RVE in UC. The procedure was applied for all of the 6 microstructures and all RVE sizes selected for computing the various models' reaction forces are given in Table 4.5.

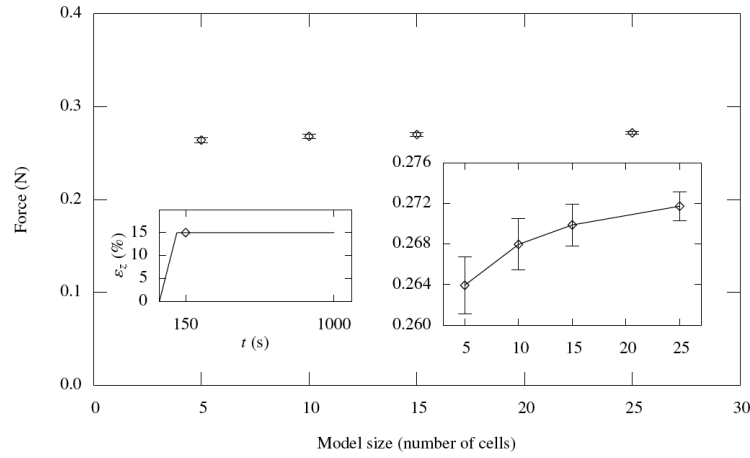
Table 4.5 RVE size for each case and test

	RB	PB	RT
UC	10	15	15
CC	10	15	15

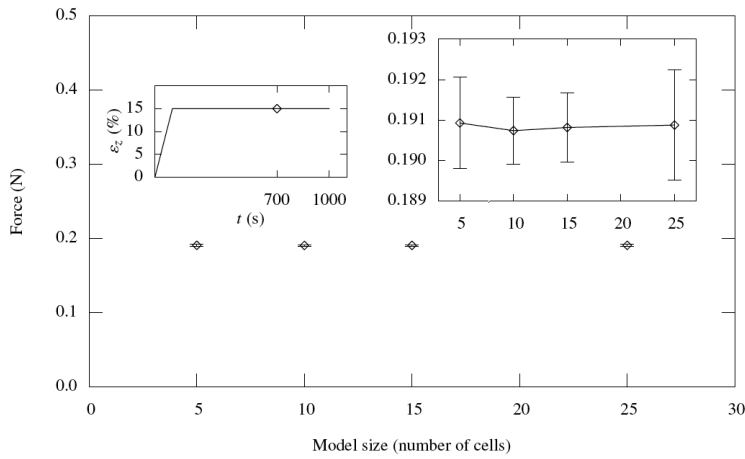
Sizes are expressed in number of cells.



(a)



(b)



(c)

Figure 4.11 Reaction force comparison for different detailed microstructure model sizes for the RT case under UC at (a) $t = 50$ s, (b) $t = 150$ s and (c) $t = 700$ s. Each point is the mean reaction force of 30 models and the error bars represent a 95% confidence interval

4.3.3 Homogeneous axisymmetric models

Axisymmetric FEMs were used to simulate homogeneous materials. UC and CC tests were simulated by applying displacement and pore pressure boundary conditions similar to those employed for the detailed microstructure models (Fig. 4.12).

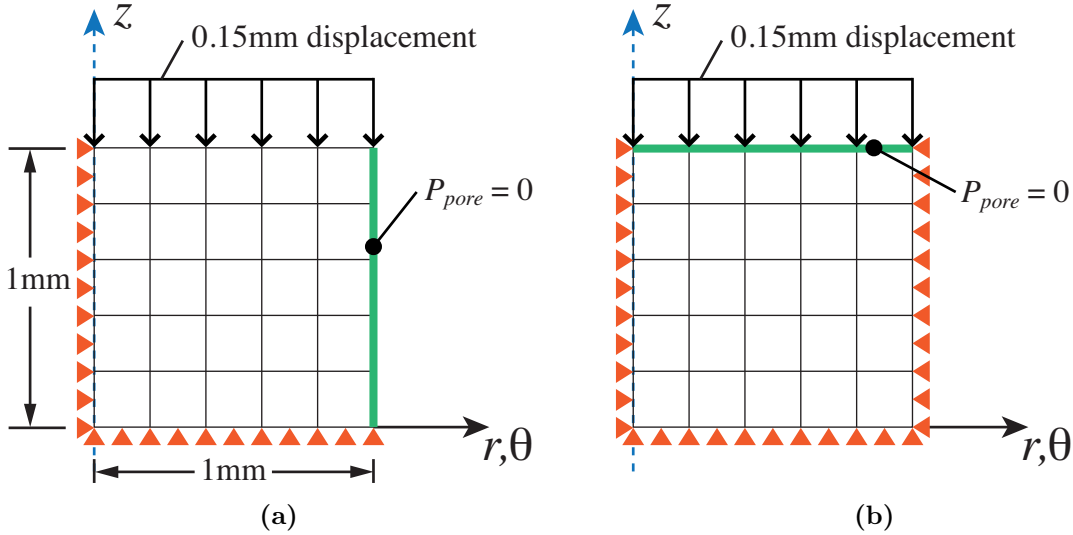


Figure 4.12 Displacement and pore pressure boundary conditions of axisymmetric model in (a) UC and (b) CC

These axisymmetric models were meshed with CAX8P elements which are 8-node elements with a quadratic interpolation of displacements (DOFs at all nodes) and linear interpolation of pore pressure (additional DOF at corner nodes). The BPE model was applied to the entire model in the RB and PB cases and the TIBPE model was used in the RT case. Like the three-dimensional models, a convergence study was accomplished for each behavior and both tests. Four mesh refinements were performed with four model sizes (9, 25, 100 and 400 elements). A regular mesh with square elements, like the schematics of Fig. 4.12, was used for every size.

4.3.4 Homogeneous poroelastic properties optimization and evaluation

The objective of this section is to obtain the material properties that must be input in the homogeneous axisymmetric model in order to best fit simultaneously the UC and CC results generated from the detailed microstructure models.

For the BPE, the objective was to identify E , ν and k values that best fit simultaneously the RVE mean reaction forces in UC ($F^{RUC}(t_i)$ where R stands for RVE and t_i are discrete times) and the RVE mean reaction forces in CC ($F^{RCC}(t_j)$). E was determined from the total reaction force at equilibrium by:

$$E = \frac{F^{RUC}(t_m)}{A\varepsilon_z^{max}} \quad (4.18)$$

where t_m is the time at equilibrium, A is the top surface area (π) and ε_z^{max} is the final strain (0.15). Next, the Poisson's ratio was obtained with the relation between $F^{RCC}(t_j)$ at equilibrium and ε_z^{max} :

$$F^{RCC}(t_n) = H_A A \varepsilon_z^{max} \quad (4.19)$$

where t_n is the time at equilibrium and H_A , the aggregate modulus, is given by:

$$H_A = \frac{E(1 - \nu)}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \quad (4.20)$$

With E and ν determined, the only unknown remaining was k , which was obtain by optimization. E and ν were input into the homogeneous models and k was iteratively modified until the objective function:

$$Err = \sum_{i=1}^m (F^{RUC}(t_i) - F^{AUC}(t_i))^2 + \sum_{j=1}^n (F^{RCC}(t_j) - F^{ACC}(t_j))^2 \quad (4.21)$$

where m and n are the total numbers of time steps for UC and CC, respectively, and $F^{AUC}(t_i)$ and $F^{ACC}(t_j)$ (where A stands for Axisymmetric) are the reaction forces computed from the homogeneous models submitted to UC and CC, was minimized. The entire optimization process was controlled by a program written in Python in which the L-BFGS-B algorithm (Byrd *et al.*, 1995) was chosen to minimize the error. The program was completely automated and launched ABAQUS analysis at each attempt.

For the TIBPE (used for the reserve zone only), 6 parameters (E_p , E_t , ν_p , ν_{tp} , G_t and k) had to be optimized. As for the BPE, a strategy was devised to reduce the number of optimized parameters. First, G_t was arbitrarily set to 0.22 MPa since it was not involved in the computation of the mechanical responses due to UC and CC tests. As for the BPE

model, E_t was computed from the equilibrium during UC as:

$$E_t = \frac{F^{RUC}(t_m)}{A\varepsilon_z^{max}} \quad (4.22)$$

The four remaining parameters were determined by the optimization of the RVE response to UC with the L-BFGS-B algorithm. For validation purposes, the optimized homogeneous model was then submitted to CC and important discrepancies were observed between its predicted response and that of the RVE for the same test (Section 4.4.1). It was then decided to optimize the responses from both UC and CC simultaneously. Considering Equation (4.15) and the boundary conditions in CC, the following relationship can be obtained:

$$\sigma_{33} = \frac{F^{RCC}(t_n)}{A} = \frac{E_t(1 - \nu_p)}{1 - \nu_p - 2\nu_{pt}\nu_{tp}}\varepsilon_z^{max} \quad (4.23)$$

Substituting Equation (4.16b) into Equation (4.23) leads to:

$$\nu_p = 1 + \frac{2E_p H_{ATI} \nu_{tp}^2}{E_t^2 - E_t H_{ATI}} \quad (4.24)$$

where H_{ATI} is an aggregate modulus for a Transversely Isotropic material and its value is defined as:

$$H_{ATI} = \frac{F^{RCC}(t_n)}{A\varepsilon_z^{max}} \quad (4.25)$$

ν_p was therefore expressed as a function of other independent variables and could be removed from the optimization process. The early optimization attempts revealed that Err (Equation (4.21)) was relatively insensitive to E_p . An alternate strategy was therefore designed to obtain this parameter. A 25-cell model (i.e. larger than the RVE) for the reserve zone was randomly chosen and the axis of transverse isotropy for the matrix was switched from z to x . This model was then submitted to UC. Since the cells were randomly distributed, this model is equivalent to taking a sample in the reserve zone but cut with a different orientation. As was done for E_t , E_p was computed from:

$$E_p = \frac{F^{RUC'}(t_m)}{A\varepsilon_{z'}^{max}} \quad (4.26)$$

where $F^{RUC'}(t_m)$ and $\varepsilon_{z'}^{max}$ are the reaction force and strain at equilibrium for this new model.

All these operations left only ν_{tp} and k to be optimized. Early attempts with L-BFGS-B

algorithm were inconclusive and a genetic algorithm with the Scipy package was used instead to minimize Err . Table 4.6 presents all the necessary parameters values needed to conduct the error minimization with the genetic algorithm.

Table 4.6 Genetic algorithm parameters for the optimization of the RT case with the TIBPE

Population size (individual)	Number of generations	Crossover rate (%)	Mutation rate (%)	k limits $\left(\frac{\text{mm}^4}{\text{N}\cdot\text{s}}\right)$	ν_{tp} limits
50 ^a	50 ^a	80 ^a	8 ^a	0.001-0.01 ^b	0.08-0.109 ^b

The values are based on multiple optimization tests. ^a These values are dependent on the error function and can be set by trial and error. ^b The ranges are based on the tests performed with the optimization of three parameters (E_p , ν_{tp} , k). These optimization trials show that the minimum is reached for specific ν_{tp} and k values independently of E_p

The reserve zone with a TIBPE matrix was also submitted to a hybrid test. To this end, a detailed microstructure FEM containing 25 cells was subjected to UC with an added radial pressure of 0.4 MPa on the outer surface of the cylinder. It should be noted that the RVE study was not performed in this specific case and a model containing 25 cells (the RVE was defined as 15 cells) was assumed to be representative. The homogeneous model obtained from UC data and the homogeneous model obtained from UC and CC data simultaneously were submitted to the hybrid test and the results were compared with those of the RVE.

4.4 Results

4.4.1 Homogeneous poroelastic properties optimization and evaluation

Fig. 4.13 and 4.14 show the reaction forces for the RVE and homogeneous models under UC and CC for the reserve and proliferative zones, respectively, when the matrix obeyed the BPE model (recall that results from both UC and CC were optimized simultaneously). Table 4.2 lists the optimized properties for both zones. Fig. 4.13 and 4.14 reveal that UC data is well fitted. Peak and equilibrium values are also well captured in CC but the homogeneous BPE model fails to capture the transient response of the RVE.

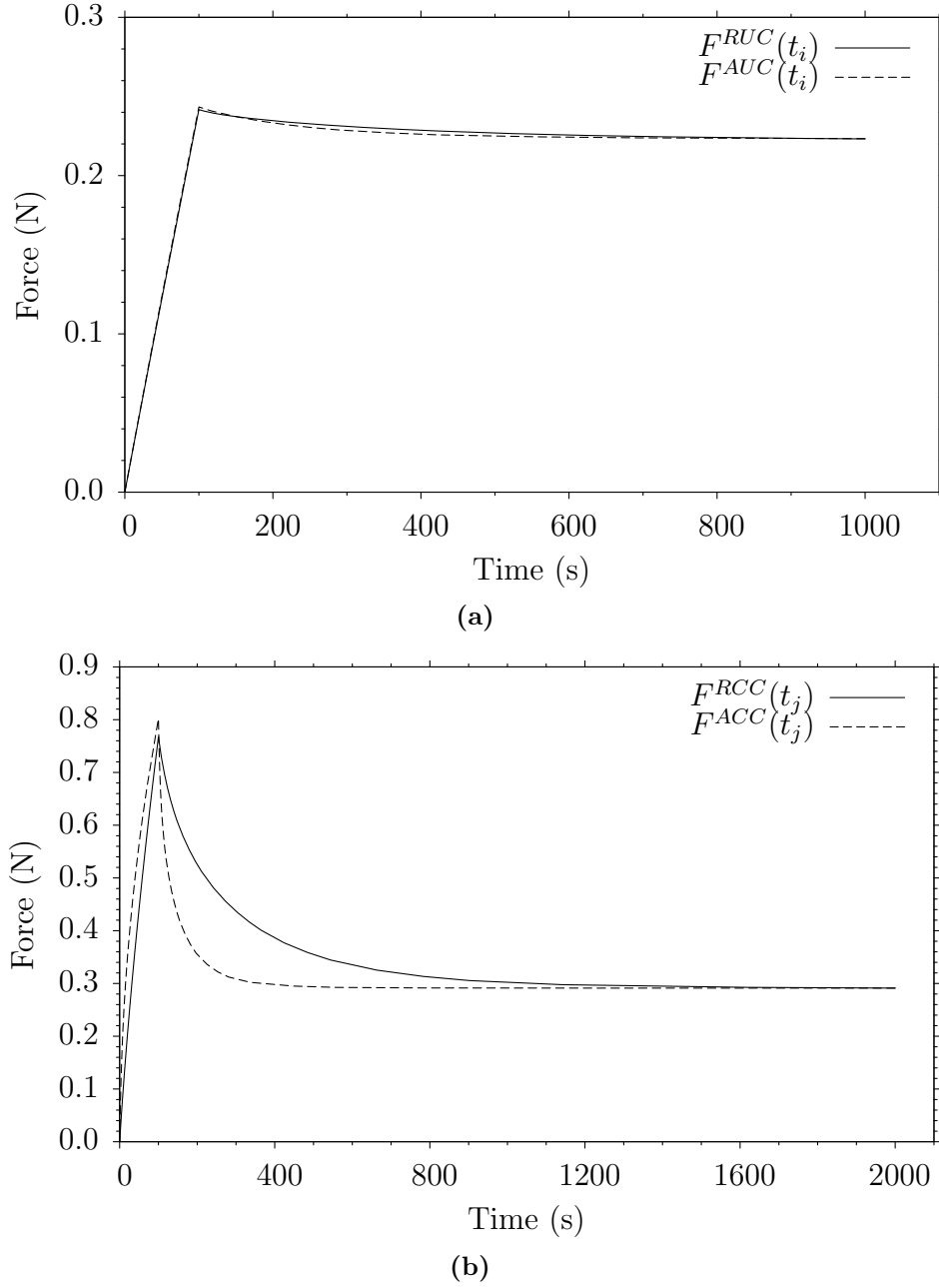


Figure 4.13 Reaction forces as a function of time **(a)** in UC for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and **(b)** in CC for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the reserve zone with a BPE matrix. The homogeneous model was obtained from the simultaneous optimization of UC and CC data

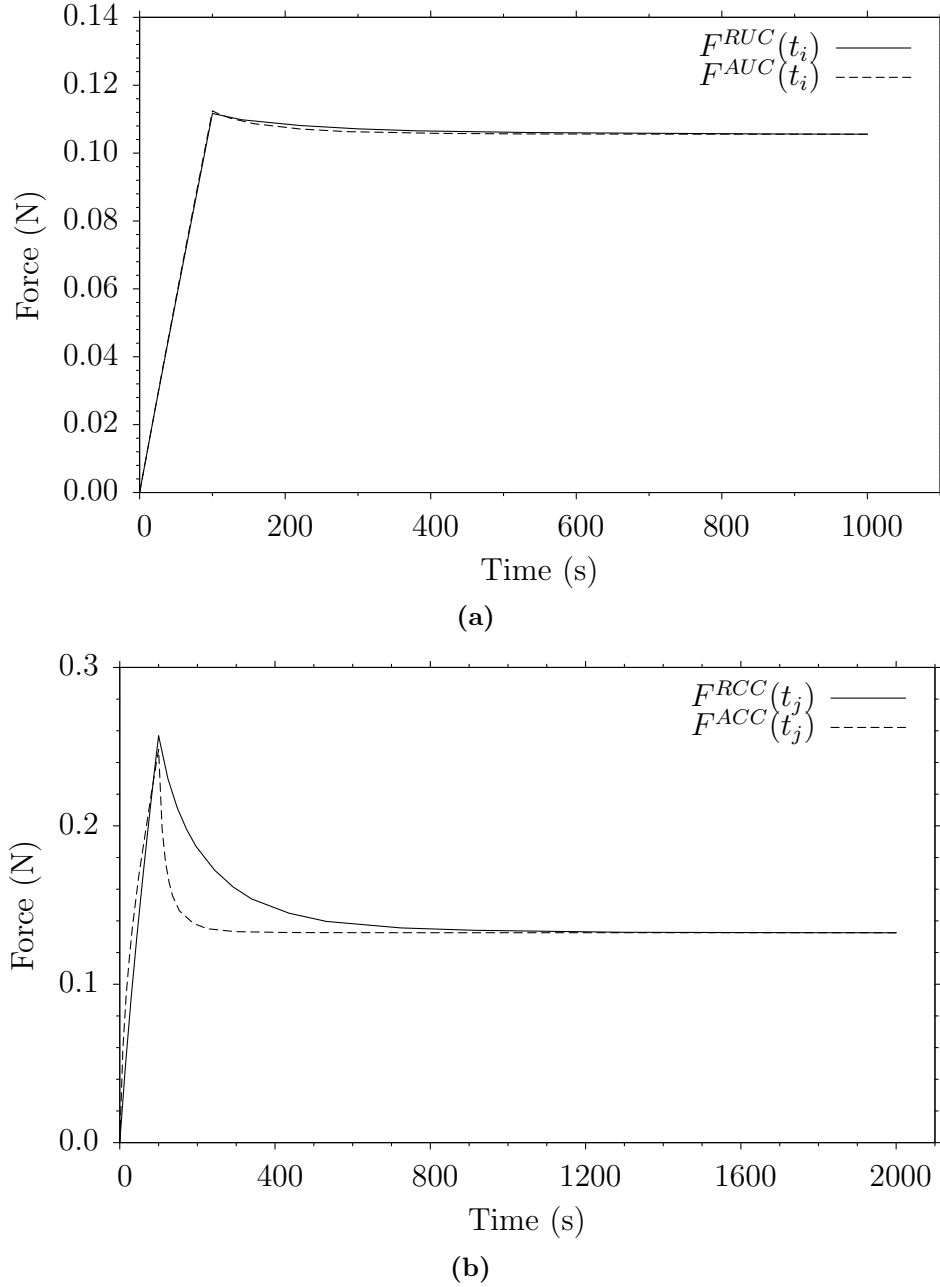


Figure 4.14 Reaction forces as a function of time **(a)** in unconfined compression for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and **(b)** in confined compression for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the proliferative zone with a BPE matrix. The homogeneous model was obtained from the simultaneous optimization of UC and CC data

Fig. 4.15(a) shows the optimized response for the reserve zone with a matrix obeying the TIBPE model when considering the UC data only, while Table 4.3 lists the homogeneous properties for this case. Fig. 4.15(a) shows that experimental UC RVE data is fit very well

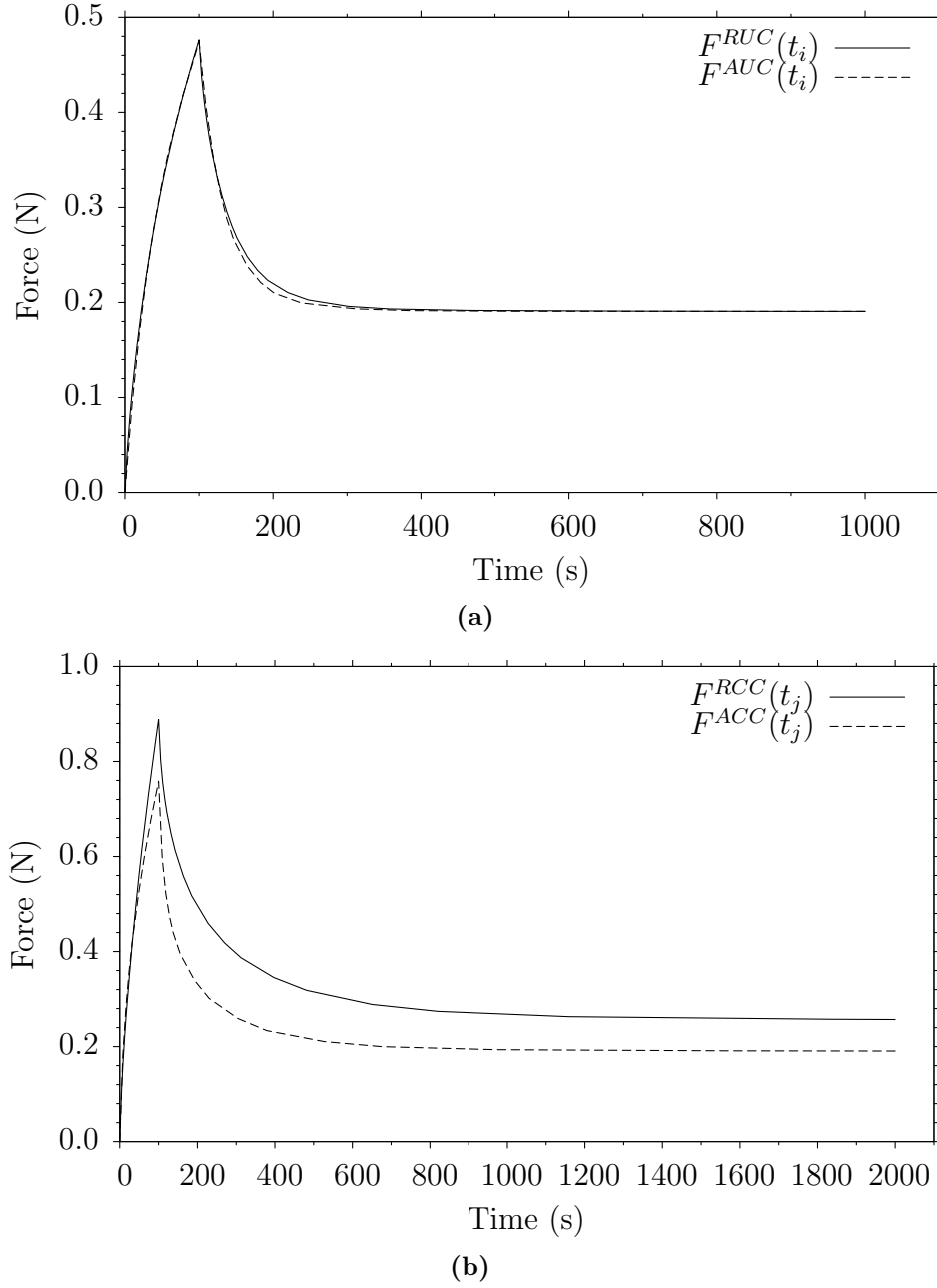
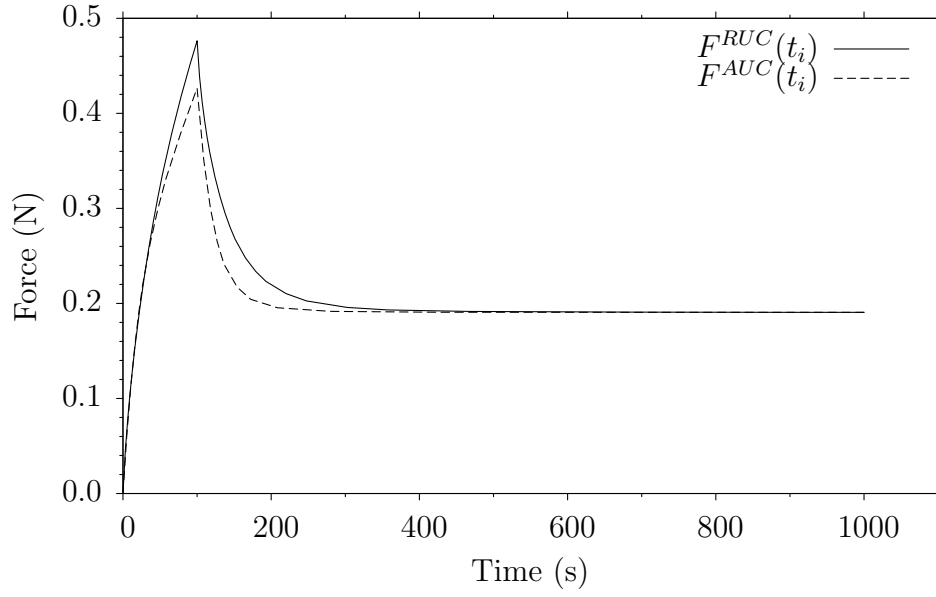


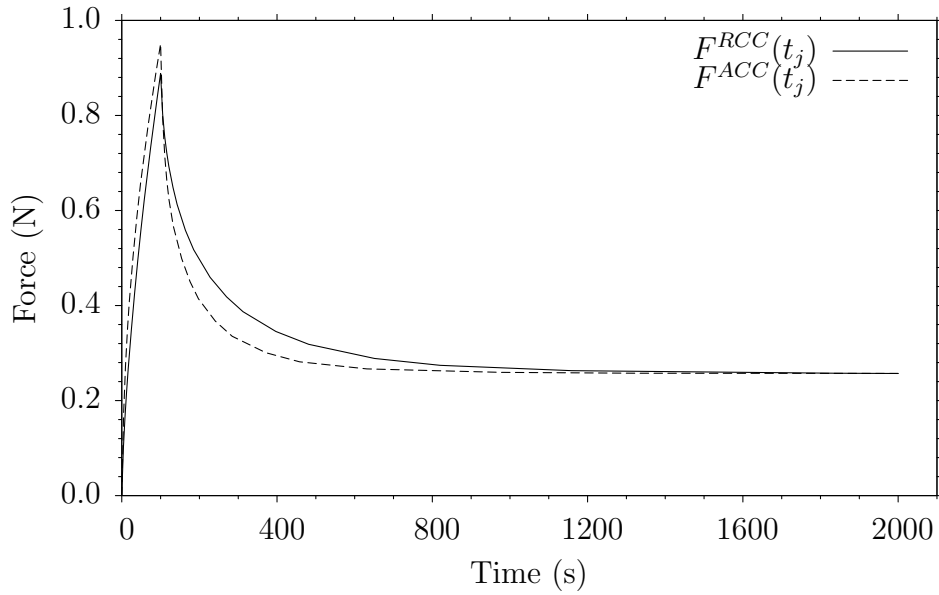
Figure 4.15 Reaction forces as a function of time **(a)** in UC for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and **(b)** in CC for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the reserve zone with a TIBPE matrix. The homogeneous model was obtained from the optimization of UC data

with the homogeneous TIBPE model. Fig. 4.15(b) shows the CC data from the RVE as well as from the homogeneous model when its parameters are obtained from UC data only. It can readily be seen that the homogeneous model cannot accurately predict the CC response when its parameters are obtained only from UC data.

Fig. 4.16 shows the UC and CC responses for the RVE model and the homogeneous model when its parameters are optimized to fit both the UC and CC data simultaneously, while Table 4.3 lists the optimized properties.



(a)



(b)

Figure 4.16 Reaction forces as a function of time **(a)** in unconfined compression for the RVE ($F^{RUC}(t_i)$) and homogeneous model ($F^{AUC}(t_i)$) and **(b)** in confined compression for the RVE ($F^{RCC}(t_j)$) and homogeneous model ($F^{ACC}(t_j)$) for the reserve zone with a TIBPE matrix. The homogeneous model was obtained from the simultaneous optimization of UC and CC data

Fig. 4.16 shows that equilibrium stresses are met for both cases and the peak stresses are relatively well captured. In addition, the transient response is relatively well captured, especially when compared to that of Fig. 4.15(b). However, the goodness of fit is not as high as that of Fig. 4.15(a) for UC.

Fig. 4.17 shows the responses of the detailed microstructure model as well as those of the homogeneous models obtained from UC and from UC + CC data for this hybrid test. It can readily be seen that the homogeneous models are unable to accurately capture the peak and equilibrium forces, as well as the transient behavior. In addition, and for this very specific case, it seems that using more data for obtaining the effective properties leads to more accurate predictions. It is however difficult at this stage to conclude that it would be the case for all possible load cases.

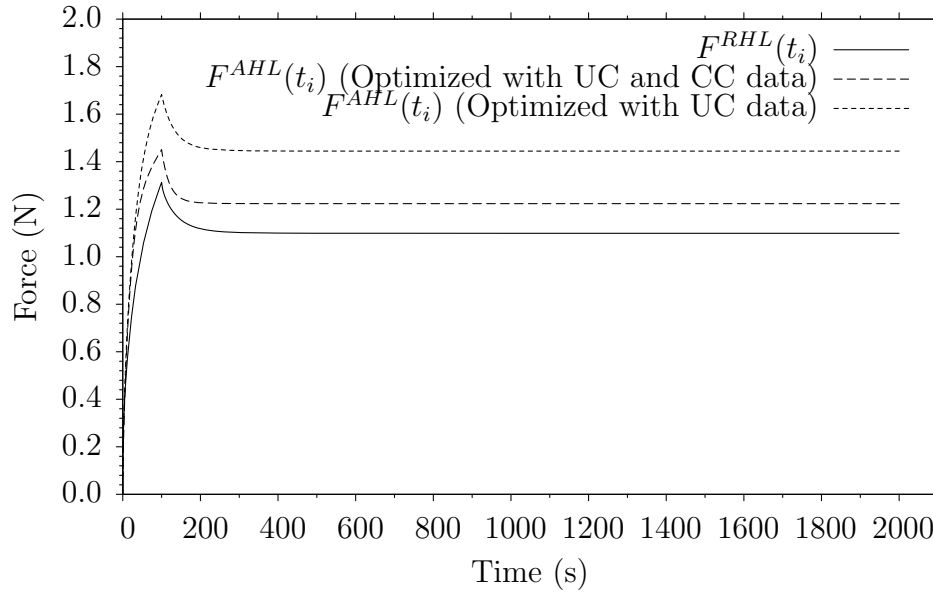


Figure 4.17 Reaction forces as a function of time in hybrid test for the representative detailed microstructure model ($F^{RH}(t_i)$ where H stands for Hybrid) and homogeneous models ($F^{AH}(t_i)$) obtained from the optimization of UC data and from the simultaneous optimization of UC and CC data for the reserve zone with a TIBPE matrix

4.5 Discussion

The objective of this study was to verify the ability of a poroelastic model to predict the mechanical behavior of the growth plate's reserve and proliferative zones. The second objective was to check if the apparent transversely isotropic behavior of the proliferative zone could be explained by the chondrocytes columnar arrangement. Since homogeneous poroe-

lastic properties are commonly used to characterize the growth plate, this study presents how the BPE and TIBPE performed to characterize the reserve and proliferative zones modeled as a mixture of linear isotropic elastic cells distributed in a poroelastic extracellular matrix. Two algorithms were developed to generate detailed microstructure models of the reserve and proliferative zones and RVEs were further determined for the RB, PB and RT cases under UC and CC tests (Table 4.5). Homogeneous axisymmetric models, obeying the BPE and the TIBPE, were then optimized to curve fit the RVEs responses and the results were graphically compared.

The mixture of a BPE matrix with elastic cells does not lead to an overall behavior that can accurately be modelled by a homogeneous BPE model. Although RVE responses show similar trends as a BPE response, no set of E , ν and k for this specific model can accurately fit UC and CC data simultaneously (Fig. 4.13 and 4.14). Another poroelastic-type formulation is required to represent such behavior. In addition, for both the reserve and proliferative zones, the cells were more compliant than the matrix, which should lead to an effective behavior more compliant than that of the matrix. For both zones, the effective E was lower than that of the matrix and k was higher, which is consistent with this anticipated behavior (higher permeability will decrease the pressure build up, and hence, the transient reaction force).

The mixture of a TIPBE matrix with elastic cells does not either lead to an overall response that can be fit with a homogeneous TIBPE model. Results indeed showed that even if a TIBPE model can fit relatively well a limited set of experimental data, testing under different loading conditions can lead to significant discrepancies. This was observed when fitting a TIBPE on UC data (Fig. 4.15(a)) and validating it on CC data (Fig. 4.15(b)) or when fitting a TIBPE model over combined UC and CC data (Fig. 4.16) and validating it on an independent test (Fig. 4.17). The phenomena can be attributed to the fact that TIBPE has more adjustable parameters than the BPE. The fact that the model fits a given set of data does not necessarily mean that the material really obeys such constitutive theory. When more parameters are included into the models, more loading conditions should be tested in order to ensure the representativity of the constitutive theories. It should be noted here that all these conclusions assume that the optimization program used delivered the absolute minimum. Considering the limited number of variables optimized (1 for BPE and 2 for TIBPE) and the algorithms used, the authors are fairly confident that they obtained the optimal sets of parameters.

The columnar arrangement of chondrocytes is not sufficient to explain the apparent transversely isotropic behavior of the proliferative zone. Experimental data for the proliferative zone under UC usually has a generic shape as that of Fig. 4.15(a), which includes a peak force much higher than the equilibrium force (Sergerie *et al.*, 2009). Aligned cells in an isotropic matrix (Fig. 4.14(a)) led to a behavior that is quite similar to the BPE. It would then seem that using a transversely isotropic model for the matrix is more appropriate than assuming an isotropic behavior. This observation is also supported by morphological studies where the orientation of collagen fibers in the proliferative extracellular matrix was found to be generally oriented along the growth direction (Amini *et al.*, 2012).

Limitations of this study include the application of the biphasic models in their linear form. A biphasic model with a nonlinear permeability, expressed as an exponential function of strain, was proposed by Lai *et al.* (1981). Another limitation is that the BPE and TIBPE are not formulated to account for large deformations like the model proposed by Mow *et al.* (1986). Hence, the nonlinear biphasic models may be more accurate to mechanically characterize the growth plate behavior.

Further studies are necessary to investigate the accuracy of other behavior laws to characterize the mechanical behavior of cartilaginous growth plates. The reserve and proliferative zone generation algorithms presented in this paper are effective tools that should be employed in these future analysis. The whole process can be repeated with different behaviors for both constituents.

4.6 Conclusion

The principal conclusions of this work are that:

1. The mixture of a poroelastic matrix obeying the BPE and TIBPE with elastic cells does not lead to a mixture that can be fit with a homogeneous poroelastic model having the same formulation.
2. The cell alignment of the proliferative zone is likely to be insufficient to justify the apparent transversely isotropic behavior of this zone. It seems that a transversely isotropic matrix would explain such behavior.

The detailed microstructure models used in this study revealed very useful insights. They have shown that although an homogeneous TIBPE model can fit a set of data with good ac-

curacy, it can fail to predict other data catastrophically. This could have serious consequences if the model was used in the context of development of pediatric orthopedic treatment for musculoskeletal deformities based on local loading of growth plate tissue. This raises questions regarding the applicability of the TIPBE, currently seen as the reference model for the growth plate zones, since its apparent suitability might come from its increased number of adjustable parameters.

Efforts should be made to characterize the various constituents of the growth cells zones at a lower scale (i.e., at the scale of the matrix and cells). Combining information generated from micro- and nano-indentation, full field measurements and mechanical testing with the detailed models and inverse methods could provide very useful insights regarding the ‘real’ behavior of the growth plate zones. As was seen in this study, it is possible that the overall behavior of the growth plate cannot be accurately modelled with one of the constitutive models used for representing the matrix and cells behavior. Analytical homogenization models should be investigated and could lead to more accurate predictions.

CHAPITRE 5

COMPLÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES

5.1 Algorithmes de génération aléatoire

L'article scientifique (Chapitre 4) présente les algorithmes de génération aléatoire de manière textuelle. L'Annexe A contient les algorithmes détaillés pour la génération de modèles de la zone de réserve et l'Annexe B contient les algorithmes détaillés pour la zone proliférative. Les algorithmes ont été programmés avec MATLAB et sont présentés sous forme de pseudocode. Les algorithmes de génération de modèles de la zone proliférative pourraient être modifiés pour générer des modèles de la zone hypertrophique.

5.2 Programmes d'optimisation

L'article scientifique (Chapitre 4) fait mention de programmes d'optimisation utilisés pour obtenir les paramètres optimaux du BPE et du TIBPE qui recalent simultanément les réponses en CNC et CC des VERs. Ces programmes sont présentés schématiquement à la Figure 5.1 et pourraient être utiles pour des recherches futures.

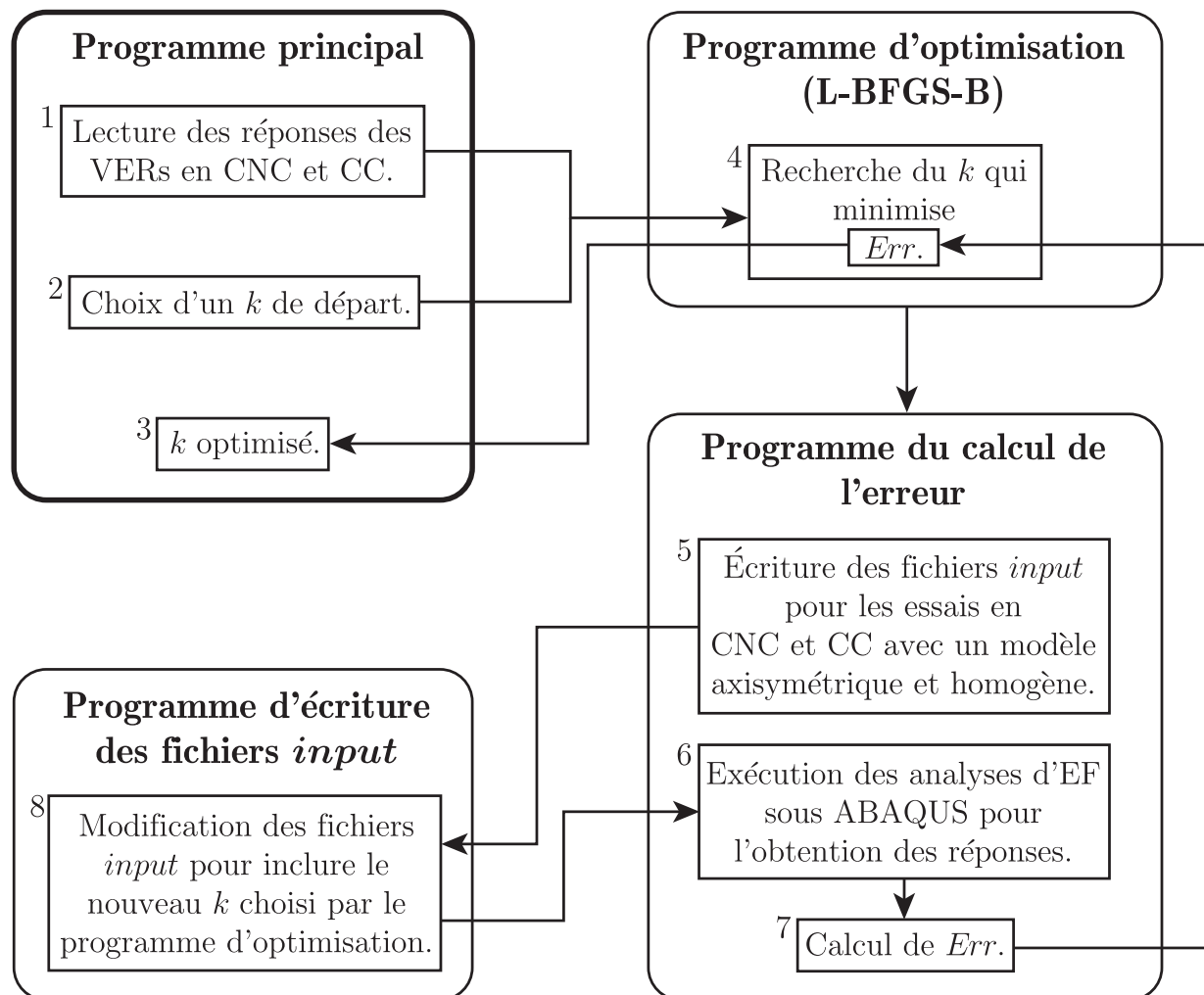


Figure 5.1 Schéma présentant le programme d'optimisation utilisant l'algorithme Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno avec contraintes et à mémoire limitée (*Limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno algorithm with Bound constraints* (L-BFGS-B)) (Byrd *et al.*, 1995). Pour l'utilisation d'un algorithme génétique à l'étape 4, l'étape 2 est supprimée et les paramètres optimisés sont ν_{tp} et k

5.3 Erreur dans la solution analytique du TIBPE

Armstrong *et al.* (1984) ont proposé une solution analytique du BPE pour un cylindre de rayon (a) soumis à un essai de relaxation de contrainte en CNC pour une compression appliquée en rampe. Par la suite, Cohen *et al.* (1998) ont proposé le TIBPE ainsi qu'une solution analytique pour la même géométrie sous le même chargement.

Étant donné que le TIBPE diffère du BPE par le comportement constitutif de la phase solide (Chapitre 2, section 2.2.3), on devrait retrouver le BPE en simplifiant le TIBPE. La simplification consiste à substituer les modules d'Young (E_p et E_t), les coefficients de Poisson (ν_p , ν_{pt} et ν_{tp}) et les modules de cisaillement (G_p et G_t) du tenseur de rigidité du TIBPE (équation 2.26) par E , ν et G respectivement. En effectuant ces substitutions, on retrouve le tenseur de rigidité du BPE (équation 2.20). Il faut donc être capable de retrouver la solution analytique du BPE en effectuant les mêmes substitutions dans la solution analytique du TIBPE. Le texte qui suit permet de constater qu'il y a une erreur dans la solution analytique proposée par (Cohen *et al.*, 1998).

Les deux solutions analytiques permettent de calculer la contrainte totale sur la surface supérieure du cylindre en fonction du temps pour : 1. la compression en CNC à un taux de déformation $\dot{\epsilon}_0$ et 2. la relaxation en CNC. La comparaison entre les solutions analytiques est effectuée pour la compression seulement.

La contrainte sur la surface supérieure du cylindre lors de la compression en CNC pour le BPE est exprimée en fonction du temps par :

$$\sigma(t)_{BPE} = E\dot{\epsilon}_0 t + E \frac{\dot{\epsilon}_0 a^2}{H_A k} \left\{ \frac{1}{8} \frac{(1-\nu)(1-2\nu)}{(1+\nu)} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{A_n}{\alpha_n^2} e^{\left(\frac{-\alpha_n^2 H_A k t}{a^2} \right)} \right\} \quad (5.1)$$

où H_A est le module d'agrégat donné par :

$$H_A = \frac{E(1-\nu)}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (5.2)$$

et les A_n sont donnés par :

$$A_n = \frac{(1-\nu)(1-2\nu)}{(1+\nu)} \frac{1}{((1-\nu)^2 \alpha_n^2 - (1-2\nu))} \quad (5.3)$$

et les α_n sont les racines de la fonction :

$$J_1(x) - \frac{(1-\nu)xJ_0(x)}{1-2\nu} = 0 \quad (5.4)$$

où $J_0(x)$ et $J_1(x)$ sont les fonctions de Bessel de première espèce.

Pour le TIBPE, la contrainte sur la surface supérieure du cylindre lors de la compression

en CNC est exprimée en fonction du temps par :

$$\sigma(t)_{TIBPE} = E_t \dot{\varepsilon}_0 t + E_p \frac{\dot{\varepsilon}_0 a^2}{C_{11} k} \Delta_3 \left\{ \frac{1}{8} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{\left(\frac{-\alpha_n^2 C_{11} k t}{a^2}\right)}}{\alpha_n^2 \left(\Delta_2^2 \alpha_n^2 - \frac{\Delta_1}{1+\nu_p}\right)} \right\} \quad (5.5)$$

où C_{11} et les Δ_i sont donnés respectivement par :

$$C_{11} = \frac{E_p \left(1 - \frac{\nu_{tp}^2 E_p}{E_t}\right)}{(1 + \nu_p) \Delta_1} \quad (5.6)$$

$$\Delta_1 = 1 - \nu_p - \frac{2\nu_{tp}^2 E_p}{E_t} \quad (5.7)$$

$$\Delta_2 = \frac{\left(1 - \frac{\nu_{tp}^2 E_p}{E_t}\right)}{1 + \nu_p} \quad (5.8)$$

$$\Delta_3 = \frac{(1 - 2\nu_{tp}^2) \Delta_2}{\Delta_1} \quad (5.9)$$

et les α_n sont les racines de la fonction :

$$J_1(x) - \left(\frac{1 - \frac{\nu_{tp}^2 E_p}{E_t}}{1 - \nu_p - \frac{2\nu_{tp}^2 E_p}{E_t}} \right) x J_0(x) = 0 \quad (5.10)$$

Pour débiter la comparaison des solutions analytiques, on vérifie si les racines α_n de la fonction 5.10 sont les mêmes que celles de la fonction 5.4 lorsque la substitution des propriétés mécaniques (E_t , E_p , ν_p et ν_{tp} par E et ν respectivement) est effectuée dans la fonction 5.10. Cette substitution donne :

$$J_1(x) - \left(\frac{1 - \nu}{1 - 2\nu} \right) x J_0(x) = 0 \quad (5.11)$$

Puisque la fonction obtenue est la même que la fonction 5.4, les racines α_n sont bien les mêmes.

Par la suite, on injecte les expressions de C_{11} (équation 5.6) et des Δ_i (équations 5.7 à 5.9) dans l'équation 5.5 et on substitue les propriétés mécaniques tel que précédemment. Ces manipulations algébriques donnent :

$$f(t)_{TIBPE \rightarrow BPE} = E \dot{\varepsilon}_0 t + \frac{\dot{\varepsilon}_0 a^2 (1 - 2\nu^2)}{k} \cdot \left\{ \frac{1}{8} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{\left(\frac{-\alpha_n^2 E (1-\nu) k t}{(1-\nu-2\nu^2) a^2}\right)}}{\alpha_n^2 ((1-\nu)^2 \alpha_n^2 - (1-2\nu))} \right\} \quad (5.12)$$

On injecte ensuite les expressions de H_A (équation 5.2) et des A_n (équation 5.3) dans l'équation 5.1 pour obtenir :

$$f(t)_{BPE} = E\dot{\varepsilon}_0 t + \frac{\dot{\varepsilon}_0 a^2 (1 - 2\nu)^2}{k} \cdot \left\{ \frac{1}{8} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{\left(\frac{-\alpha_n^2 E (1-\nu) k t}{(1+\nu)(1-2\nu)a^2} \right)}}{\alpha_n^2 ((1-\nu)^2 \alpha_n^2 - (1-2\nu))} \right\} \quad (5.13)$$

En comparant les équations (5.12) et (5.13), on note une seule différence : le terme multipliant la portion entre accolades est différent :

$$\frac{\dot{\varepsilon}_0 a^2 (1 - 2\nu^2)}{k} \neq \frac{\dot{\varepsilon}_0 a^2 (1 - 2\nu)^2}{k} \quad (5.14)$$

L'erreur serait du côté de la solution analytique du modèle TIBPE, car il y a une différence importante entre cette solution et celle calculée par un modèle équivalent sous ABAQUS alors que la réponse calculée par 5.1 est essentiellement la même que celle obtenue avec le modèle poroélastique d'ABAQUS. De manière plus explicite, le terme Δ_3 devrait s'écrire comme ceci :

$$\Delta_3 = \frac{(1 - 2\nu_{tp})^2 \Delta_2}{\Delta_1} \quad (5.15)$$

CHAPITRE 6

DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude a permis d'évaluer le BPE pour la caractérisation mécanique des zones de réserve et proliférative, d'évaluer le TIBPE pour la zone de réserve et de vérifier si le comportement isotrope transverse de la zone proliférative peut s'expliquer par l'organisation des chondrocytes. Pour ce faire, des algorithmes de génération aléatoire de modèles des zones de réserve et proliférative ont été développés pour ensuite définir des VER pour chaque zone soumise à des essais de relaxation de contrainte en CNC et CC. Les réponses en CNC et CC des VERs ont ensuite été recalées simultanément en optimisant un modèle axisymétrique obéissant au BPE pour les zones de réserve et proliférative ayant une matrice BPE et obéissant au TIBPE pour la zone de réserve avec une matrice TIBPE. L'analyse des résultats a permis de conclure que le BPE n'était pas en mesure de prédire le comportement mécanique des zones de réserve et proliférative modélisées avec une matrice BPE et des chondrocytes isotropes élastiques linéaires. Le TIBPE n'était plus en mesure de prédire le comportement mécanique de la zone de réserve modélisée avec une matrice TIBPE et des chondrocytes isotropes élastiques linéaires pour 3 chargements différents. La discussion qui suit présente une critique de l'étude en complément à la discussion de l'article scientifique (Chapitre 4).

L'optimisation du TIBPE avec la réponse du VER en CNC a donné un très bon résultat, mais le modèle optimisé n'a pas été en mesure de prédire la réponse en CC. Ce résultat indique que l'obtention des propriétés mécaniques de la plaque de croissance à partir d'un seul type de chargement peut être mis en doute, car il est possible que les propriétés optimisées soient erronées. De plus, si les propriétés proviennent d'une optimisation à partir de la solution analytique pour une relaxation de contrainte en CNC, il est possible que les résultats ne soient pas valables si l'erreur présentée à la section 5.3 n'a pas été décelée.

La méthodologie pour obtenir les VERs faisait intervenir des programmes et des logiciels différents et demandait plusieurs manipulations par l'utilisateur. Pour générer les modèles, les programmes de générations aléatoires devaient être exécutés manuellement pour chaque modèle. Par la suite, l'utilisateur devait exécuter les programmes *ANSYS Parametric Design Language* (APDL) et exécuter manuellement un autre programme pour générer les modèles sous ABAQUS. Un dernier programme indépendant permettait de traiter les résultats d'analyses. Chacun des programmes fonctionnait correctement, mais l'absence d'intégration en

rendu le processus peu efficace.

La détermination des VERs a été effectuée avec 30 réalisations pour chaque taille de modèle. L'erreur sur la moyenne des résultats pour une taille particulière était généralement peu élevée. Il aurait donc été avantageux de faire un nombre moins élevé de réalisations et possiblement d'obtenir une erreur acceptable.

L'optimisation des modèles biphasiques avec le programme présenté à la section 5.2 a révélé que les propriétés obtenues étaient très variables lorsque la réponse d'un seul chargement était recalée. Ce problème a d'abord été rencontré avec l'optimisation du BPE pour recalculer la réponse du VER en CNC. En traçant la fonction d'erreur, dépendantes des deux paramètres à optimiser, une vallée a été observée (résultat non présenté), suggérant qu'un des paramètres a peu d'influence sur l'erreur. Pour contourner ce problème, l'optimisation simultanée des réponses en CNC et CC a été adoptée. L'optimisation simultanée du TIBPE présentait un problème similaire à celui rencontré avec le BPE. Le problème a été réglé en obtenant un paramètre supplémentaire avec un autre chargement et en utilisant un algorithme génétique pour tenter d'éviter le problème des minimums locaux. Les nombreux essais d'optimisation ont permis d'avoir confiance que les minimums globaux ont été trouvés. Le programme d'optimisation a bien été automatisé, mais le temps de calculs pouvait être important.

L'utilisation des EFs avec une modélisation fidèle permet de prédire le comportement mécanique de la plaque de croissance pour des chargements difficilement réalisables en laboratoire (p.ex. le cisaillement). Par contre, le recalage des courbes expérimentales par l'optimisation de MEFs serait moins rapide que l'optimisation de solutions analytiques.

Cette étude présente quelques limites. Le comportement mécanique des chondrocytes a été supposé isotrope élastique linéaire alors que certaines études montrent qu'il serait visco-élastique. Pour évaluer le TIBPE, la valeur de G_t a été établie aléatoirement faute de données disponibles. De plus les modèles biphasiques ont été évalués sous leur forme linéaire pour des tests avec des déformations à la limite des déformations finies. La description géométrique de la microstructure était basée sur un seul modèle animal. L'équation 4.21, servant à calculer l'erreur (Err), aurait pu être pondérée pour éviter qu'un des deux termes de l'équation n'ait un poids plus important sur l'erreur totale.

CHAPITRE 7

CONCLUSION

Les objectifs de cette étude étaient l'évaluation du BPE pour la caractérisation mécanique des zone de réserve et proliférative, l'évaluation du TIBPE pour la caractérisation de la zone de réserve ainsi que la vérification du rôle de l'organisation des chondrocytes dans le comportement apparent isotrope transverse de la zone proliférative. Les principales conclusions de cette étude sont :

- Le BPE n'est pas en mesure de prédire le comportement d'un mélange composé d'une matrice obéissant au BPE et de chondrocytes isotropes élastiques linéaires ;
- Le TIBPE n'est pas en mesure de prédire le comportement d'un mélange composé d'une matrice obéissant au TIBPE et de chondrocytes isotropes élastiques linéaires ;
- Le comportement apparent isotrope transverse de la zone proliférative ne peut être expliqué par l'orientation en colonnes des chondrocytes.

Les détails de cette études ont été présentés dans un article scientifique soumis à la revue *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*

Cette étude remet en question l'utilisation du TIBPE sous sa forme linéaire pour l'obtention des propriétés mécaniques de la plaque de croissance à partir d'un seul chargement mécanique. Les propriétés mécaniques de la plaque de croissance jouent un rôle important dans la progression et le développement de traitements orthopédiques des déformations squelettiques associées aux pathologies musculosquelettiques, il est donc important d'avoir un modèle en mesure de prédire correctement son comportement mécanique. Il est d'autant plus important de bien caractériser les composants de la plaque de croissance pour être en mesure d'évaluer d'autres modèles existants ou aider au développement de nouvelles lois constitutives.

Ce travail a nécessité le développement de plusieurs outils qui pourront être utilisés dans des recherches futures. Les principaux outils développés sont :

- Des algorithmes de génération aléatoire pour la modélisation de la microstructure détaillée des zones de réserve et proliférative ;
- Un programme APDL pour un maillage automatique des modèles ;

- Un programme de transfert de la définition du MEF de ANSYS vers ABAQUS ;
- Un programme d'optimisation d'un MEF axisymétrique.

Certaines avenues et recommandations pour de futurs travaux connexes sont listées ci-dessous :

- Il serait avantageux de développer un programme qui automatiserait le processus des analyses par EF pour que l'utilisateur puisse entrer tous les paramètres nécessaires à un seul endroit ;
- Le traitement des données demandait beaucoup de manipulations et ce processus pourrait être automatisé afin de regrouper les résultats dans un fichier unique ;
- Pour réduire le temps d'optimisation, une autre méthode d'optimisation ainsi qu'une parallélisation pourraient être utilisées ;
- Le TIBPE pourrait être évalué avec des chondrocytes obéissant à un modèle viscoélastique ou biphasique poroélastique ;
- Il faudrait vérifier si l'utilisation d'une perméabilité dépendante du temps et/ou la formulation en déformations finies est en mesure d'améliorer les performances du TIBPE ;
- Le BPVE pourrait être évalué étant donné qu'il est en mesure de prédire simultanément la force de réaction et le déplacement latéral du cartilage articulaire en CNC ;
- Il pourrait être intéressant de développer une nouvelle loi de comportement et de la valider avec une méthode d'homogénéisation numérique.

L'obtention des propriétés mécaniques de la plaque de croissance nécessite une loi un modèle qui serait en mesure de prédire son comportement mécanique pour tout type de chargement mécanique. C'est pour cette raison que d'autres modèles doivent être évalués ou que le développement d'une nouvelle loi de comportement pourrait être fort utile. C'est avec une meilleure connaissance du comportement mécanique de la plaque de croissance que les traitements visant à moduler la croissances pourront être plus précis et efficaces.

RÉFÉRENCES

- AMINI, S., MORTAZAVI, F., SUN, J., LEVESQUE, M., HOEMANN, C. et VILLEMURE, I. (2012). Stress relaxation of swine growth plate in semi-confined compression : depth dependent tissue deformational behavior versus extracellular matrix composition and collagen fiber organization. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, pp. 1–12.
- AMINI, S., VEILLEUX, D. et VILLEMURE, I. (2011). Three-dimensional in situ zonal morphology of viable growth plate chondrocytes : a confocal microscopy study. *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 29, pp. 710–717.
- APPELMAN, T. P., MIZRAHI, J. et SELIKTAR, D. (2011). A finite element model of cell-matrix interactions to study the differential effect of scaffold composition on chondrogenic response to mechanical stimulation. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 133, pp. 041010–1–12.
- ARMSTRONG, C., LAI, W. et MOW, V. (1984). An analysis of the unconfined compression of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 106, pp. 165–173.
- BALLOCK, R. T. et O’KEEFE, R. J. (2003a). The biology of the growth plate. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 85, pp. 715–726.
- BALLOCK, R. T. et O’KEEFE, R. J. (2003b). Physiology and pathophysiology of the growth plate. *Birth Defects Research (Part C)*, vol. 69, pp. 123–143.
- BARELLO, R. B. et LEVESQUE, M. (2008). Comparison between the relaxation spectra obtained from homogenization models and finite elements simulation for the same composite. *International Journal of Solids and Structures*, vol. 45, pp. 850–867.
- BIOT, M. A. (1941). General theory of three-dimensional consolidation. *Journal of Applied Physics*, vol. 12, pp. 155–164.
- BOWEN, R. (1976). Theory of mixtures. *Continuum Physics*, Academic Press, New York, vol. 3. pp. 1–127.
- BUCKWALTER, J., MOWER, D., SCHAFER, J., UNGAR, R., GINSBERG, B. et MOORE, K. (1985). Growth-plate-chondrocyte profiles and their orientation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 67, pp. 942–955.
- BURSAC, P. M., OBITZ, T. W., EISENBERG, S. R. et STAMENOVIC, D. (1999). Confined and unconfined stress relaxation of cartilage : appropriateness of a transversely isotropic analysis. *Journal of Biomechanics*, vol. 32, pp. 1125–1130.
- BYRD, R., LU, P., NOCEDAL, J. et ZHU, C. (1995). A limited memory algorithm for bound constrained optimization. *SIAM Journal on Scientific Computing*, vol. 16, pp. 1190–1208.

- CANCEL, M., GRIMARD, G., THUILLARD-CRISINEL, D., MOLDOVAN, F. et VILLEMURE, I. (2009). Effects of in vivo static compressive loading on aggrecan and type ii and x collagens in the rat growth plate extracellular matrix. *Bone*, vol. 44, pp. 306 – 315.
- COHEN, B., CHORNEY, G., PHILLIPS, D., DICK, H., BUCKWALTER, J., RATCLIFFE, A. et MOW, V. (1992). The microstructural tensile properties and biochemical composition of the bovine distal femoral growth plate. *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 10, pp. 263–275.
- COHEN, B., CHORNEY, G. S., PHILLIPS, D. P., DICK, H. M. et MOW, V. C. (1994). Compressive stress-relaxation behavior of bovine growth plate may be described by the nonlinear biphasic theory. *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 12, pp. 804–813.
- COHEN, B., LAI, W. M. et MOW, V. C. (1998). A transversely isotropic biphasic model for unconfined compression of growth plate and chondroepiphysis. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 120, pp. 491–496.
- COJOCARU, D. et KARLSSON, A. M. (2010). On the effective elastic properties of macroscopically isotropic media containing randomly dispersed spherical particles. *Journal of Engineering Materials and Technology*, vol. 132, pp. 021011–1–11.
- COLETTI, J., AKESON, W. et WOO, S.-Y. (1972). A comparison of the physical behavior of normal articular cartilage and the athroplasty surface. *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 54A, pp. 147–160.
- CRANE, R., GREEN, A. et NAGHDI, P. (1970). A mixture of viscous elastic materials with different constituent temperatures. *Quarterly Journal of Mechanical and Applied Mathematics*, vol. 23, pp. 171–184.
- DISILVESTRO, M. R., ZHU, Q., WONG, M., JURVELIN, J. S. et SUH, J.-K. F. (2001). Biphasic poroviscoelastic simulation of the unconfined compression of articular cartilage : I-simultaneous prediction of reaction force and lateral displacement. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 123, pp. 191–197.
- DRISCOLL, M., AUBIN, C.-E., MOREAU, A. et PARENT, S. (2011). Biomechanical comparison of fusionless growth modulation corrective techniques in pediatric scoliosis. *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 49, pp. 1437–1445.
- FARNUM, C. E. et WILSMAN, N. J. (1998). Growth plate cellular function. *Skeletal growth and development*, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont. pp. 203–223.
- GHOSSAIN, E. et LEVESQUE, M. (2012). A fully automated numerical tool for a comprehensive validation of homogenization models and its application to spherical particles reinforced composites. *International Journal of Solids and Structures*, vol. 49, pp. 1387–1398.

- GREEN, A. et NAGHDI, P. (1970). The flow of fluid through an elastic solid. *Acta Mech.*, vol. 9, pp. 329–340.
- GUSEV, A. (1997). Representative volume element size for elastic composites : A numerical study. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 45, pp. 1449–1459.
- HOLMES, M. (1986). Finite deformation of soft tissue : Analysis of a mixture model in uni-axial compression. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 108, pp. 372–381.
- HUNZIKER, E., SCHENK, R. et CRUZ-ORIVE, L. (1987). Quantitation of chondrocyte performance in growth-plate cartilage during longitudinal bone growth. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 69, pp. 162–173.
- HUNZIKER, E. B. et SCHENK, R. K. (1989). Physiological mechanisms adopted by chondrocytes regulating longitudinal bone growth in rats. *Journal of Physiology*, vol. 414, pp. 55–71.
- JOHNSTONE, E. W., LEANE, P. B., KOLESIK, P., BYERS, S. et FOSTER, B. K. (2000). Spatial arrangement of physeal cartilage chondrocytes and the structure of the primary spongiosa. *Journal of Orthopaedic Science*, vol. 5, pp. 294–301.
- JONES, W. R., PING TING-BEALL, H., LEE, G. M., KELLEY, S. S., HOCHMUTH, R. M. et GUILAK, F. (1999). Alterations in the young's modulus and volumetric properties of chondrocytes isolated from normal and osteoarthritic human cartilage. *Journal of Biomechanics*, vol. 32, pp. 119–127.
- KANIT, T., FOREST, S., GALLIET, I., MOUNOURY, V. et JEULIN, D. (2003). Determination of the size of the representative volume element for random composites : Statistical and numerical approach. *International Journal of Solids and Structures*, vol. 40, pp. 3647–3679.
- KARI, S., BERGER, H., RODRIGUEZ-RAMOS, R. et GABBERT, U. (2007). Computational evaluation of effective material properties of composites reinforced by randomly distributed spherical particles. *Composite Structures*, vol. 77, pp. 223–231.
- KEMBER, N. et SISSONS, H. (1976). Quantitative histology of the human growth plate. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 58-B, pp. 426–435.
- KEMPSON, G., FREEMAN, M. et SWANSON, S. (1971). The determination of the creep modulus for articular cartilage from indentation tests on the human femoral head. *Journal of Biomechanics*, vol. 4, pp. 239–250.
- KHAN, K. A., BARELLO, R., MULIANA, A. H. et LEVESQUE, M. (2011). Coupled heat conduction and thermal stress analyses in particulate composites. *Mechanics of Materials*, vol. 43, pp. 608–625.

- KIM, E., GUILAK, F. et HAIDER, M. A. (2008). The dynamic mechanical environment of the chondrocyte : A biphasic finite element model of cell-matrix interactions under cyclic compressive loading. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 130, pp. 061009–1–061009–10.
- LAI, W. et MOW, V. (1980). Drag induced compression of articular cartilage during a permeation experiment. *Biorheology*, vol. 17, pp. 111–123.
- LAI, W. M., MOW, V. C. et ROTH, V. (1981). Effects of nonlinear strain-dependent permeability and rate of compression on the stress behavior of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 103, pp. 61–66.
- LEIPZIG, N. D. et ATHANASIOU, K. A. (2005). Unconfined creep compression of chondrocytes. *Journal of Biomechanics*, vol. 38, pp. 77–85.
- LEVEAU, B. F. et BERNHARDT, D. B. (1984). Developmental biomechanics. effect of forces on the growth, development, and maintenance of the human body. *Physical Therapy*, vol. 64, pp. 1874–1882.
- LI, L., SOULHAT, J., BUSCHMANN, M. et SHIRAZI-ADL, A. (1999). Nonlinear analysis of cartilage in unconfined ramp compression using a fibril reinforced poroelastic model. *Clinical Biomechanics*, vol. 14, pp. 673–682.
- MAK, A., LAI, W. et MOW, V. (1987). Biphasic indentation of articular cartilage - i. theoretical analysis. *Journal of Biomechanics*, vol. 20, pp. 703–714.
- MAK, A. F. (1986). The apparent viscoelastic behavior of articular cartilage-the contributions from the intrinsic matrix viscoelasticity and interstitial flows. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 108, pp. 123–130.
- MOW, V., KUEI, S., LAI, W. et ARMSTRONG, C. (1980). Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression : theory and experiments. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 102, pp. 73–84.
- MOW, V. et RATCLIFFE, A. (1997). Structure and function of articular cartilage and meniscus. *Basic orthopaedic biomechanics*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. pp. 113–177.
- MOW, V. C., KWAN, M. K., LAI, W. et HOLMES, M. (1986). A finite deformation theory for nonlinearly permeable soft hydrated biological tissues. *Frontiers in biomechanics*, Springer-Verlag, New York. pp. 153–179.
- OFEK, G., NATOLI, R. et ATHANASIOU, K. (2009). In situ mechanical properties of the chondrocyte cytoplasm and nucleus. *Journal of Biomechanics*, vol. 42, pp. 873–877.
- OFFICE QUÉBÉCOIS DE LA LANGUE FRANÇAISE (2012). Le grand dictionnaire terminologique. Consulté le 26 février 2012. Tiré de [http ://www.granddictionnaire.com/](http://www.granddictionnaire.com/).

- PRENDERGAST, P., VAN DRIEL, W. et KUIPER, J.-H. (1996). A comparison of finite element codes for the solution of biphasic poroelastic problems. *vol. 210*, pp. 131–136.
- PRICE, J., OYAJOB, B. et RUSSEL, R. (1994). The cell biology of bown growth. *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 48 Suppl 1, pp. S131–149.
- RADHAKRISHNAN, P., LEWIS, N. T. et MAO, J. J. (2004). Zone-specific micromechanical properties of the extracellular matrices of growth plate cartilage. *Annals of Biomechanical Engineering*, vol. 32, pp. 284–291.
- SEGURADO, J. et LLORCA, J. (2002). A numerical approximation to the elastic properties of sphere-reinforced composites. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 50, pp. 2107–2121.
- SERGERIE, K., LACOURSIERE, M.-O., LEVESQUE, M. et VILLEMURE, I. (2009). Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones from unconfined compression tests. *Journal of Biomechanics*, vol. 42, pp. 510–516.
- SIMON, B. (1990). *Poroelastic finite element models for soft tissue structures*, MacMillan Press, Ltd, London, chapitre 4. pp. 66–90.
- SIMON, B., WU, J. et EVANS, J. (1983). Poroelastic mechanical models for the intervertebral disc. *Advances in bioengineering*. ASME Winter Annual Meeting, Boston, pp. 106–107.
- SIMON, B. R. (1992). Multiphase poroelastic finite element models for soft tissue structures. *Applied Mechanics Reviews*, vol. 45, pp. 191–218.
- SOULHAT, J., BUSCHMANN, M. et SHIRAZI-ADL, A. (1999). A fibril-network-reinforced biphasic model of cartilage in unconfined compression. *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 121, pp. 340–347.
- SPIPKER, R., DONZELLI, P. et MOW, V. (1992). A transversely isotropic biphasic finite element model of the meniscus. *Journal of Biomechanics*, vol. 25, pp. 1027–1045.
- SPIPKER, R., SUH, J.-K. et MOW, V. (1988). A finite element formulation of the nonlinear biphasic model for articular cartilage and hydrated soft tissues including strain-dependent permeability. *Computational methods in bioengineering*, BED (ASME), New York. pp. 81–92.
- STOKES, I. A. (2002). Mechanical effects on skeletal growth. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, vol. 2, pp. 277–280.
- STOKES, I. A., ARONSSON, D. D., DIMOCK, A. N., CORTRIGHT, V. et BECK, S. (2006). Endochondral growth in growth plates of three species at two anatomical locations modulated by mechanical compression and tension. *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 24, pp. 1327–1334.

- SUH, J.-K., SPILKER, R. et MOW, V. (1990). Finite element analysis of the indentation problem for articular cartilage using a finite deformation biphasic model. *Advances in Bioengineering*, vol. 17, pp. 215–218.
- TERZAGHI, K. (1925). Principle of soil mechanics. *Engineering News-Record*, vol. 95, p. 832.
- TRICKEY, W. R., BAAIJENS, F. P., LAURSEN, T. A., ALEXOPOULOS, L. G. et GUILAK, F. (2006). Determination of the poisson's ratio of the cell : Recovery properties of chondrocytes after release from complete micropipette aspiration. *Journal of Biomechanics*, vol. 39, pp. 78–87.
- VALTEAU, B., GRIMARD, G., LONDONO, I., MOLDOVAN, F. et VILLEMURE, I. (2011). In vivo dynamic bone growth modulation is less detrimental but as effective as static growth modulation. *Bone*, vol. 49, pp. 996–1004.
- VAN DER VOET, A., SHRIVE, N. et SCHACHAR, N. (1993). Numerical modelling of articular cartilage in synovial joints - poroelasticity and boundary conditions. *Recent Advances in Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, IBJ Publishers, Swansea. pp. 200–209.
- VILLEMURE, I. et STOKES, I. A. (2009). Growth plate mechanics and mechanobiology. a survey of present understanding. *Journal of Biomechanics*, vol. 42, pp. 1793–1803.
- VOLPON, J. B. (1997). Idiopathic genu valgum treated by epiphyseodesis in adolescence. *International Orthopaedics*, vol. 21, pp. 228–231.
- WANG, J. (1998). Random sequential adsorption, series expansion and monte carlo simulation. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 254, pp. 179–184.
- WANG, X. et MAO, J. (2002). Chondrocyte proliferation of the cranial base cartilage upon in vivo mechanical stresses. *Journal of Dental Research*, vol. 81, pp. 701–705.
- WEINSTEIN, S., DOLAN, L., CHENG, J., DANIELSSON, A. et MORCUENDE, J. (2008). Adolescent idiopathic scoliosis. *The Lancet*, vol. 371, pp. 1527–1537.
- WILSMAN, N., FARNUM, C., GREEN, E., LIEFERMAN, E. et CLAYTON, M. (1996). Cell cycle analysis of proliferative zone chondrocytes in growth plates elongating at different rates. *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 14, pp. 562–572.
- WILSON, W., VAN DONKELAAR, C. C., VAN RIETBERGEN, R. et HUISKES, R. (2005). The role of computational models in the search for the mechanical behavior and damage mechanisms of articular cartilage. *Medical Engineering and Physics*, vol. 27, pp. 810–826.

WU, J. Z., HERZOG, W. et EPSTEIN, M. (1998). Evaluation of the finite element software abaqus for biomechanical modelling of biphasic tissues. *Journal of Biomechanics*, vol. 31, pp. 165–169.

ANNEXE A

ALGORITHME DE GÉNÉRATION DE LA ZONE DE RÉSERVE

Algorithme 1 : Génération de la zone de réserve

Entrées : n, ρ

```

1:  $H = 1, R = 1$ 
2:  $\bar{r} = \sqrt[3]{\frac{3\rho R^2 H}{4n}}$ 
3:  $\alpha_1 = 0.3, \alpha_2 = 0.5, \alpha_3 = 0.8$   $\triangleright$  Facteurs utilisés pour le positionnement des cellules.
4:  $R_{max} = R - (1 + \alpha_1)\bar{r}, h_{min\_center} = (1 + \alpha_1)\bar{r}, h_{max\_center} = H - (1 + \alpha_1)\bar{r}, h_{min\_b} = -(1 - \alpha_2)\bar{r},$ 
    $h_{max\_b} = (1 - \alpha_2)\bar{r}, h_{min\_t} = H - (1 - \alpha_2)\bar{r}, h_{max\_t} = H + (1 - \alpha_2)\bar{r}$ 
5:  $r = rand \cdot R_{max}, \theta = rand \cdot 2\pi, z = h_{min\_b} + rand \cdot (h_{max\_t} - h_{min\_b})$   $\triangleright$  Génération des coordonnées
   cylindriques du centre d'une cellule. rand génère aléatoirement un réel entre 0 et 1.
6: Tant que  $((z > h_{max\_b}) \text{ et } (z < h_{min\_center})) \text{ ou } ((z > h_{max\_center}) \text{ et } (z < h_{min\_t}))$  faire
7:   Exécuter la ligne 5
8: Fin Tant que
9:  $(x_1, y_1, z_1) = pol2cart(\theta, r, z)$   $\triangleright$  Transformation des coordonnées cylindriques en coordonnées
   cartésiennes et sauvegarde dans les vecteurs  $\mathbf{x}, \mathbf{y}$  et  $\mathbf{z}$ .
10:  $n_{total} = 1$   $\triangleright$  Nombre total de cellules.
11: Si  $z_1 \leq h_{max\_b}$  alors
12:    $r = rand \cdot R_{max}, \theta = rand \cdot 2\pi$ 
13:    $z = z + H$ 
14:    $(x_2, y_2, z_2) = pol2cart(\theta, r, z)$ 
15:    $n_{total} = 2$ 
16: Fin Si
17: Si  $z_1 \geq h_{min\_t}$  alors
18:    $r = rand \cdot R_{max}, \theta = rand \cdot 2\pi$ 
19:    $z = z - H$ 
20:    $(x_2, y_2, z_2) = pol2cart(\theta, r, z)$ 
21:    $n_{total} = 2$ 
22: Fin Si
23:  $pos\_vecteur = n_{total} + 1$   $\triangleright pos\_vecteur$  est une varia utilisée pour enregistrer la position des cellules.
24: Pour  $i = 2$  à  $n$  faire
25:   Exécuter l'algorithme 2
26:   Tant que un ou plus  $d_i < (2 + \alpha_3)\bar{r}$  faire
27:     Exécuter l'algorithme 2
28:   Fin Tant que
29:   Si  $n_{temp} = 1$  alors
30:      $x_{pos\_vecteur} = xtemp_1, y_{pos\_vecteur} = ytemp_1, z_{pos\_vecteur} = ztemp_1$ 
31:      $pos\_vecteur = pos\_vecteur + 1$ 
32:   Sinon
33:      $x_{pos\_vecteur} = xtemp_1, y_{pos\_vecteur} = ytemp_1, z_{pos\_vecteur} = ztemp_1$ 
34:      $x_{pos\_vecteur+1} = xtemp_2, y_{pos\_vecteur+1} = ytemp_2, z_{pos\_vecteur+1} = ztemp_2$ 
35:      $pos\_vecteur = pos\_vecteur + 2$ 
36:   Fin Si
37: Fin Pour

```

Algorithme 2 : Sous-routine de l'algorithme 1 qui ajoute des cellules et calcule les distances entre elles

Entrées : n_{total} , R_{max} , h_{min_center} , h_{max_center} , h_{min_b} , h_{max_b} , h_{min_t} , h_{max_t} , H , $\mathbf{x}$, $\mathbf{y}$, $\mathbf{z}$

- 1: $\mathbf{xtemp} = \mathbf{ytemp} = \mathbf{ztemp} =$ vecteur vide ▷ Vecteurs temporaires contenant les coordonnées cartésiennes des centres de nouvelles cellules.
- 2: $\mathbf{d} =$ vecteur vide ▷ Vecteur contenant les distances entre les centres des cellules.
- 3: $r_temp = rand \cdot R_{max}$, $\theta_temp = rand \cdot 2\pi$, $z_temp = h_{min_b} + rand \cdot (h_{max_t} - h_{min_b})$
- 4: **Tant que** $((z_temp > h_{max_b}) \text{ et } (z_temp < h_{min_center}))$ **ou** $((z_temp > h_{max_center}) \text{ et } (z_temp < h_{min_t}))$ **faire**
- 5: Exécuter la ligne 3.
- 6: **Fin Tant que**
- 7: $(xtemp_1, ytemp_1, ztemp_1) = pol2cart(\theta_temp, r_temp, z_temp)$
- 8: $n_{temp} = 1$ ▷ n_{temp} est un nombre de cellules.
- 9: **Si** $ztemp_1 \leq h_{max_b}$ **alors**
- 10: $r_temp = rand \cdot R_{max}$, $\theta_temp = rand \cdot 2\pi$
- 11: $z_temp = z_temp + H$
- 12: $(xtemp_2, ytemp_2, ztemp_2) = pol2cart(\theta_temp, r_temp, z_temp)$
- 13: $n_{temp} = 2$
- 14: **Fin Si**
- 15: **Si** $ztemp_1 \geq h_{min_t}$ **alors**
- 16: $r_temp = rand \cdot R_{max}$, $\theta_temp = rand \cdot 2\pi$
- 17: $z_temp = z_temp - H$
- 18: $(xtemp_2, ytemp_2, ztemp_2) = pol2cart(\theta_temp, r_temp, z_temp)$
- 19: $n_{temp} = 2$
- 20: **Fin Si**
- 21: $n_{total} = n_{total} + n_{temp}$
- 22: **Si** $n_{temp} = 1$ **alors**
- 23: **Pour** $j = 1$ à $(n_{total} - 1)$ **faire**
- 24: $d_j = \sqrt{(xtemp_1 - x_j)^2 + (ytemp_1 - y_j)^2 + (ztemp_1 - z_j)^2}$
- 25: **Fin Pour**
- 26: **Sinon**
- 27: **Pour** $j = 1$ à $(n_{total} - 2)$ **faire**
- 28: $d_j = \sqrt{(xtemp_1 - x_j)^2 + (ytemp_1 - y_j)^2 + (ztemp_1 - z_j)^2}$
- 29: $d_{n_{total}-2+j} = \sqrt{(xtemp_2 - x_j)^2 + (ytemp_2 - y_j)^2 + (ztemp_2 - z_j)^2}$
- 30: **Fin Pour**
- 31: **Fin Si**
- 32: **Si** un ou plus $d_i < (2 + \alpha_3)\bar{r}$ **alors**
- 33: $n_{total} = n_{total} - n_{temp}$
- 34: **Fin Si**

Sorties : $\mathbf{d}$, n_{total} , n_{temp} , $\mathbf{x}$, $\mathbf{y}$, $\mathbf{z}$

ANNEXE B

ALGORITHME DE GÉNÉRATION DE LA ZONE PROLIFÉRATIVE

Algorithme 3 : Génération de la zone proliférative

Entrées : n, ρ

-
-
- 1: $H = 1, R = 1, r_{ratio} = 0.44, l_{dens} = 10.1, D_{min} = 7.05$
 - 2: $r_{min} = \sqrt[3]{\frac{3r_{ratio}^2 \rho R^2 H}{4n}}$
 - 3: $r_{maj} = r_{min}/r_{ratio}$
 - 4: $\alpha_4 = 0.4$ ▷ Facteur utilisé pour le positionnement des cellules.
 - 5: $v_{ratio} = (100 - l_{dens}D_{min})/l_{dens}D_{min}$
 - 6: $vgap = v_{ratio}2r_{min}$
 - 7: $n_{cell} = 1, n_{col} = 1$ ▷ Nombres courants de cellules et de colonnes.
 - 8: **pos_col** = matrice vide, **cell** = matrice vide ▷ **pos_col** contient la position des colonnes
dans le plan d'isotropie. **cell** contient de l'information pour chaque cellule (les coordonnées cartésiennes du centre, n_{col} et la fraction volumique de la partie de la cellule située à l'intérieur du modèle).
 - 9: $R_{max} = R - (1 + \alpha_4)r_{maj}$
 - 10: $r = rand \cdot R_{max}, \theta = rand \cdot 2\pi$ ▷ Coordonnées polaires du centre de la colonne.
 - 11: $(pos_col_{1,1}, pos_col_{2,1}) = pol2cart(\theta, r)$
 - 12: $choix =$ génération aléatoire de 0 ou 1 ▷ Variable utilisée pour choisir entre 2 possibilités pour la
génération de z (coordonnée en z de la première cellule d'une colonne).
 - 13: **Si** $choix = 0$ **alors**
 - 14: $z = -0.9r_{min} + rand \cdot 1.8r_{min}$
 - 15: **Sinon**
 - 16: $z = (vgap/2 + r_{min}) + rand \cdot vgap/2$
 - 17: **Fin Si**
 - 18: $cell_{1,n_{cell}} = pos_col_{1,n_{col}}, cell_{2,n_{cell}} = pos_col_{2,n_{col}}, cell_{3,n_{cell}} = z, cell_{4,n_{cell}} = n_{col}$
 - 19: $n_{temp} = 0.0$ ▷ Quantité courante de cellules. La valeur est un réel.
 - 20: Exécuter l'algorithme 5
 - 21: **Tant que** $n_{temp} < n$ **faire**
 - 22: **Si** $(z > (H - 1.1r_{min} - vgap))$ **et** $(z < (H - r_{min} - vgap))$ **alors**
 - 23: Exécuter l'algorithme 6
 - 24: **Sinon Si** $(z \geq (H - r_{min} - vgap))$ **et** $(z \leq (H - r_{min} - vgap/2))$ **alors**
 - 25: Exécuter l'algorithme 7
 - 26: **Sinon Si** $(z > (H - r_{min} - vgap/2))$ **et** $(z < (H - 0.9r_{min}))$ **alors**
 - 27: Exécuter l'algorithme 6
 - 28: **Sinon Si** $(z \geq (H - 0.9r_{min}))$ **et** $(z \leq (H + 0.9r_{min}))$ **alors**
 - 29: Exécuter l'algorithme 7
 - 30: **Sinon**
 - 31: $n_{cell} = n_{cell} + 1$
 - 32: $z = cell_{3,end} + 2r_{min} + vgap$ ▷ L'indice *end* indique la dernière colonne de la matrice.
 - 33: $cell_{1,n_{cell}} = pos_col_{1,n_{col}}, cell_{2,n_{cell}} = pos_col_{2,n_{col}}, cell_{3,n_{cell}} = z, cell_{4,n_{cell}} = n_{col}$
 - 34: Exécuter l'algorithme 5
 - 35: **Fin Si**
 - 36: **Fin Tant que**
-

 Algorithme 4 : Suite de l'algorithme 3

37: $V_{cell_{total}} = n \frac{4}{3} \pi r_{min} r_{maj}^2$ ▷ Volume cellulaire total à atteindre.
 38: $eq = \text{équation vide}$ ▷ Initialisation de l'équation utilisée pour calculer les nouvelles dimensions des cellules pour atteindre $V_{cell_{total}}$.
 39: **Pour** $i = 1$ à n_{cell} **faire**
 40: **Si** $(cell_{3,i} \geq r_{min})$ **et** $(cell_{3,i} \leq (H - r_{min}))$ **alors**
 41: $eq = eq + \frac{4}{3} \pi r_{min_{new}} \left(\frac{r_{min_{new}}}{r_{ratio}} \right)^2$ ▷ $r_{min_{new}}$ est le nouveau rayon cellulaire mineur.
 42: **Sinon Si** $(cell_{3,i} \geq -0.9r_{min})$ **et** $(cell_{3,i} \leq 0)$ **alors**
 43: $h = |cell_{3,i}|$ ▷ h est une variable utilisée dans eq . Elle permet de calculer le volume de la cellule situé à l'intérieur du modèle.
 44: $eq = eq + \frac{1}{3} \left(2 - \frac{3h}{r_{min_{new}}} + \left(\frac{h}{r_{min_{new}}} \right)^3 \right) \pi r_{min_{new}} \left(\frac{r_{min_{new}}}{r_{ratio}} \right)^2$
 45: **Sinon Si** $(cell_{3,i} \geq 0)$ **et** $(cell_{3,i} \leq 0.9r_{min})$ **alors**
 46: $h = cell_{3,i}$
 47: $eq = eq + \left(\frac{4}{3} - \frac{1}{3} \left(2 - 3 \frac{h}{r_{min_{new}}} + \left(\frac{h}{r_{min_{new}}} \right)^3 \right) \right) \pi r_{min_{new}} \left(\frac{r_{min_{new}}}{r_{ratio}} \right)^2$
 48: **Sinon Si** $(cell_{3,i} \geq (H - r_{min}))$ **et** $(cell_{3,i} \leq H)$ **alors**
 49: $h = H - cell_{3,i}$
 50: $eq = eq + \left(\frac{4}{3} - \frac{1}{3} \left(2 - 3 \frac{h}{r_{min_{new}}} + \left(\frac{h}{r_{min_{new}}} \right)^3 \right) \right) \pi r_{min_{new}} \left(\frac{r_{min_{new}}}{r_{ratio}} \right)^2$
 51: **Sinon Si** $(cell_{3,i} \geq H)$ **et** $(cell_{3,i} \leq (H + 0.9r_{min}))$ **alors**
 52: $h = cell_{3,i} - H$
 53: $eq = eq + \frac{1}{3} \left(2 - \frac{3h}{r_{min_{new}}} + \left(\frac{h}{r_{min_{new}}} \right)^3 \right) \pi r_{min_{new}} \left(\frac{r_{min_{new}}}{r_{ratio}} \right)^2$
 54: **Fin Si**
 55: **Fin Pour**
 56: $eq = eq - V_{cell_{total}}$
 57: $r_{min} = \text{racine réelle de } eq$
 58: $r_{maj} = \frac{r_{min}}{r_{ratio}}$

Algorithme 5 : Sous-routine de l'algorithme 3 qui calcule la fraction du volume de la cellule courante située à l'intérieur du modèle et le nombre total de cellules

Entrées : $cell, n_{cell}, n_{temp}, r_{min}, r_{maj}, z, H$

- 1: **Si** $(z \geq r_{min})$ **et** $(z \leq (H - r_{min}))$ **alors**
 - 2: $V_{cell} = \frac{4}{3}\pi r_{min}^2 r_{maj}$ $\triangleright V_{cell}$ est le volume de la cellule courante.
 - 3: **Sinon Si** $(z \geq -0.9r_{min})$ **et** $(z \leq 0)$ **alors**
 - 4: $m = \frac{|z|}{r_{min}}$ $\triangleright m$ est une variable utilisée pour calculer V_{cell} . Elle indique la portion de la cellule située à l'intérieur du modèle.
 - 5: $V_{cell} = \frac{1}{3}(2 - 3m + m^3)\pi r_{min}^2 r_{maj}$
 - 6: **Sinon Si** $(z \geq 0)$ **et** $(z \leq 0.9r_{min})$ **alors**
 - 7: $m = \frac{z}{r_{min}}$
 - 8: $V_{cell} = (\frac{4}{3} - \frac{1}{3}(2 - 3m + m^3))\pi r_{min}^2 r_{maj}$
 - 9: **Sinon Si** $(z \geq (H - r_{min}))$ **et** $(z \leq H)$ **alors**
 - 10: $m = \frac{H-z}{r_{min}}$
 - 11: $V_{cell} = (\frac{4}{3} - \frac{1}{3}(2 - 3m + m^3))\pi r_{min}^2 r_{maj}$
 - 12: **Sinon Si** $(z \geq H)$ **et** $(z \leq (H + 0.9r_{min}))$ **alors**
 - 13: $m = \frac{z-H}{r_{min}}$
 - 14: $V_{cell} = \frac{1}{3}(2 - 3m + m^3)\pi r_{min}^2 r_{maj}$
 - 15: **Fin Si**
 - 16: $cell_{5,n_{cell}} = \frac{V_{cell}}{\frac{4}{3}\pi r_{min}^2 r_{maj}}$ $\triangleright$ Fraction du volume de la cellule courante à l'intérieur du modèle.
 - 17: $n_{temp} = n_{temp} + cell_{5,n_{cell}}$
- Sorties :** $cell, n_{temp}$
-

Algorithme 6 : Sous-routine de l'algorithme 3 qui efface les cellules de la colonne courante et recrée sa première cellule.

Entrées : $cell, pos_col, n_{col}, n_{cell}, n_{temp}, r_{min}, r_{maj}, vgap, H$

- 1: **Si** $n_{col} = 1$ **alors**
 - 2: $n_{temp} = 0, cell = \text{matrice vide}, n_{cell} = 0$
 - 3: **Sinon**
 - 4: **Tant que** $cell_{4,end} = n_{col}$ **faire**
 - 5: $n_{temp} = n_{temp} - cell_{5,end}$
 - 6: Effacer la dernière colonne de **cell**
 - 7: $n_{cell} = n_{cell} - 1$
 - 8: **Fin Tant que**
 - 9: **Fin Si**
 - 10: $n_{cell} = n_{cell} + 1$
 - 11: $choix = \text{génération aléatoire de 0 ou 1}$
 - 12: **Si** $choix = 0$ **alors**
 - 13: $z = -0.9r_{min} + rand \cdot (1.8r_{min})$
 - 14: **Sinon**
 - 15: $z = vgap/2 + r_{min} + rand \cdot (vgap/2)$
 - 16: **Fin Si**
 - 17: $cell_{1,n_{cell}} = pos_col_{1,n_{col}}, cell_{2,n_{cell}} = pos_col_{2,n_{col}}, cell_{3,n_{cell}} = z, cell_{4,n_{cell}} = n_{col}$
 - 18: Exécuter l'algorithme 5
- Sorties :** $cell, n_{col}, n_{cell}, n_{temp}, z$
-

Algorithme 7 : Sous-routine de l'algorithme 3 qui arrête la génération de la colonne courante et commence une nouvelle colonne

Entrées : *cell*, *pos_col*, n_{col} , n_{cell} , n_{temp} , r_{min} , r_{maj} , $vgap$, H , r_{max}

```

1:  $n_{col} = n_{col} + 1$ 
2:  $n_{cell} = n_{cell} + 1$ 
3: Exécuter l'algorithme 8 pour actualiser  $pos\_col_{1,n_{col}}$  et  $pos\_col_{2,n_{col}}$ 
4:  $choix =$  génération aléatoire de 0 ou 1
5: Si  $choix = 0$  alors
6:    $z = -0.9r_{min} + rand \cdot (1.8r_{min})$ 
7: Sinon
8:    $z = vgap/2 + r_{min} + rand \cdot (vgap/2)$ 
9: Fin Si
10:  $cell_{1,n_{cell}} = pos\_col_{1,n_{col}}$ ,  $cell_{2,n_{cell}} = pos\_col_{2,n_{col}}$ ,  $cell_{3,n_{cell}} = z$ ,  $cell_{4,n_{cell}} = n_{col}$ 
11: Exécuter l'algorithme 5
Sorties : cell, pos_col,  $n_{col}$ ,  $n_{cell}$ ,  $n_{temp}$ ,  $z$ 

```

Algorithme 8 : Sous-routine de l'algorithme 3 qui calcule la position d'une nouvelle colonne

Entrées : *pos_col*, r_{maj} , r_{max}

```

1:  $\alpha_5 = 0.4$  ▷ Facteur utilisé pour le positionnement des cellules.
2:  $r = rand \cdot R_{max}$ ,  $\theta = rand \cdot 2\pi$ 
3:  $(x, y) = pol2cart(\theta, r)$ 
4:  $n_{col\_prev} =$  nombre de colonnes de pos_col ▷ Nombre de colonnes créées avant la colonne courante.
5: d = vecteur vide
6: Pour  $i = 1$  à  $n_{col\_prev}$  faire
7:    $d_i = \sqrt{(x - pos\_col_{1,i})^2 + (y - pos\_col_{2,i})^2}$ 
8: Fin Pour
9: Tant que un ou plus  $d_i < (2 + \alpha_5)r_{maj}$  faire
10:   Exécuter les lignes 2 et 3
11:   Exécuter les lignes 6 à 8
12: Fin Tant que
Sorties :  $x$ ,  $y$ 

```
