UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE NUMÉRIQUE DE LA DIFFUSION ET LA CONVECTION DU ^{45}Ca-DTPA ÉMIS PAR UN STENT POUR LE CONTRÔLE DE LA RESTÉNOSE

SARAH JULLIEN
DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE MÉCANIQUE)
JUIN 2000

© Sarah Jullien, 2000.

National Library of Canada
Bibliothèque nationale du Canada

Acquisitions and Bibliographic Services
Acquisitions et services bibliographiques

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

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

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

0-612-57413-X

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

ÉTUDE NUMÉRIQUE DE LA DIFFUSION
ET LA CONVECTION DU ^{45}Ca-DTPA ÉMIS PAR UN STENT
POUR LE CONTRÔLE DE LA RESTÉNOSE

présenté par : JULLIEN Sarah

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

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

M. PELLETIER Dominique, Ph.D., président

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

M. MONGRAIN Rosaire, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. REGGIO Marcelo, Ph.D., membre

à David,

à ma famille.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de recherche Monsieur André Garon pour ses conseils, sa patience et tout ce qu'il a pu m'apprendre. Son appui m'a été essentiel et ses suggestions ont permis bien souvent de relancer les recherches.

Je remercie également Monsieur Dominique Pelletier pour avoir accepté la présidence du jury, ainsi que pour ses conseils au sujet de FIDAP et des éléments finis, Monsieur Marcelo Reggio, pour avoir pris le temps de lire mon mémoire et mon codirecteur de recherche Monsieur Rosaire Mongrain pour son appui financier. Je voudrais en outre remercier Monsieur Olivier Bertrand qui a supervisé le contenu médical de ce mémoire et Monsieur Robert Corns pour les informations concernant la radioactivité. Ce travail n'aurait pu se dérouler dans les meilleures conditions sans le financement du CRSNG et de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Finalement, un grand merci à toutes les personnes qui m'ont aidée, professeurs, étudiants et membres du personnel, au cours de ces deux années passées au sein de la section aérothermique.

RÉSUMÉ

Cette étude présente un modèle mathématique pour le transport et la diffusion d'un agent thérapeutique dans la paroi et la lumière d'une artère. Ce modèle peut servir au design d'une nouvelle génération de stents qui visent à limiter les phénomènes de resténose et peut être utilisé aussi bien pour une molécule inerte que pour un isotope radioactif.

Le système étudié est composé d'un stent recouvert d'une couche de polymère chargé avec une molécule radioactive. Celle-ci pourrait agir notamment sur la prolifération des cellules musculaires lisses en diffusant dans la paroi artérielle. Une première approximation unidimensionnelle, dans laquelle seul le transport par diffusion est considéré, nous permet d'obtenir une série d'abaques pour trois épaisseurs de polymère. Ces abaques ont pour paramètres les coefficients de diffusion de la molécule dans l'artère et la paroi artérielle, et le temps "de vidange" de la molécule dans la paroi. Les données issues des abaques servent de base à des simulations bidimensionnelles qui prennent en compte l'écoulement artériel, la diffusion et la convection.

Les hypothèses sont les suivantes : l'écoulement, simulé pour deux nombres de Reynolds, est stationnaire, le fluide est considéré newtonien. La paroi artérielle est un milieu solide où le transport de la molécule se fait uniquement par diffusion et la modélisation des *Vasa Vasorum* se fait par deux conditions aux limites simulant un effet de

pompage minimal ou maximal sur la molécule. On définit une variable q, l'intégrale pondérée de la concentration dans le temps, qui permet d'estimer l'accumulation de la molécule dans le domaine sans recourir à de coûteuses simulations instationnaires. La répartition de la molécule dans la paroi artérielle s'est avérée être peu sensible au nombre de Reynolds de l'écoulement étudié et au coefficient de diffusion de la molécule dans le sang. Par contre, certains paramètres tels que les coefficients de diffusion dans le polymère et la paroi, l'épaisseur de la couche de polymère, le temps de demi-vie de l'isotope, l'effet de pompage des *Vasa Vasorum*, définissent un type précis de répartition de la molécule dans la paroi. La réalisation des objectifs visés pour la distribution de l'isotope nécessite donc un examen attentif de l'influence de ces derniers paramètres.

On a vu en outre que l'activité initiale du stent est entièrement déterminée par la connaissance d'une accumulation q en un point de la paroi. Un tel calcul à partir de la dose totale serait également possible.

Finalement, le modèle unidimensionnel est apparu comme une bonne approche pour le design d'une géométrie de stent 2D ou 3D.

ABSTRACT

A mathematical model for the transport and diffusion of a therapeutic agent within the wall and lumen of an artery is presented. This model can be used in the design of a new generation of stents with a view to counteract the phenomenon of restenosis. The special feature of this model is that it can be used to study the effect of both a molecule and a radioactive isotope.

The device is composed of a stent coated with a polymer layer loaded with a radioactive molecule. This molecule could have an effect on the proliferation of the smooth-muscle cells by diffusion into the arterial wall. A one-dimensionnal model, where only the diffusion transport of the molecule is taken into account, results in charts for three polymer thicknesses. The parameters are the diffusion coefficients of the molecule in the polymer and in the arterial wall, and the "emptying" time of the molecule in the wall. Two-dimensionnal simulations are then based on these results which combine diffusion and convection by the arterial flow.

The assumptions are the following : the flow, which is computed for two Reynolds numbers, is stationary, and the fluid is presumed newtonian. The arterial wall is a solid medium where the molecule's transport is only diffusive, and the *Vasa Vasorum* is modeled by two boundary conditions which simulate minimal or maximal pumping effect on the molecule. A new variable, q, is introduced, which is the weighted time-

integral of the concentration that makes it possible to estimate the accumulation of the molecule in the domain without recourse to costly time-dependent simulations.

The repartition of the molecule in the arterial wall is not very sensitive to Reynolds number of the studied flow and the blood diffusion coefficient. On the other hand, parameters such as the diffusion coefficients in the polymer and the wall, the thickness of the polymer layer, the isotope's half-life time, the pumping effect of the *Vasa Vasorum*, determine the nature of the molecule distribution in the wall. A careful examination of the latter parameters' influence is needed to achieve the objectives for the isotope distribution.

Moreover, it is shown that at a specific point in the arterial wall, the accumulation q or the dose completely determines the initial activity on the stent.

Finally, the one-dimensionnal model seems a good approach for the design of a 2D or 3D stent geometry.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE iv

REMERCIEMENTS v

RÉSUMÉ vi

ABSTRACT viii

TABLE DES MATIÈRES x

LISTE DES TABLEAUX xiii

LISTE DES FIGURES xiv

LISTE DES NOTATIONS xvii

AVANT–PROPOS xx

INTRODUCTION 1

0.1 Sténose et resténose, traitements 1

0.2 Support de diffusion 5

0.3 Phénomènes de transport dans la paroi artérielle 7

0.4 Simulations numériques 10

0.5 Distribution locale par stent 13

0.6 Simulation numérique d'une distribution locale de médicament : choix, hypothèses 14

CHAPITRE 1 : SIMULATIONS UNIDIMENSIONNELLES 17

1.1 Equations 18

1.2 Conditions aux limites et initiales 18

1.3 Méthode numérique 19

1.4 Résultats et discussion 22

1.4.1 Abaques 22

1.4.2 Concentration en fonction du temps, influence du couple (D_p, D_w) 26

1.4.3 Influence de l'épaisseur de polymère sur la distribution dans la paroi 32

1.4.4 Prise en compte de la courbure 33

1.4.5 Conclusions 35

CHAPITRE 2 : SIMULATIONS BIDIMENSIONNELLES 36

2.1 Equations 37

2.2 Méthode de Delfour 40

2.2.1 Conditions aux limites 43

2.3 Méthode numérique 46

2.4 Résultats généraux 51

CHAPITRE 3 : DISCUSSION 55

3.1 Observations, influence des divers paramètres 55

3.1.1 Variations du nombre de Péclet Pe_a dans l'artère 55

3.1.2 Nombre de Reynolds 56

3.1.3 Symétries 57

3.1.4 Influence de λ^* 57

3.1.5 Résultats pour différents nombres de Péclet (Pe_p, Pe_w) et deux conditions aux limites aux *Vasa Vasorum* 59

3.2 Autre géométrie 65

3.3 Calcul de la dose totale et de l'activité initiale C_0^* 67

3.3.1 Lien entre la variable q et la dose totale reçue par la paroi . . 67

3.3.2 Calcul de l'activité initiale 68

3.3.3 Lien entre dose totale et activité radioactive initiale 72

3.4 Application au ^{45}Ca-DTPA 74

3.5 Synthèse 77

3.6 Limitations et recommandations 78

3.6.1 Limitations 78

3.6.2 Recommandations 81

CONCLUSION 83

BIBLIOGRAPHIE 86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Paramètres de l'écoulement, comparaison avec Comolet (1984). 40

Tableau 2.2 : Résumé des conditions aux limites imposées sur la vitesse et l'activité totale. 45

Tableau 3.1 : Minimums-maximums de q à une distance de 300 microns dans la paroi artérielle, condition $q = 0$ imposée à 400 microns. . . . 62

Tableau 3.2 : Minimums-maximums de q à une distance de 300 microns dans la paroi artérielle, condition $\frac{\partial q}{\partial n} = 0$ à 400 microns dans la paroi. 64

Tableau 3.3 : Valeurs de q en quatre points situés à 150 microns en amont du centre du premier support du stent, condition $q = 0$, $Pe_w = 10^8$. 70

Tableau 3.4 : Activité initiale C_0^* requise pour obtenir une prescription $q^* = 5.365\ Ci \cdot s$ en quatre points situés à 150 microns en amont du centre du premier support du stent, condition $q = 0$, $Pe_w = 10^8$. 71

LISTE DES FIGURES

Figure 0.1 : Coupe de la paroi artérielle © Editions Atlas. 2

Figure 0.2 : Etapes de la pose d'un stent, "direct stenting"

© American Journal of Nursing. 3

Figure 0.3 : Transport par diffusion et gradient de pression transmural. 8

Figure 1.1 : Domaine unidimensionnel. 17

Figure 1.2 : Discrétisation du domaine unidimensionnel. 19

Figure 1.3 : Abaque pour une épaisseur de polymère de 25 microns. 23

Figure 1.4 : Abaque pour une épaisseur de polymère de 50 microns. 24

Figure 1.5 : Abaque pour une épaisseur de polymère de 75 microns. 24

Figure 1.6 : Position des points 0 à 4 sur la courbe correspondant à un temps

de vidange de 7 jours, $r_p = 50\mu m$. 26

Figure 1.7 : Concentration en fonction du temps, $r_p = 50\,\mu m$ 27

Figure 1.8 : Concentration en fonction du temps, $r_p = 50\,\mu m$ 29

Figure 1.9 : Concentration en fonction du temps, point 0, $r_p = 50\,\mu m$ 30

Figure 1.10 : Evolution de la concentration au cours du temps pour les points

0 et 4, $r_p = 50\,\mu m$ 31

Figure 1.11 : Concentration en fonction du temps à 100 microns dans la paroi

artérielle, $D_p = 10^{-13}$, $D_w = 10^{-12}$ pour différentes épaisseurs r_p 33

Figure 1.12 : Influence de la courbure pour $r_p = 25\,\mu m$ avec $D_p = 10^{-13}$ . . . 34

Figure 2.1 : Domaine bidimensionnel avec un support. 37

Figure 2.2 : Conditions aux limites. 45

Figure 2.3 : Elément de Taylor-Hood. 46

Figure 2.4 : Maillage grossi autour du support amont. 48

Figure 2.5 : Section longitudinale dans la paroi artérielle, à 200 microns de l'endothélium, $Pe_p = Pe_w = 10^8$, flux nul imposé à 400 microns, pour différents maillages. 48

Figure 2.6 : Comparaison des iso-q obtenus pour épaisseur de polymère de 50 microns, $Pe_w = Pe_p = 10^8$, Re=3.201. 50

Figure 2.7 : Section longitudinale à 200 microns, $Pe_w = Pe_p = 10^8$, Re=3.201. 51

Figure 2.8 : Iso-u, Re=3.201. 52

Figure 2.9 : Iso-pressions, Re=3.201. 52

Figure 2.10 : Iso-q, flux nul imposé à 400 microns. 53

Figure 2.11 : Répartition de q, flux nul imposé à 400 microns. 53

Figure 3.1 : Section longitudinale à 200 microns dans la paroi, condition $q = 0$ à 400 microns, $Pe_a = 10^5$, 10^8 et 10^{13}. 55

Figure 3.2 : Influence du nombre de Reynolds, $Pe_p = Pe_w = 10^8$, flux nul imposé à 400 microns 56

Figure 3.3 : Sections longitudinales dans la paroi à 300 microns, Re=3.201, condition de flux nul imposée à 400 μm pour différents λ 58

Figure 3.4 : Sections longitudinales dans la paroi à 300 microns, Re=3.201, condition de flux nul imposée à 400 μm, $Pe_w = Pe_p = 10^{10}$, pour différents λ 59

Figure 3.5 : Abaque pour une épaisseur de polymère de 25 microns. 60

Figure 3.6 : Sections longitudinales dans la paroi, Re=3.201, condition $q = 0$ imposée à 400 μm 61

Figure 3.7 : Sections longitudinales dans la paroi, Re=3.201, flux nul imposé à 400 μm 63

Figure 3.8 : Sections longitudinales dans la paroi, Re=3.201, flux nul imposé à 400 μm, $Pe_p = Pe_w = 10^8$ 66

Figure 3.9 : Positions des points A, B, C et D. 69

Figure 3.10 : Position des points A, A' 72

Figure 3.11 : Possibilité de région ciblée 73

Figure 3.12 : Répartition de q au premier support, $Pe_w = 40788$, $Pe_p = 10^{10}$, $Re = 3.201$, condition de flux nul à 400 microns 75

Figure 3.13 : Section transversale dans la paroi, $Pe_w = 40788$, $Pe_p = 10^{10}$, $Re = 3.201$ 75

LISTE DES NOTATIONS

C	concentration adimensionnalisée
C_0	concentration ou activité initiale adimensionnelle
C^*	concentration
C_0^*	concentration ou activité initiale
d_s	distance centre à centre entre deux supports
D_a	coefficient de diffusion dans l'artère adimensionnalisé
D_p	coefficient de diffusion dans le polymère adimensionnalisé
D_w	coefficient de diffusion dans la paroi artérielle adimensionnalisé
D^*	dose totale
D_a^*	coefficient de diffusion dans l'artère
D_p^*	coefficient de diffusion dans le polymère
D_w^*	coefficient de diffusion dans la paroi artérielle
$\dot{D}^*$	dose par unité de temps
K	noyau
L_0	longueur caractéristique
P	pression adimensionnalisée
Pe_a	nombre de Péclet dans l'artère

Pe_p nombre de Péclet dans le polymère

Pe_w nombre de Péclet dans la paroi artérielle

P^* pression

q activité totale adimensionnalisée

q^* activité totale

$\dot{Q}$ débit dans l'artère

$\tilde{q}$ fontion test pour q

r coordonnée radiale adimensionnalisée

R rayon de l'artère

Re nombre de Reynolds

r_p épaisseur de la couche de polymère sans dimension

r_w épaisseur de la paroi artérielle et de la couche de polymère sans dimension

r^* coordonnée radiale

r_p^* épaisseur de la couche de polymère

r_w^* épaisseur de la paroi artérielle et de la couche de polymère

t temps adimensionnalisé

T_0 temps caractéristique

t^* temps

U vitesse adimensionnalisée de l'écoulement

u composante axiale de la vitesse U

U_0 vitesse caractéristique

U^* vitesse de l'écoulement

$\tilde{U}$ fonction test pour U

v composante radiale de la vitesse U

x coordonnée axiale adimensionnalisée

x^* coordonnée axiale

W nombre de Womersley

λ temps de demi-vie de l'isotope adimensionnalisé

λ^* temps de demi-vie de l'isotope

μ viscosité dynamique, constante

ν viscosité cinématique, constante

ω pulsation de l'écoulement

ρ^* masse volumique, constante

σ tenseur de déformations-contraintes

τ fonction de pondération de la méthode SUPG

AVANT-PROPOS

Les problèmes de resténose apparaissant à la suite d'une angioplastie sont relativement courants. Chercheurs et médecins travaillent en collaboration pour réduire ces complications. Les deux principaux objectifs à atteindre sont : trouver un agent thérapeutique qui agira de façon efficace sur les phénomèmes à l'origine de la resténose, et maîtriser la distribution de cet agent pour optimiser son action.

L'objectif de ce mémoire est de prédire le comportement d'un tel système de distribution à l'aide de simulations numériques afin d'optimiser la partie expérimentale à venir.

Etant donné la complexité des écoulements sanguins et des tissus artériels, un certains nombres de choix et hypothèses ont été faits. Un modèle unidimensionnel est développé en premier lieu, suivi par des simulations en deux dimensions du système.

INTRODUCTION

Dans ce chapitre, les notions essentielles à une bonne compréhension de l'étude sont présentées. Les différents aspects du traitement de la resténose sont abordés à travers une revue bibliographique.

0.1 Sténose et resténose, traitements

Pour comprendre les problèmes de sténose et resténose, il est indispensable de mieux connaître les grandes parties constituant la paroi artérielle, qui sont (figure 0.1, copie de "IGDA Editions Atlas", 1999) :

- **intima**, couche interne de la paroi, constituée des cellules endothéliales et d'une fine couche de tissus connectifs,
- **media**, couche médiane de la paroi, qui contient des fibres d'élastine et de collagène ainsi que des cellules musculaires lisses (CML),
- **adventice**, couche externe de la paroi contenant également des CML, et où se situent les *Vasa Vasorum*.

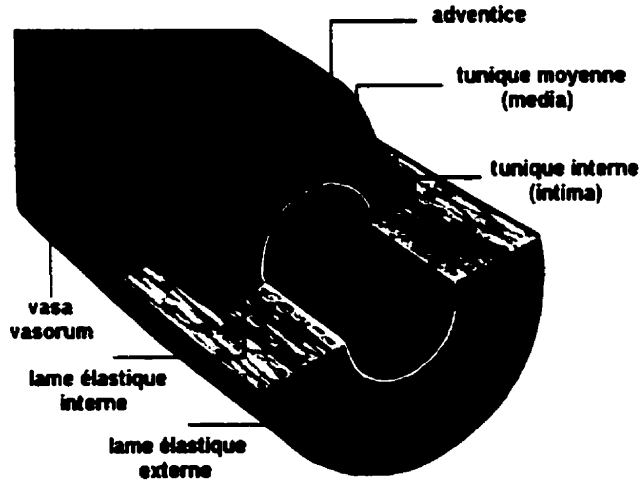


Figure 0.1 Coupe de la paroi artérielle © Editions Atlas.

Le rôle des *Vasa Vasorum* est de nourrir la paroi vasculaire. Dans les artères coronaires normales, ils sont situés dans l'adventice, mais on peut retrouver des *Vasa Vasorum* dans la media si la paroi est plus épaisse, c'est-à-dire pour une artère importante ou pour une artère présentant un épaississement anormal de la paroi (Williams *et al.*, 1988b, 1996). Pour une artère coronaire humaine athérosclérosée, Bertrand (1999) observe les épaisseurs suivantes (moyenne ± SEM) :

Media	150 ± 70 μm
Adventice	260 ± 150 μm
Plaque d'athérosclérose	800 ± 500 μm
Neointima	460 ± 320 μm

La sténose est un rétrécissement de la lumière de l'artère dû à l'athérosclérose. L'intervention visant à déboucher l'artère, appelée angioplastie coronarienne luminale, conduit dans 40% des cas à une resténose dans les six mois. En effet, l'angioplastie

consiste à forcer l'ouverture de la lumière par gonflage d'un ballon à l'endroit touché (figure 0.2-1 et 2), puis à maintenir éventuellement l'ouverture ainsi pratiquée à l'aide d'un petit tube en treillis métallique, appelé stent (figure 0.2-3, copie de "American Journal of Nursing", 1995). Dans tous les cas, qu'il y ait pose de stent ou non, le retrait du ballon endommage fortement l'endothélium. Le stent, souvent fabriqué en acier inoxydable et quelquefois en alliage à mémoire de forme (Nickel-Titane par exemple), colle à l'intima et peut créer des thrombus ainsi que des blessures par lesquelles peuvent migrer et proliférer les cellules musculaires lisses. Une plaque due à une hyperplasie néointimale peut alors se former et reboucher l'artère.

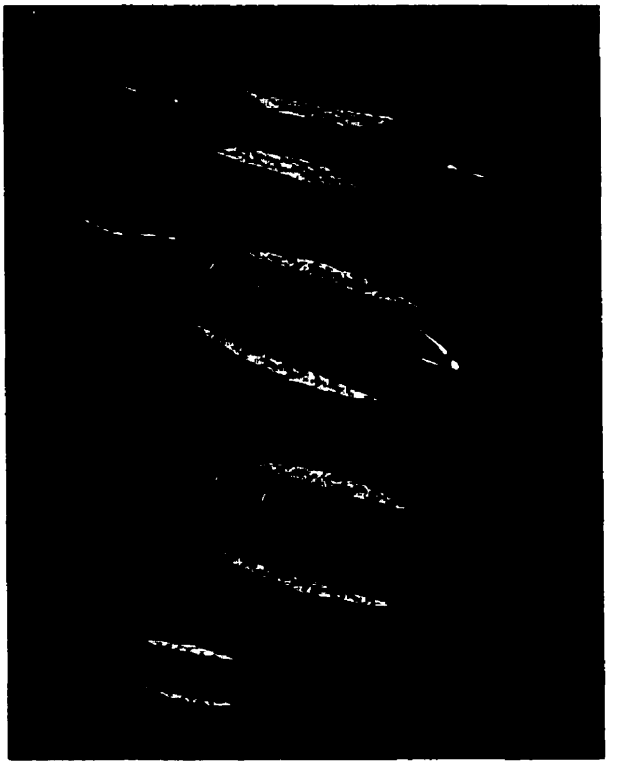


Figure 0.2 Etapes de la pose d'un stent, "direct stenting" © American Journal of Nursing.

De nombreuses recherches portent sur des agents médicamenteux ayant une action anti-thrombotique ou limitant la prolifération des CML. La distribution d'un tel médicament peut se faire de deux façons : par administration systémique (injection dans le sang ou par voie orale) ou par distribution locale. Le principal inconvénient de l'administration systémique est en général sa plus grande toxicité pour l'organisme : la dose de médicament requise pour une action efficace est a priori très supérieure à celle réclamée pour une distribution locale. Cette dernière solution est donc celle qui a été privilégiée dans notre étude. Riessen *et al.* (1994) distinguent trois approches pour une distribution locale :

1. agents thérapeutiques ou gènes libérés directement au niveau du site visé par un système intravasculaire,
2. administration systémique d'agents inactifs qui seront ensuite activés localement,
3. administration systémique d'agents qui ont une affinité spécifique avec les CML proliférantes.

La première catégorie regroupe des sytèmes utilisant un ballon, un cathéter à hydrogel, i.e. un ballon d'angioplastie recouvert d'un polymère hydrophile qui agit comme une éponge pour absorber l'agent thérapeutique, ou encore un stent. Les stents peuvent éventuellement être recouverts de cellules endothéliales génétiquement modifiées, de fibrine, ou d'un polymère chargé avec une molécule. Une des molécules les plus couramment étudiées est l'héparine. En effet, cette substance semble posséder des pro-

priétés freinant la prolifération des CML (Clowes *et al.*, 1985). Les thérapies géniques recombinantes quant à elles utilisent des vecteurs comme l'ADN (acide désoxyribonucléique), les liposomes, des rétrovirus pour augmenter l'impact sur la prolifération des CML.

La deuxième catégorie comprend les thérapies photodynamiques : l'activité de photosensibilisateurs excités par la lumière est utilisée pour infliger des blessures aux cellules ciblées (par exemple pour inhiber la prolifération des CML).

La troisième catégorie se base sur le grand nombre de récepteurs pour les différents facteurs de croissance, situés en surface des CML. Les agents cytotoxiques distribués par la circulation systémique se fixent à ces récepteurs et entraînent la mort de la cellule. Cette méthode reste relativement toxique pour l'organisme, puisque de tels récepteurs existent sur des cellules d'autres organes (foie, intestin...).

0.2 Support de diffusion

Chaque partie de la paroi artérielle joue une rôle déterminant dans les phénomènes de transport par diffusion. On peut distinguer les trois éléments suivants :

- *L'endothélium* : il constitue la première résistance au passage des macromolécules telles que les lipoprotéines de basse densité (LDL) ou l'Albumine (Lovich *et al.*, 1995 ; Tedgui *et al.*, 1984, 1985). Un fort cisaillement à la paroi (supérieur à 15 $dyne \cdot cm^{-2}$) peut compromettre la prolifération des cellules endothéliales et conduire à une thrombogenèse, les plaquettes adhérant di-

rectement sur le stent (Levesque *et al.*, 1990). La suppression de l'endothélium diminue la résistance hydraulique de la paroi et augmente le rôle du gradient de pression transmural par rapport à la diffusion (Lovich *et al.*, 1997, 1998).

- *L'adventice* : Lovich *et al.* (1995) constatent que sa résistance au passage des molécules augmente avec l'épaisseur.
- *Les Vasa Vasorum* : ils se trouvent dans l'adventice, mais peuvent si nécessaire se développer également dans les couches media et intima pour pallier à un épaississement de la paroi (Williams *et al.*, 1988b, 1996). Kwon *et al.* (1998) observent qu'en cas de formation néointimale, le degré de développement des Vasa Vasorum est directement fonction de la taille de cette formation. D'autre part, les Vasa Vasorum se trouvant dans l'adventice ne seraient pas essentiels pour nourrir la paroi, contrairement aux Vasa Vasorum de la media (Williams *et al.*, 1988a). Enfin, leur répartition est différente dans une artère carotide normale ou athérosclérosée (Belcaro *et al.*, 1996). Dans une artère coronaire humaine normale, on ne retrouve pas de Vasa Vasorum dans la media (Barger *et al.*, 1984 ; Werber *et al.*, 1985).

La paroi artérielle est donc nourrie par diffusion du côté de la lumière mais aussi par les Vasa Vasorum. Plusieurs travaux ont cherché à déterminer lequel de ces deux supports de diffusion était prépondérant (Bratzler *et al.*, 1977 ; Lovich *et al.*, 1997 ; Werber *et al.*, 1985). Lovich *et al.* (1997) présentent le cas d'un médicament, l'héparine, délivré localement par gel dans l'espace périvasculaire. Deux aspects sont considérés :

la diffusion transmurale et l'absorption par les microvaisseaux extra-artériels. Leurs observations montrent que la majeure partie du médicament que l'on retrouve dans la paroi provient de la diffusion vers ces microvaisseaux, et est mélangée à la circulation systémique avant de se retrouver dans la paroi artérielle. Seule une petite partie du médicament provient de la diffusion directe du gel vers la paroi. Ce résultat est valide pour des artères fines (ici, le rat), mais dans le cas des artères humaines, plus épaisses, le rôle des Vasa Vasorum et l'augmentation de la résistance transvasculaire sont à prendre en compte. Werber *et al.* (1985) montrent que les deux sources de nutrition du vaisseau, par la lumière et les Vasa Vasorum, ont la même importance pour l'aorte thoracique du chien. Dans le cas d'une artère à la paroi plus épaisse, par exemple s'il y a athérosclérose, le rôle des Vasa Vasorum est augmenté car la diffusion par la lumière est insuffisante.

0.3 Phénomènes de transport dans la paroi artérielle

On distingue deux principaux modes de transport dans la paroi artérielle : le transport par gradient de pression transmural et le transport par diffusion. En effet, il existe un gradient de pression hydrostatique dirigé de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau sanguin. Le sens du transport par diffusion dépend en revanche du côté de la paroi où est délivré le médicament (figure 0.3).

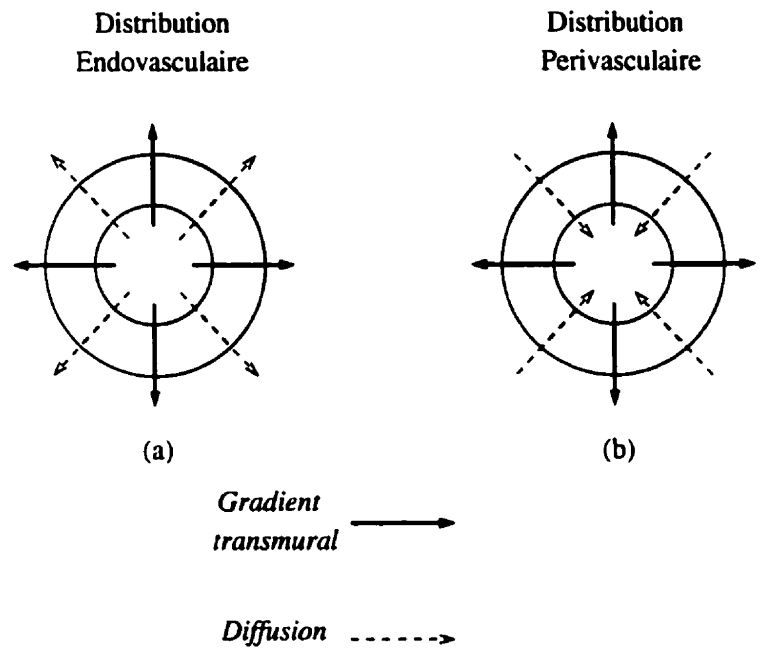


Figure 0.3 Transport par diffusion et gradient de pression transmural.

Ainsi, Lovich *et al.* (1995) proposent que le choix d'une distribution endovasculaire ou périvasculaire se fasse en rapport avec l'importance relative gradient de pression diffusion. Par exemple dans le cas de la figure 0.3(a), il est évidemment préférable d'utiliser un système de distribution endovasculaire. Par contre, dans le cas (b), tout dépend du rapport diffusion/gradient de pression transmural. Afin de clarifier l'importance relative de ces deux phénomènes, Tedgui *et al.* (1985) et Lovich *et al.* (1995) suggérent d'évaluer le nombre de Péclet qui mesure le rapport du gradient de pression transmural sur le flux diffusé :

$$Pe = \frac{UL}{D}$$

où U est la vitesse à laquelle le médicament traverse la couche considérée (media par

exemple), L est l'épaisseur moyenne de la couche et D est la diffusivité apparente du médicament dans la couche. Une artère normale présentera en général un Pe inférieur à 1, impliquant un rôle limité du gradient transmural en raison des résistances hydrauliques de la media et de l'endothélium de la paroi artérielle. S'il y a blessures au niveau de l'endothélium, la résistance hydraulique diminue et le rôle du gradient de pression transmural est augmenté et peut même être non négligeable dans le cas de macromolécules (Tedgui *et al.*, 1985 ; Baldwin *et al.*, 1997). Dans le cas de l'héparine (qui n'est pas une macromolécule), Baldwin *et al.* (1997), ainsi que Lovich *et al.* (1995) signalent que l'on peut négliger le gradient transmural par rapport aux effets de diffusion (Baldwin *et al.* (1997) indiquent un nombre de Péclet autour de 0.3-0.4 pour l'héparine).

Tedgui *et al.* (1985) calculent le nombre de Péclet avec la formule suivante :

$$Pe = (1 - \sigma)\frac{J_v\, L}{D_w}$$

où σ coefficient de réflexion de la paroi pour le composé, sans dimension,

J_v vitesse du débit d'eau mû par le gradient de pression au travers de la paroi,

L épaisseur de la couche considérée,

D_w coefficient efficace de diffusion pour le composé dans le tissu considéré.

Lovich *et al.* (1995) quant à eux préfèrent introduire un paramètre adimensionnel

ψ qui évalue la part du transfert de masse dû à la diffusion seule. Ce paramètre est calculé en adimensionnalisant le transfert de masse par la somme des résistances de diffusion et le gradient de concentration : il vaut 1 quand le transport est uniquement diffusif et 0 quand le transport est seulement dû au gradient transmural. L'intérêt de ce paramètre est de pouvoir comparer plusieurs expériences : en effet, les variations de pression transmurale et la suppression de la couche d'endothélium peuvent conduire à des modifications dans la géométrie de l'artère et interdire alors toute comparaison des nombres de Péclet calculés pour des expériences dont les conditions diffèrent légèrement.

En résumé, il est difficile de déterminer qui de la diffusion ou du gradient de pression transmural domine. Pour les macromolécules, il semblerait que la diffusion soit moins importante, mais dans le cas de l'héparine, une plus petite molécule, elle serait prépondérante.

0.4 Simulations numériques

Il n'existe à ce jour dans la littérature aucune simulation numérique de convection-diffusion mettant en jeu une molécule fixée dans une couche de polymère recouvrant un stent. Les simulations numériques existantes portent sur l'écoulement et l'aspect diffusif dans la paroi artérielle.

Les pharmacothérapies visent en général les cellules musculaires lisses de la media. Selon Lovich *et al.* (1996), l'avantage principal des simulations par rapport à l'expéri-

mental est le suivant : les simulations distinguent la quantité de médicament fixée à des sites récepteurs de celle qui n'a pas réagi, et contrairement aux expériences qui donnent une concentration moyenne du médicament dans la paroi, les simulations permettent de déterminer les profils transmuraux de concentration. La résolution spatiale obtenue lors d'une simulation est donc plus détaillée que celles issues d'une expérience, et la détermination de la cinétique de distribution locale vasculaire nécessite alors moins d'expériences sur des animaux. Lovich *et al.*(1996) concentrent leurs simulations sur la media de la paroi artérielle. Leurs calculs sont basés sur des modèles pharmacocinétiques mathématiques unidimensionnels généralisés en différences finies. La diffusion est déterminée par la loi de Fick :

$$J = D\frac{\partial C}{\partial x}$$

où J flux de diffusion,

C concentration du médicament,

D coefficient de diffusion.

Les différentes parts de médicament soluble, aggloméré et fixé de façon irréversible sont distinguées. Le médicament étudié est l'héparine, distribué par un système d'hydrogel photopolymérisable et les simulations sont comparées avec une expérience sur une artère coronaire de porc.

Huang *et al.* (1997) quant à eux modélisent la media comme un milieu hétérogène,

composé d'une suite de cellules cylindriques représentant les CML réparties régulièrement dans une phase liquide interstitielle. L'écoulement interstitiel bidimensionnel est calculé par le modèle de Brinkman, avec une réaction du premier ordre comme condition de Neumann en surface des CML. Le profil de concentration dans la media est simulé en une puis deux dimensions à l'aide d'une méthode de volumes finis. Les résultats confirment l'hypothèse faite initialement : le transfert de masse des lipoprotéines à basse densité à la surface des CML n'est pas limité par les réactions au niveau des CML, i.e. la réaction en surface des CML est rapide comparativement au taux de transfert de masse à cette même surface. Dans le cas des petites molécules (ATP dans l'article), on observe l'effet inverse.

Rappitsch *et al.* (1995) simulent le transport en convection-diffusion de l'oxygène dissous dans un vaisseau sanguin sténosé, les phénomènes de convection étant dominants. Ils utilisent deux conditions aux limites pour le flux diffusif dans la paroi, égal au produit de la perméabilité par la concentration dans la paroi avec :

- soit une perméabilité constante,
- soit une perméabilité proportionnelle à la contrainte de cisaillement.

Les simulations portent sur les phénomènes de convection-diffusion dans l'écoulement, mais ne comportent pas d'étude sur la diffusion dans la paroi même.

Remarque

Le design du stent revêt une certaine importance. En effet, des anneaux plus minces espacés de façon optimale engendrent moins d'instabilités et de meilleures conditions d'écoulement (Xu *et al.*, 1996) (un fort cisaillement à la paroi, supérieur à 15 $dyne/cm^2$, conduit en général à une thrombogenèse (Levesque *et al.*, 1990)). De plus, une comparaison de deux stents, effectuée par Beythien *et al.* (1994), montre que le matériau du stent ne semble pas avoir d'impact sur les problèmes de thrombogenèse pour les deux types de stent étudiés dans l'article, l'un en tantale (Strecker), l'autre en acier inoxydable (Palmaz-Schatz).

0.5 Distribution locale par stent

Actuellement, les chercheurs étudient sérieusement le stent en tant que support de diffusion d'un médicament agissant sur la prolifération des CML et la formation de thrombus. De plus en plus d'études portent sur de tels médicaments (Ahn *et al.*, 1999 ; Herdeg *et al.*, 1998) et sur des systèmes de distribution locale faisant intervenir un stent recouvert de polymère émettant une molécule (Dev *et al.*, 1995 ; Kruse *et al.*, 1999 ; Lambert *et al.*, 1994 ; Lincoff *et al.*, 1997 ; Santos *et al.*, 1998).

Une équipe s'est penchée notamment sur la cinétique du transport de la molécule dans la paroi. Lambert *et al.* (1994) étudient un stent recouvert d'une membrane de polymère imprégnée de forskoline. Les résultats expérimentaux portant sur des artères carotides de lapin sont comparés à une formulation de diffusion à partir d'une

membrane (Crank, 1975 ; Ritger *et al.*, 1987). Les auteurs constatent que les niveaux de concentration dans la paroi artérielle peuvent être calculés avec une simple équation de diffusion. D'autre part, avec un système de distribution de type ballon, la molécule se retrouve très rapidement dans le sang alors qu'avec un stent, le contact accru avec la paroi permet un meilleur transfert de masse dans la paroi. Ainsi, après 4 heures, la plupart de la concentration émise par le système se retrouve principalement dans la media et l'adventice, et un peu en position distale dans la media. Pour l'étrétinate, une autre molécule (Dev *et al.*, 1995), la plus grosse concentration se trouve dans la media, le maximum étant atteint 72 heures après la pose du stent. L'étrétinate est peu soluble en milieu aqueux, ce qui expliquerait sa présence plus prolongée dans la paroi par rapport à la forskoline. Ces deux études mettent en évidence la particularité de chaque combinaison polymère-molécule. De plus, la persistance du médicament dans la paroi dépend énormément de sa nature.

0.6 Simulation numérique d'une distribution locale de médicament : choix, hypothèses

Note préliminaire : la notion de dose est habituellement utilisée par les médecins et chimistes pour désigner une quantité de molécule. Dans ce mémoire, nous avons préféré utiliser la notion de "concentration" pour quantifier la molécule, et réserver le terme de "dose" au calcul de la radioactivité.

Dans cette étude, le mode de distribution locale a été retenu en raison de sa moin-

dre toxicité pour l'ensemble de l'organisme, comparativement à une distribution systémique. L'utilisation d'un stent présente un avantage sur le ballon car le contact avec les tissus de la paroi est accru (Lambert *et al.*, 1994). L'action d'un isotope incorporé à un stent de façon permanente, donc agissant à distance sur la paroi, donne une répartition de la dose reçue très inhomogène. Or, une distribution non uniforme de la dose peut être sous-optimale et ne pas contrôler la prolifération des CML dans la media au voisinage du stent. On se propose donc d'étudier la distribution de dose obtenue avec un isotope qui diffuserait dans la paroi. La quantité initiale de molécule requise est ainsi moins élevée que pour une molécule liée en permanence au stent.

La molécule retenue pour cette étude est le ^{45}Ca-DTPA, dont l'action thérapeutique sur les CML est fonction de la dose reçue. La molécule peut être considérée "de petite taille", par opposition aux macromolécules. Les phénomènes de transport dus au gradient de pression transmural sont alors négligés et seul le transport par diffusion sera considéré dans la paroi.

Une représentation de la paroi par un milieu poreux engendre un couplage des équations de Brinkman avec les équations de Navier-Stokes, et nécessite la prise en compte d'un gradient de pression transmural. Le nombre de paramètres est élevé ainsi que la complexité de la résolution. On simplifiera donc en considérant la paroi comme un milieu solide homogène où seule la diffusion d'espèce agira. Les tissus visés sont situés à 400 microns dans la paroi (Bertrand, 1999). Les données sont évaluées pour une artère coronaire.

Les simulations requièrent la connaissance des coefficients de diffusion de la molécule dans le polymère, le sang, et la paroi artérielle. Ne connaissant qu'un ordre de grandeur de ces constantes, on considère dans un premier temps un problème de diffusion transitoire unidimensionnel, avec un temps d'irradiation du tissu de 7 jours. Pour caractériser la dispersion transmurale de l'isotope ou de la molécule en fonction de la variabilité des coefficients de diffusion dans le polymère et dans la paroi artérielle, les résultats sont présentés sous forme d'abaques. Celles-ci donnent les temps de vidange du polymère chargé avec une molécule en fonction des coefficients de diffusion dans le polymère et dans la paroi. L'évolution de la concentration en différents points de la paroi est tracée pour des couples de coefficients issus des abaques. Ces résultats sont ensuite utilisés comme point de départ pour des simulations d'advection-diffusion avec un modèle bidimensionnel. La variable étudiée est alors l'intégrale de la concentration dans le temps pondérée par une exponentielle. La distribution de cette valeur dans la paroi peut mener au calcul de la dose de radioactivité absorbée par les tissus (Corns *et al.*, 1999), et à terme d'estimer la quantité d'isotope qui devrait être incorporée au polymère au moment de l'implantation du stent.

CHAPITRE 1

SIMULATIONS UNIDIMENSIONNELLES

Dans ce chapitre, une première approche visant à prédire le comportement d'un stent chargé avec une molécule ayant une action sur la prolifération des cellules musculaires lisses est développée. Le modèle utilisé est unidimensionnel, composé d'une mince couche de polymère d'épaisseur r_p, collée à une couche de 685 microns d'épaisseur représentant la paroi artérielle (figure 1.1).

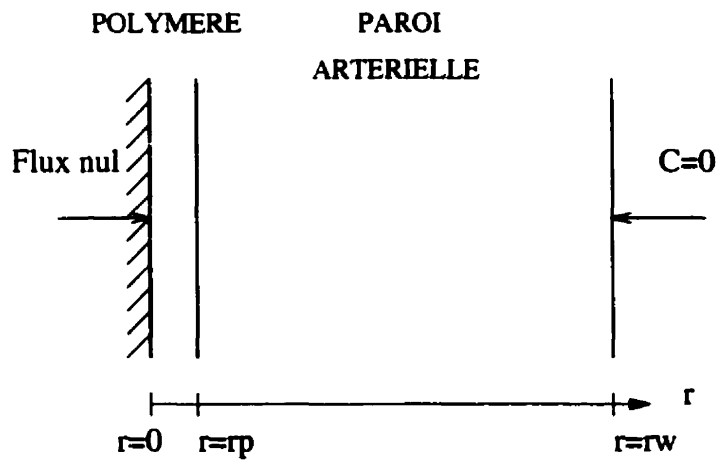


Figure 1.1 Domaine unidimensionnel.

Seul le transport par diffusion est pris en compte. Le temps d'irradiation est fixé à sept jours.

1.1 Equations

Le système d'équations décrivant le phénomène de diffusion transitoire dans le polymère et dans la paroi artérielle s'écrit :

$$\frac{\partial C^*(r^*,t^*)}{\partial t^*} = D_p^* \frac{\partial^2 C^*(r^*,t^*)}{\partial r^{*2}} \quad \text{dans le polymère} \tag{1.1}$$

$$\frac{\partial C^*(r^*,t^*)}{\partial t^*} = D_w^* \frac{\partial^2 C^*(r^*,t^*)}{\partial r^{*2}} \quad \text{dans la paroi} \tag{1.2}$$

où D_p^* et D_w^* sont respectivement les coefficients de diffusion de la molécule dans le polymère et dans la paroi artérielle. L'équation est ensuite adimensionnalisée avec l'épaisseur de la paroi artérielle $L_0 = 685$ microns, le temps d'irradiation désiré T_0 de 7 jours, et la concentration de référence C_0^* :

$$r = \frac{r^*}{L_0}\ ,\ t = \frac{t^*}{T_0}\ ,\ C(r,t) = \frac{C^*(r^*,t^*)}{C_0^*},$$

$$D_p = \frac{D_p^* T_0}{L_0^2}\ ,\ D_w = \frac{D_w^* T_0}{L_0^2},$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial C(r,t)}{\partial t} = D_p \dfrac{\partial^2 C(r,t)}{\partial r^2} & \text{pour } 0 < r < r_p \\ \dfrac{\partial C(r,t)}{\partial t} = D_w \dfrac{\partial^2 C(r,t)}{\partial r^2} & \text{pour } r_p < r < r_w \end{cases} \tag{1.3}$$

1.2 Conditions aux limites et initiales

On suppose que la concentration initiale est uniforme et égale à une constante C_0^* dans le polymère, et nulle dans la paroi artérielle. Les conditions sans dimension imposées

aux limites et initiales sont alors :

$$\frac{\partial C(0,t)}{\partial r} = 0$$

$$C(r_w, t) = 0$$

$$C(r, 0) = 1 \qquad \text{dans le polymère}$$

$$C(r, 0) = 0 \qquad \text{dans la paroi artérielle}$$

La condition $\frac{\partial C(0,t)}{\partial r} = 0$ correspond à une condition de paroi solide, ici le support en métal du stent.

La condition $C(r_w, t) = 0$ est dictée par la présence des *Vasa Vasorum* : on a fait l'hypothèse que ces derniers ont une action de pompage maximal sur la molécule.

1.3 Méthode numérique

Le système d'équations (1.3) est résolu par la méthode des différences finies centrées avec un schéma d'Euler implicite en temps. Le domaine est discrétisé en n points répartis uniformément (figure 1.2).

Figure 1.2 Discrétisation du domaine unidimensionnel.

On note :

$$Fo_p = \frac{D_p \Delta t}{\Delta r^2}$$
$$Fo_w = \frac{D_w \Delta t}{\Delta r^2}$$

avec Δt le pas de temps, Δr le pas spatial. Soit C_i^t la valeur de la concentration au noeud i, au temps t, les équations (1.3) sont discrétisées de la façon suivante :

$$\begin{aligned} \frac{C_i^{t+1} - C_i^t}{\Delta t} &= D\,\frac{C_{i+1}^{t+1} - 2C_i^{t+1} + C_{i-1}^{t+1}}{\Delta r^2} \\ C_i^{t+1} - C_i^t &= Fo\,(C_{i+1}^{t+1} - 2\,C_i^{t+1} + C_{i-1}^{t+1}) \end{aligned}$$

c'est-à-dire :

$$C_i^t = -Fo\,C_{i-1}^{t+1} + (1 + 2Fo)\,C_i^{t+1} - Fo\,C_{i+1}^{t+1}$$

A l'interface entre la couche de polymère et la paroi artérielle, on peut écrire :

$$\frac{d}{dr}\big(F\big) = \frac{F_{i+1/2} - F_{i-1/2}}{\Delta r}$$

où

$$\begin{aligned} F_{i+1/2} &= D_{i+1/2}\,\frac{C_{i+1}^{t+1} - C_i^{t+1}}{\Delta r} \\ F_{i-1/2} &= D_{i-1/2}\,\frac{C_i^{t+1} - C_{i-1}^{t+1}}{\Delta r} \end{aligned}$$

Alors :

$$
\begin{aligned}
\frac{d}{dr}\left(F\right)\Big|_k &= \frac{C_k^{t+1} - C_k^t}{\Delta t} \\
&= \frac{1}{\Delta r^2}\left(D_{k+1/2}(C_{k+1}^{t+1} - C_k^{t+1}) - D_{k-1/2}(C_k^{t+1} - C_{k-1}^{t+1})\right) \\
&= \frac{1}{\Delta r^2}\left(D_p C_{k-1}^{t+1} - (D_p + D_w)C_k^{t+1} - D_w C_{k+1}^{t+1}\right)
\end{aligned}
$$

Le système à résoudre devient donc :

$$
\begin{aligned}
(1 + 2Fo_p)C_1^{t+1} - 2Fo_p C_2^{t+1} &= C_1^t \\
(1 + 2Fo_p)C_i^{t+1} - Fo_p(C_{i-1}^{t+1} + C_{i+1}^{t+1}) &= C_i^t \text{ pour } i = 2 \text{ à } k-1 \\
(1 + Fo_p + Fo_w)C_k^{t+1} - Fo_p C_{k-1}^{t+1} - Fo_w C_{k+1}^{t+1} &= C_k^t \\
(1 + 2Fo_w)C_i^{t+1} - Fo_w(C_{i-1}^{t+1} + C_{i+1}^{t+1}) &= C_i^t \text{ pour } i = k+1 \text{ à } n-1 \\
C_n^{t+1} &= C_n^t
\end{aligned}
\tag{1.4}
$$

avec les conditions :

$$C_i^0 = 1 \text{ pour } i = 1 \text{ à } k \tag{1.5}$$

$$C_i^0 = 0 \text{ pour } i = k+1 \text{ à } n \tag{1.6}$$

$$C_0^t = C_2^t \text{ pour tout t (condition de flux nul)} \tag{1.7}$$

$$C_n^t = 0 \text{ pour tout t (condition } C = 0) \tag{1.8}$$

Le système matriciel ainsi obtenu (1.4) est tridiagonal ce qui simplifie l'algorithme

de résolution. On remarquera que la condition de flux nul à la paroi solide (1.7) se retrouve incluse de façon implicite dans le système matriciel après une manipulation simple sur les deux premières lignes de la matrice ($i = 0$ et $i = 1$).

Les simulations sont effectuées pour trois épaisseurs de polymère de 25, 50 et 75 microns, et pour différents coefficients de diffusion. La paroi est discrétisée avec 685 noeuds de calcul et la couche de polymère avec 25, 50 ou 75 noeuds. Le pas de temps choisi d'environ une minute permet d'obtenir une précision suffisante sans trop allonger le temps de calcul. Puisque la vidange totale de la molécule dans la paroi se ferait en un temps infini, il est nécessaire de se fixer un niveau de référence à atteindre qui correspondrait alors à une vidange quasi-totale. On définit ce niveau à 10% de la concentration initiale en $r = 0$, c'est-à-dire qu'on considérera la simulation terminée quand 90% de cette valeur initiale aura été diffusée dans le domaine.

Remarque : une méthode d'éléments finis utilisant des fonctions d'interpolation linéaires et le "lumping" de la matrice masse conduit au même système matriciel (1.4).

1.4 Résultats et discussion

1.4.1 Abaques

Seul un ordre de grandeur est connu pour les coefficients de diffusion dans le polymère et la paroi artérielle. En se fixant un temps de vidange et un des coefficients de dif-

fusion, on voudrait être en mesure de déterminer la plage de valeurs dans laquelle doit se trouver l'autre coefficient de diffusion. Ou encore les valeurs des coefficients de diffusion étant données, on souhaiterait connaître le temps de vidange correspondant. La présentation des résultats sous formes d'abaques est tout à fait adaptée dans ces cas. Les paramètres sont le temps de vidange d'une part et les coefficients de diffusion D_p et D_w d'autre part, respectivement dans le polymère et dans la paroi (figures 1.3, 1.4, 1.5).

Les abaques permettent alors d'adapter les stents en variant l'épaisseur du polymère et/ou en modifiant les propriétés de celui-ci pour s'approcher d'un coefficient de diffusion permettant la distribution locale de la molécule en un temps donné.

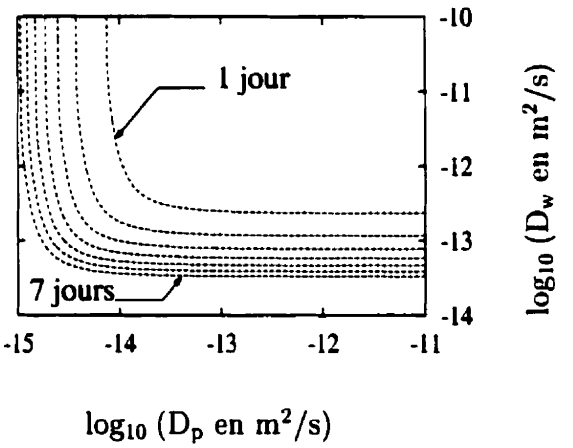


Figure 1.3 Abaque pour une épaisseur de polymère de 25 microns.

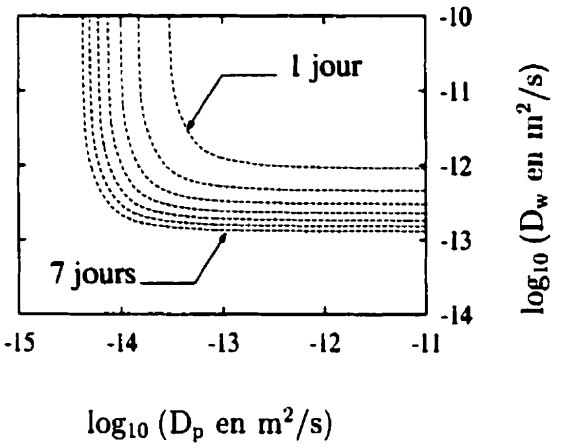


Figure 1.4 Abaque pour une épaisseur de polymère de 50 microns.

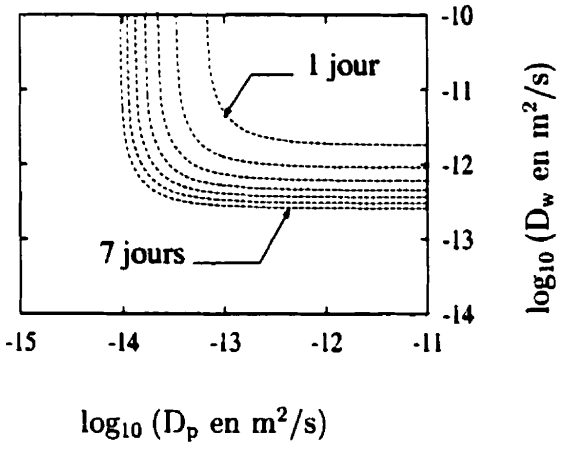


Figure 1.5 Abaque pour une épaisseur de polymère de 75 microns.

On constate un resserrement des courbes au fur et à mesure que le temps de vidange augmente, alors que leur allure reste la même.

Quand l'épaisseur du polymère augmente, l'ensemble des courbes se déplace dans le sens où D_p et D_w augmentent, tout en conservant les écarts entre les courbes : l'épaisseur de polymère semble agir principalement sur la position de l'ensemble des abaques, et peu sur leur allure ou sur l'écart entre les courbes. Ceci pourrait être une conséquence directe de l'augmentation de la surface contenant la concentration initiale : le domaine total polymère-paroi s'agrandit quand on augmente l'épaisseur de la couche de polymère, et chaque courbe correspondant à un temps de vidange fixé est alors décalée en fonction des coefficients de diffusion. Par exemple, la courbe "1 jour" pour $r_p = 25\mu m$ se superpose quasiment à la courbe "4 jours" pour $r_p = 50\mu m$.

On a considéré ici comme longueur de référence l'épaisseur de la paroi artérielle, qui a été fixée à une constante de 685 microns. Si maintenant, cette épaisseur est adaptée en fonction de l'épaisseur de polymère retenue de façon à obtenir systématiquement une épaisseur totale constante de 710 microns, les temps de vidange sont légèrement décalés. Par exemple, une épaisseur de polymère de 50 microns associée à une largeur de 710 moins 50 soit 660 microns (au lieu de 685) donnera des temps de vidange légèrement supérieurs à coefficients de diffusion égaux (typiquement 7% de différence).

1.4.2 Concentration en fonction du temps, influence du couple (D_p, D_w)

Les tissus ciblés se situent dans la paroi artérielle. La détermination de l'action thérapeutique de la molécule diffusée passe donc par la connaissance de la répartition et l'évolution de la concentration dans la paroi. Ainsi, la figure 1.7 représente la concentration en fonction du temps en trois points de la paroi artérielle situés à 50 μm, 100 μm, et 150 μm de l'interface polymère-paroi, et ce pour quatre couples de coefficients de diffusion tels que la vidange se fait en 7 jours environ (points 1 à 4 de la figure 1.6).

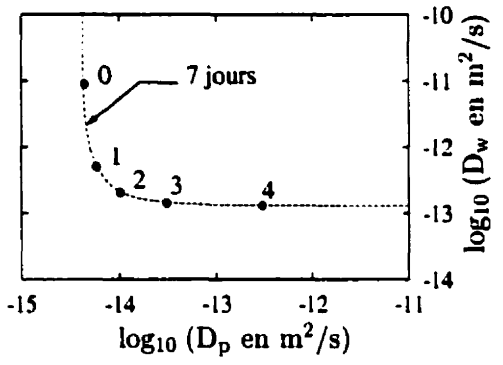
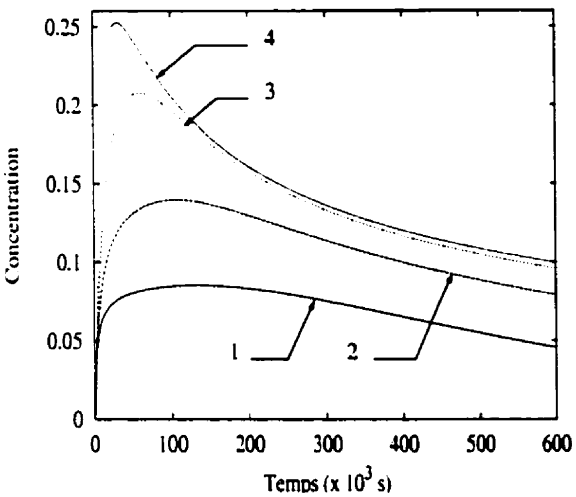
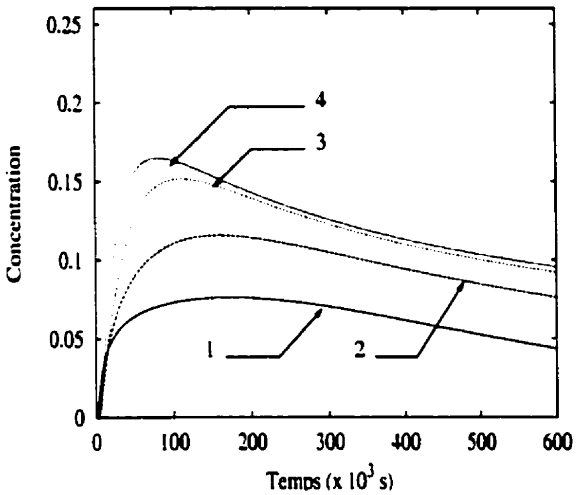


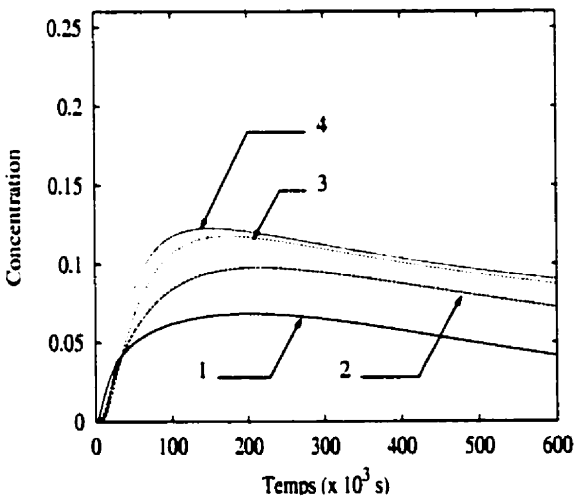
Figure 1.6 Position des points 0 à 4 sur la courbe correspondant à un temps de vidange de 7 jours, $r_p = 50\mu m$.



(a) à 50 microns de l'interface



(b) à 100 microns de l'interface



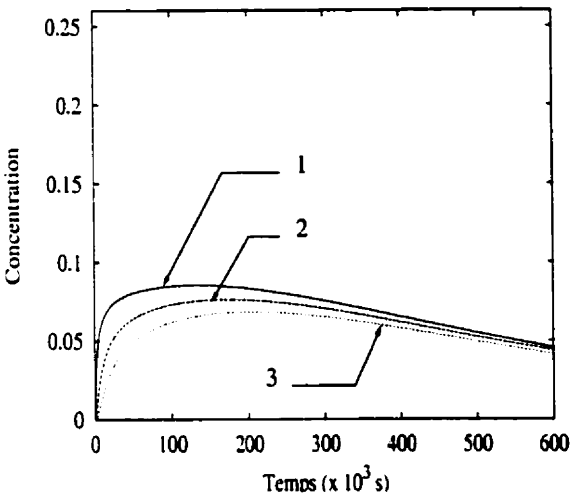
(c) à 150 microns de l'interface

Figure 1.7 Concentration en fonction du temps, $r_p = 50\,\mu m$,
1. $D_p = 10^{-14.25}$, $D_w = 10^{-12.3}\,m^2/s$ 2. $D_p = 10^{-14}$, $D_w = 10^{-12.65}\,m^2/s$
3. $D_p = 10^{-13.5}$, $D_w = 10^{-12.85}\,m^2/s$ 4. $D_p = 10^{-12.5}$, $D_w = 10^{-12.9}\,m^2/s$

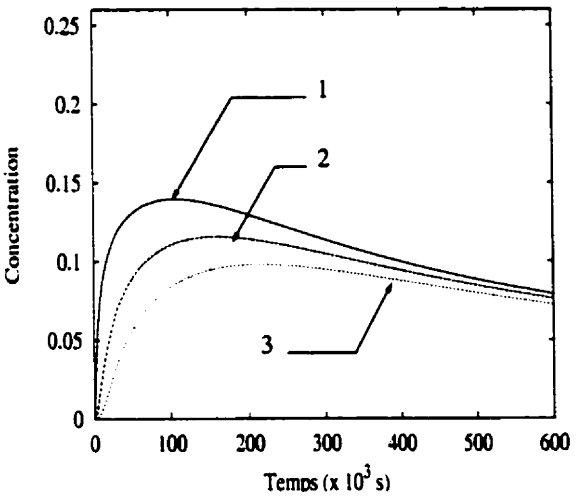
Dans tous les cas, on observe un maximum de concentration près de l'interface en début de simulation. En effet, la condition initiale se propage de façon similaire à la propagation d'une onde. Du fait de la diffusion, l'intensité du maximum diminue lorsqu'on s'éloigne du polymère en direction des *Vasa Vasorum*. Pour une vidange en 7 jours (604800 secondes), le profil de concentration dans la paroi artérielle varie avec les valeurs des coefficients de diffusion. Les profils de distribution pour le point 1 sont presque identiques quelque soit la position dans la paroi. Par contre pour le point 4, on observe en début de simulation un fort maximum près de l'interface, qui se déplace dans la paroi en diffusant. Les points 2 et 3 ont des comportements intermédiaires. À partir de 150 μm dans la paroi, les différences de distribution suivant le couple (D_p, D_w) sont moindres : l'influence des coefficients de diffusion est notable surtout près de l'interface. Après un temps d'environ 3 jours, toutes les courbes semblent tendre vers une asymptote propre à chaque couple (D_p, D_w) considéré, la même quelle que soit la position dans la paroi. Toutes les asymptotes ont la même direction, mais du point 1 au point 4, le niveau de la concentration augmente.

Le calcul de l'intégrale de la concentration entre 0 et 7 jours, en référence à la variable q des simulations bidimensionnelles, montre que cette valeur varie peu pour le point 1, tandis que pour le point 4, elle diminue avec la distance à l'interface.

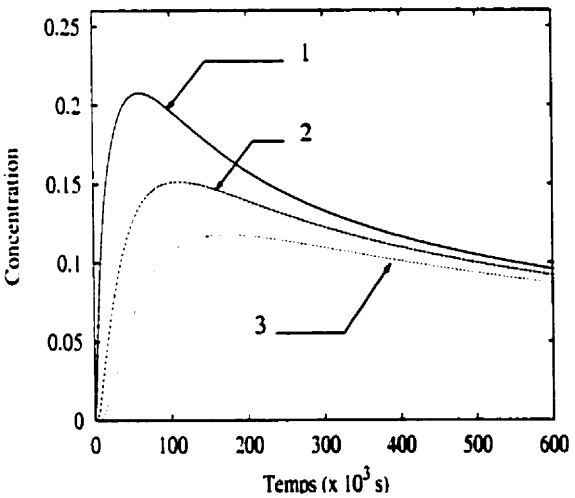
On peut également tracer l'évolution de la concentration en fonction du temps pour chacun des couples de coefficients de diffusion précédents (figure 1.8) : ces courbes sont les mêmes que celles de la figure 1.7, présentées différemment.



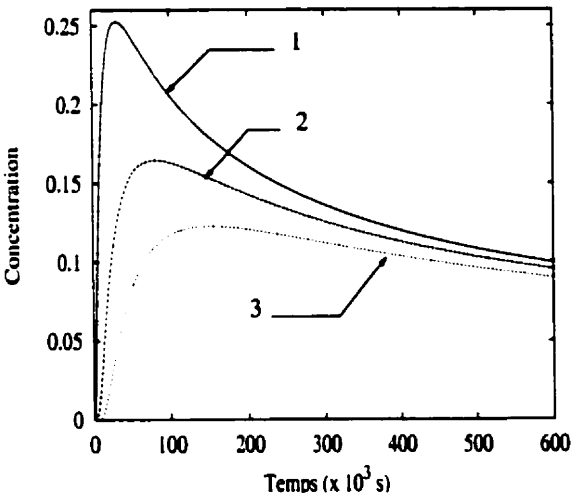
(a) Point 1 : $D_p = 10^{-14.25}$, $D_w = 10^{-12.3}\, m^2/s$



(b) Point 2 : $D_p = 10^{-14}$, $D_w = 10^{-12.65}\, m^2/s$



(c) Point 3 : $D_p = 10^{-13.5}$, $D_w = 10^{-12.85}\, m^2/s$



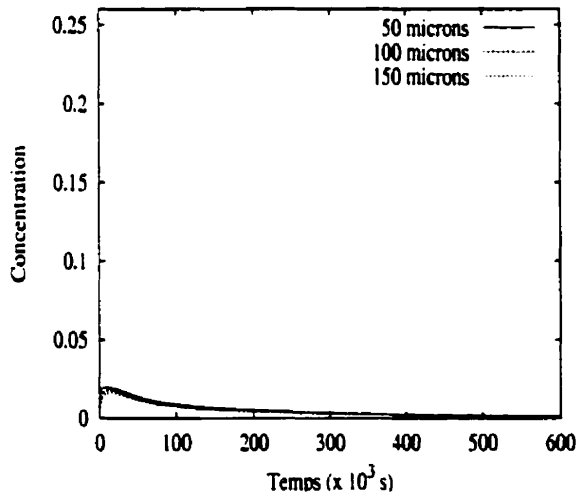
(d) Point 4 : $D_p = 10^{-12.5}$, $D_w = 10^{-12.9}\, m^2/s$

Figure 1.8 Concentration en fonction du temps, $r_p = 50\,\mu m$,

1. à 50 microns
2. à 100 microns
3. à 150 microns

Comme sur la figure 1.7, les distributions de concentration dans la paroi tendent vers une valeur commune quand on avance dans le temps. Quand on se déplace sur l'abaque 7 jours du point 1 vers le point 4 (figure 1.6), la valeur de l'intégrale de la concentration dans le temps calculée entre 0 et 7 jours augmente, surtout à une distance de 50 microns dans la paroi.

Les figures 1.7 et 1.8 présentent des résultats pour les points 1 à 4. La figure 1.9 donne maintenant la concentration en fonction du temps pour le point 0.

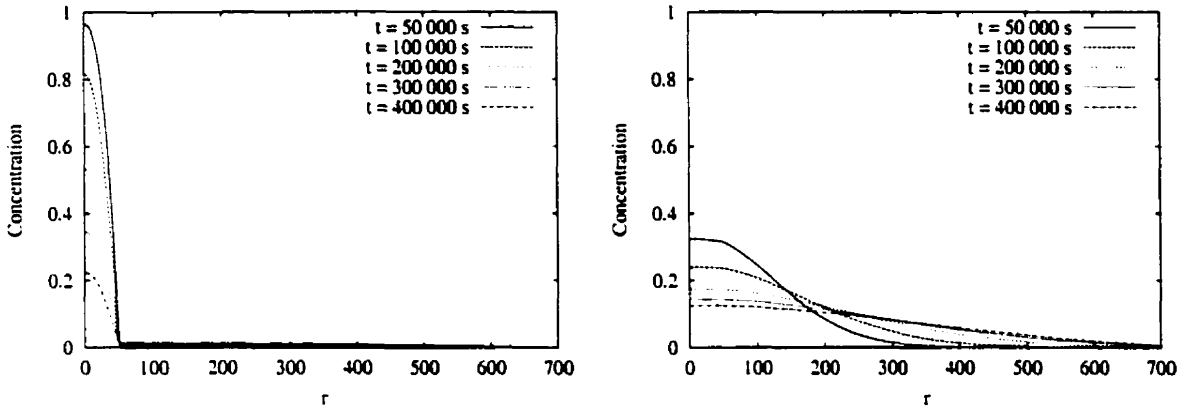


(a) Point 0 : $D_p = 10^{-14.35}$, $D_w = 10^{-11}\ m^2/s$

Figure 1.9 Concentration en fonction du temps, point 0, $r_p = 50\,\mu m$

Dans le cas du point 0, les concentrations sont peu élevées et presque identiques à 50, 100 et 150 microns dans la paroi. La figure 1.10 aide à mieux comprendre les

considérés.



(a) Point 0 : $D_p = 10^{-14.35}$, $D_w = 10^{-11}\ m^2/s$ (b) Point 4 : $D_p = 10^{-12.5}$, $D_w = 10^{-12.9}\ m^2/s$

Figure 1.10 Evolution de la concentration au cours du temps pour les points 0 et 4, $r_p = 50\ \mu m$

La vidange se fait beaucoup plus lentement pour le point 0, et la molécule reste concentré dans le polymère. La vidange dans la paroi se fait très lentement. Au contraire pour le point 4, la vidange est rapide et la molécule est bien répartie dans le polymère et la paroi. Le rapport des coefficients de diffusion dans le polymère et la paroi pourrait expliquer cette évolution : les coefficients sont du même ordre pour le point 4 alors qu'ils ont un rapport de 1000 environ pour le point 0. La couche dont le coefficient de diffusion est le plus faible est celle où la molécule reste davantage.

Lien entre abaques et profils de concentration dans la paroi

Finalement, on a vu que le profil de concentration obtenu en fonction du temps dépendait fortement de la position du couple (D_p,D_w) choisi sur l'abaque. Si le couple (D_p,D_w) se trouve sur la partie plus horizontale de la courbe "7 jours" (figure 1.6, points 3 et 4), les maximums de concentration obtenus dans la paroi sont beaucoup plus nets, la distribution est plus localisée dans le temps. Par contre, la répartition de la molécule dans l'ensemble du domaine tend vers un équilibre entre les deux couches. D'autre part, si on se trouve sur la partie plus verticale de l'abaque (figure 1.6, point 1), les écarts entre les courbes pour les trois positions dans la paroi sont moins importants, la distribution est plus étendue dans le temps, donc plus homogène. Par contre, au fur et à mesure que D_w augmente, la majorité de la molécule reste concentrée dans le polymère. La vidange se fait alors lentement.

1.4.3 Influence de l'épaisseur de polymère sur la distribution dans la paroi

De façon générale, le maximum de concentration près de l'interface est plus marqué et apparaît plus tard quand l'épaisseur du polymère augmente (figure 1.11). C'est une conséquence directe de l'agrandissement de la surface chargée initialement avec la molécule : une molécule placée initialement en $r = 0$ aura de plus en plus de chemin à parcourir pour atteindre $r = r_p + 100\ \mu m$ quand l'épaisseur du polymère est augmentée.

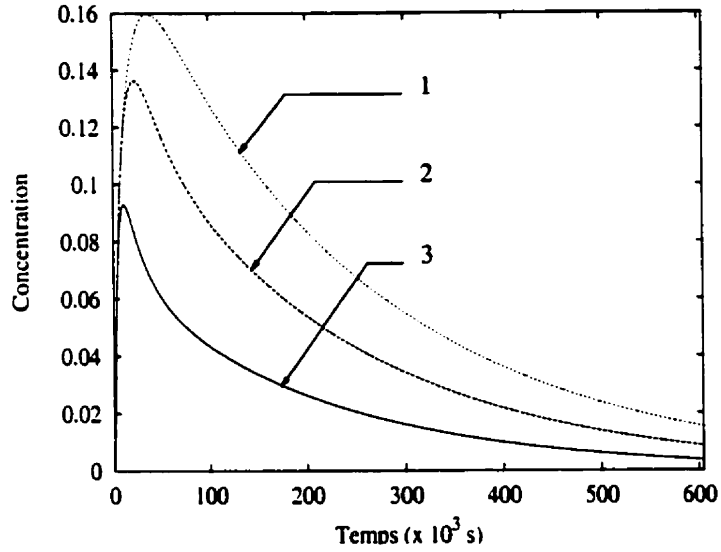


Figure 1.11 Concentration en fonction du temps à 100 microns dans la paroi artérielle, $D_p = 10^{-13}$, $D_w = 10^{-12}$ pour différentes épaisseurs r_p,

1. $r_p = 75\, microns$
2. $r_p = 50\, microns$
3. $r_p = 25\, microns$

Remarque : le couple de coefficients de diffusion utilisé pour la figure 1.11 a été choisi non pas en fonction d'une vidange en 7 jours, puisque les résultats sont différents pour chaque épaisseur de polymère, mais parce qu'il résultait en une vidange inférieure à 7 jours dans les trois cas.

1.4.4 Prise en compte de la courbure

En réalité, la membrane de polymère sur le support n'est pas plane, mais possède une certaine courbure due au rayon du support. Le terme de droite étant maintenant

$\frac{1}{r^*}\frac{\partial}{\partial r^*}\left(D^* r^* \frac{\partial C^*}{\partial r^*}\right)$, la prise en compte de cette courbure amène à l'équation suivante :

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} = \frac{\partial}{\partial r^*}(D_p^* \frac{\partial C^*}{\partial r^*}) + \frac{D_p^*}{r^*}\frac{\partial C^*}{\partial r^*} \quad \text{pour } R < r^* < R + r_p^* \tag{1.9}$$

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} = \frac{\partial}{\partial r^*}(D_w^* \frac{\partial C^*}{\partial r^*}) + \frac{D_w^*}{r^*}\frac{\partial C^*}{\partial r^*} \quad \text{pour } R + r_p^* < r^* < R + r_w^* \tag{1.10}$$

avec R rayon de l'artère. On choisit de prendre un rayon de courbure commun pour le polymère et la paroi, ce qui ne reflète pas tout à fait la réalité : le polymère étant positionné sur le stent, le rayon de courbure pour le polymère devrait correspondre à celui du support et non à celui de la paroi.

Typiquement, la prise en compte de la courbure introduit des différences de 15% (figure 1.12), mais les allures des courbes restent les mêmes.

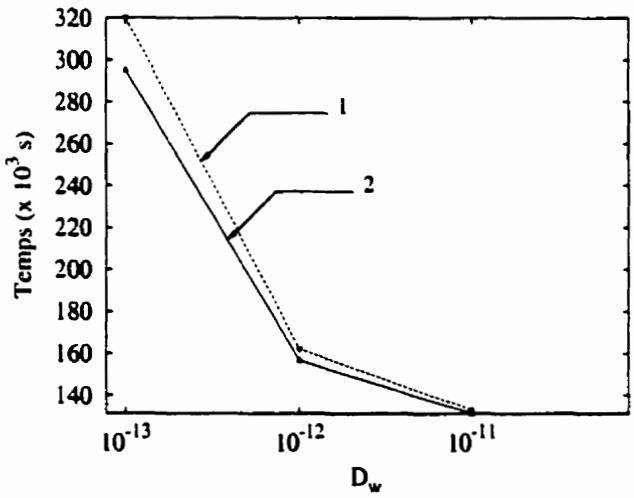


Figure 1.12 Influence de la courbure pour $r_p = 25\ \mu m$ avec $D_p = 10^{-13}$,

1. Courbure infinie
2. Courbure prise en compte

Les écarts obtenus sont d'autant plus significatifs que D_w est faible.

1.4.5 Conclusions

L'épaisseur du polymère influe surtout sur le positionnement des abaques en fonction des coefficients de diffusion. Les écarts entre les courbes pour différents temps de vidange sont conservés.

Pour un temps de vidange donné, le comportement est différent selon la position du point sur l'abaque (figure 1.6) :

- sur la partie où $log_{10}D_p$ varie peu, i.e. quand le rapport D_w/D_p est de l'ordre de 10^3, 10^4, la concentration est répartie dans le temps de façon plutôt homogène dans la paroi, mais le plus gros de la molécule est concentrée dans le polymère,
- sur la partie où $log_{10}D_w$ varie peu, i.e. où D_p et D_w sont du même ordre, on obtient plutôt un maximum de concentration dans la paroi près de l'interface, en début de simulation (typiquement entre 0 et 2.5 jours), alors que sur l'ensemble du domaine, la molécule est rapidement répartie de façon relativement homogène.

Selon le type de distribution envisagé, il peut donc être avantageux de se situer sur un endroit de l'abaque plutôt qu'un autre. D'autre part, la connaissance des coefficients de diffusion pourra amener à choisir une épaisseur de polymère en considérant les différentes positions des abaques.

CHAPITRE 2

SIMULATIONS BIDIMENSIONNELLES

Les simulations unidimensionnelles fournissent une estimation du comportement de la molécule en diffusion pour un modèle de stent très simplifié. On désire maintenant effectuer des simulations avec une modélisation géomètrique plus fidèle à la réalité et en introduisant le terme de convection dû à l'écoulement dans l'artère.

Pour simplifier, le stent est assimilé à un fil de métal enroulé de façon régulière autour d'un axe, tel un ressort. Puisque l'on travaille en deux dimensions, on s'intéresse à une coupe plane passant par l'axe de l'enroulement, et on supposera les sections de fil ainsi obtenues placées exactement les unes au-dessous des autres. Le domaine étudié est alors composé d'un ou plusieurs supports ("struts") recouvert de polymère chargé avec la molécule radioactive. On supposera les supports placés moitié dans la lumière de l'artère (*lumen*), moitié dans la paroi artérielle. Pour des raisons de symétrie, le domaine est limité à une demi-coupe axiale de l'artère (figure 2.1).

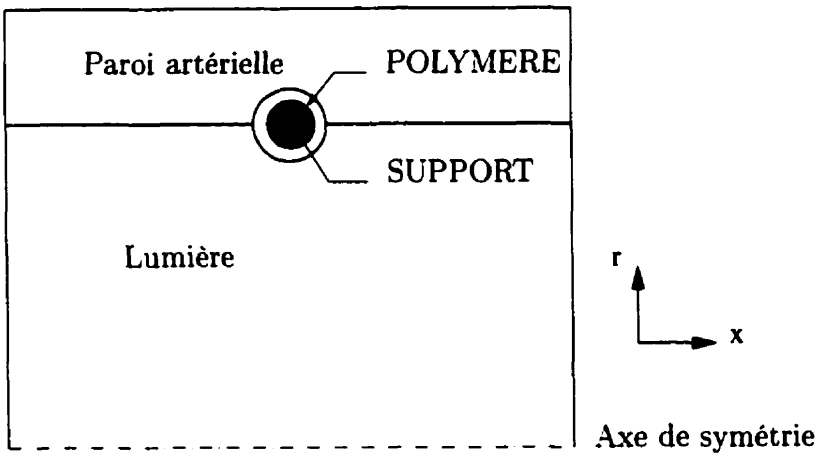


Figure 2.1 Domaine bidimensionnel avec un support.

Les dimensions géométriques sont les suivantes, inspirées du modèle "Wiktor" de Medtronic :

Diamètre d'un support	0.15 mm
Distance centre à centre entre deux supports	0.7 mm
Epaisseur de la paroi artérielle (media)	0.4 mm
Diamètre artériel	3 mm

2.1 Equations

Le sang est ici considéré comme un fluide newtonien décrit par les équations de Navier-Stokes en régime stationnaire. L'écoulement dans l'artère est pulsatile, mais le nombre de Strouhal, correspondant à la fréquence pulsatile rapportée au temps de simulation,

est très petit. Il n'est donc pas nécessaire de conserver le terme instationnaire dans les équations de Navier-Stokes. La variation moyenne du débit dans l'artère conduit alors à une plage de valeurs pour le nombre de Reynolds de l'écoulement. Les équations pour l'écoulement s'écrivent :

$$\nabla \cdot U^* = 0 \tag{2.1}$$

$$\rho(U^* \cdot \nabla)U^* = -\nabla P^* + \mu \nabla^2 U^* \tag{2.2}$$

Le champs de vitesse ainsi obtenu est récupéré pour le calcul du terme de convection dans l'artère :

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} + (U^* \cdot \nabla)C^* = D_a^* \nabla^2 C^* \tag{2.3}$$

Enfin, on résoud dans le polymère et la paroi artérielle le problème de diffusion pure :

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} = D_p^* \nabla^2 C^* \tag{2.4}$$

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} = D_w^* \nabla^2 C^* \tag{2.5}$$

Les équations sont ensuite adimensionnalisées :

$$\nabla \cdot U = 0 \tag{2.6}$$

$$(U \cdot \nabla)U = -\nabla P + \frac{1}{Re}\nabla^2 U \tag{2.7}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} + (U \cdot \nabla)C = \frac{1}{Pe_a}\nabla^2 C \tag{2.8}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{Pe_p}\nabla^2 C \tag{2.9}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{Pe_w}\nabla^2 C \tag{2.10}$$

avec L_0 diamètre d'un support, U_0 vitesse caractéristique,

$$T_0 = \frac{L_0}{U_0} \quad , \quad Re = \frac{\rho U_0 L_0}{\mu},$$

$$Pe_a = \frac{L_0^2}{T_0 D_a^*} \quad , \quad Pe_p = \frac{L_0^2}{T_0 D_p^*},$$

$$Pe_w = \frac{L_0^2}{T_0 D_w^*}.$$

De même que pour les simulations en une dimension, la concentration initiale dans le polymère est une constante C_0^*, et on a adimensionnalisé la concentration C^* avec $C = C^*/C_0^*$. De plus, on estime que le débit dans l'artère varie de $\dot{Q} = 0.5\, cm^3/s$ à $\dot{Q} = 1.0\, cm^3/s$. La vitesse caractéristique U_0 est alors calculée avec $U_0 = \dot{Q}/\pi R^2$, où $R = 1.5\, mm$ est le rayon de l'artère. Pour le sang, la masse volumique ρ est égale à $1056\, kg/m^3$, la viscosité dynamique μ à $3.5\, 10^{-3}\, Pa \cdot s$. L'échelle de nombres de Reynolds obtenue varie donc de $Re = 3.201$ à $Re = 6.402$. Ces données correspondent à celles suggérées par Comolet (1984) pour un adulte de 60 kg, avec un débit cardiaque de $75\, cm^3/s$ (tableau 2.1) :

Tableau 2.1 Paramètres de l'écoulement, comparaison avec Comolet (1984).

	D (cm)	U_0 (cm/s)	$\dot{Q}$ cm^3/s	ν (m^2/s)	Re_D	Re_{L_0}	W
Comolet (1984)	0.5	9.3	1.82	$4\ 10^{-6}$	116	3.48	50
Comolet (1984)	0.15	7.1	0.12	$4\ 10^{-6}$	26.6	2.66	4.5
Etude présente	0.3	14.14	1	$3.3144\ 10^{-6}$	128	6.402	21.72
Etude présente	0.3	7.07	0.5	$3.3144\ 10^{-6}$	64	3.201	21.72

avec D diamètre de l'artère, $Re_D = U_0 D/\nu$, $Re_{L_0} = U_0 L_0/\nu$, $W = \omega D^2/\nu$ le nombre de Womersley, où $\omega = 8\ s^{-1}$ (75 battements par minute).

Pour démarrer les calculs, les conditions initiales sont :

$$C(\vec{x}, 0) = \mathrm{C}_0 = 1 \qquad \text{dans le polymère}$$

$$C(\vec{x}, 0) = 0 \qquad \text{partout ailleurs}$$

2.2 Méthode de Delfour

Les équations ci-dessus fournissent la valeur de la concentration en un endroit et un temps donnés, ce qui nécessite un stockage considérable et un temps de calcul élevés : pour estimer la dose totale reçue, des simulations Monte-Carlo sont requises pour chaque étape de temps. Pour remédier à ce problème, une approche globale inspirée de Chalifour et Delfour (1992) a été retenue. On choisit alors de résoudre un système d'équations faisant intervenir l'intégrale pondérée de la concentration dans le temps. Les résultats obtenus peuvent ainsi être directement exploités pour estimer

la radioactivité de la molécule dans la paroi (voir section 4.2), la nouvelle variable s'écrit :

$$q(\vec{x}) = \int_0^\infty C(\vec{x}, t)e^{-\lambda t}dt \tag{2.11}$$

avec q l'activité totale, C la concentration, t le temps, λ le temps de demi-vie de l'isotope. On peut interpréter cette valeur q comme l'accumulation totale au cours du temps de la molécule en un point donné, pondérée par une fonction exponentielle. On remarquera que si $\lambda = 0$, q est une mesure de la masse totale d'une molécule en un point de l'espace. On retrouve alors le résultat de Chalifour et Delfour (1992).

Pour transformer le système d'équations et aboutir à un problème indépendant du temps, on considère l'équation de convection-diffusion instationnaire adimensionnalisée (2.8) que l'on multiplie par $e^{-\lambda t}$:

$$e^{-\lambda t}\frac{\partial C}{\partial t} + e^{-\lambda t}(U \cdot \nabla)C = \frac{e^{-\lambda t}}{Pe_a}\nabla^2 C \tag{2.12}$$

ce qui peut s'écrire :

$$\frac{\partial(Ce^{-\lambda t})}{\partial t} + \lambda(Ce^{-\lambda t}) + (U \cdot \nabla)(Ce^{-\lambda t}) = \frac{1}{Pe_a}\nabla^2(Ce^{-\lambda t}) \tag{2.13}$$

Une intégration dans le temps entre 0 et l'infini donne alors :

$$\int_0^\infty \frac{\partial(Ce^{-\lambda t})}{\partial t}dt + \int_0^\infty \lambda(Ce^{-\lambda t})dt + \int_0^\infty (U \cdot \nabla)(Ce^{-\lambda t})dt = \frac{1}{Pe_a}\int_0^\infty \nabla^2(Ce^{-\lambda t})dt \tag{2.14}$$

Finalement, on se trouve à résoudre un problème stationnaire dans l'artère :

$$\lambda q + (U \cdot \nabla) q = \frac{1}{Pe_a} \nabla^2 q \tag{2.15}$$

avec $C(\vec{x}, 0) = 0$ dans l'artère, et

$$\lim_{t \to \infty} C(\vec{x}, t) = 0$$

En effet, la concentration tend vers 0 quand t tend vers l'infini puisque la vidange est totale à ce moment, toutes les molécules ont été convectées ou diffusées.

Note : dans le cas où l'écoulement est décrit par les équations de Navier-Stokes instationnaires, c'est-à-dire pour un écoulement pulsatile, il est nécessaire de résoudre les équations avec la concentration C.

Les équations de diffusion dans le polymère et la paroi s'écrivent alors de la même façon que l'équation (2.15) avec $U = 0$:

$$-C_0 + \lambda q = \frac{1}{Pe_p} \nabla^2 q \tag{2.16}$$

$$\lambda q = \frac{1}{Pe_w} \nabla^2 q \tag{2.17}$$

La valeur de λ est donnée par $\lambda = \lambda^* T_0$, avec :

$$\lambda^* = \frac{ln2}{163 jours} = 4.921801 \ 10^{-8} \ s^{-1} \tag{2.18}$$

λ^* correspond à la demi-vie de l'isotope ^{45}Ca-DTPA utilisé par Bertrand *et al.* (1997). Comme T_0 dépend de la vitesse caractéristique U_0, on a alors $\lambda = 1.043705\ 10^{-10}$ pour $Re = 3.201$ et $\lambda = 5.218524\ 10^{-11}$ pour $Re = 6.402$.

2.2.1 Conditions aux limites

Pour les équations de Navier-Stokes et de convection, les conditions limites sont telles que u est nulle aux parois solides (interface endothélium-lumière et polymère-lumière), et $v = 0$ à la sortie de la lumière et sur l'axe de symétrie. À l'entrée, le profil de vitesse est parabolique. En effet, les hypothèses font que l'écoulement est de type Poiseuille. La composante u est donc de la forme :

$$u^*(r^*) = U_{max}(1 - \frac{r^{*2}}{R^2})$$

Or U_{max} est égale à $2 * U_0$. La vitesse imposée à l'entrée s'écrit alors :

$$u^*(r^*) = 2U_0(1 - \frac{r^{*2}}{R^2})$$

c'est-à-dire :

$$u(r)U_0 = 2U_0(1 - \frac{(rL_0)^2}{R^2})$$

Finalement on impose à l'entrée :

$$
\begin{aligned}
u(r) &= 2 * (1 - r * r/100) \\
v &= 0
\end{aligned}
$$

En ce qui concerne les conditions imposées sur q, la condition naturelle $\partial q/\partial n = 0$ est appliquée à la sortie de la lumière, sur l'axe de symétrie ainsi qu'aux extrêmités de la paroi artérielle notées 1 et 2 sur la figure 2.2, et à la frontière intérieure du polymère avec le stent. On a posé $q = 0$ à l'entrée de la lumière comme niveau de référence. Finalement, les deux conditions extrêmes $\partial q/\partial n = 0$ et $q = 0$ sont imposées tour à tour au niveau des *Vasa Vasorum*. Ces valeurs sont directement déduites des conditions que l'on aurait imposées pour C.

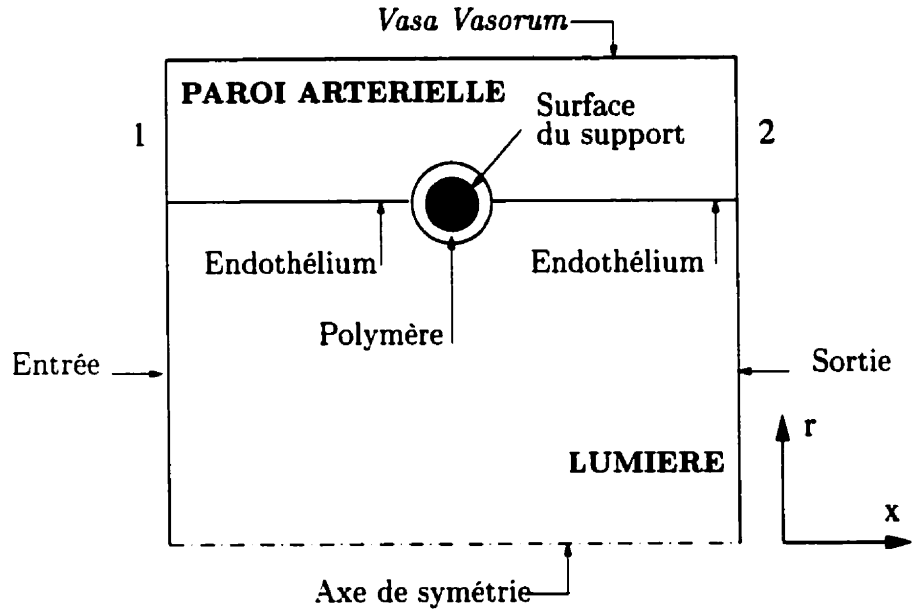


Figure 2.2 Conditions aux limites.

Tableau 2.2 Résumé des conditions aux limites imposées sur la vitesse et l'activité totale.

Variable	Valeur	Frontière
u	0	Parois solides
u	$2*(1-r*r/100)$	Entrée
v	0	Parois solides, entrée, sortie, axe de symétrie
q	0	Entrée
$\frac{\partial q}{\partial n}$	0	Axe de symétrie, sortie, 1, 2, surface du support
$\frac{\partial q}{\partial n}$ ou q	0	*Vasa Vasorum*

2.3 Méthode numérique

La résolution se fait par une méthode d'éléments finis. On cherche les variables U et q dans l'espace $H^1(\Omega)$, P dans l'espace $L^2(\Omega)$. L'approximation pour U est quadratique continue, P est approximée de façon linéaire continue (élément de Taylor-Hood, figure 2.3). L'erreur est de l'ordre de $O(h^2)$.

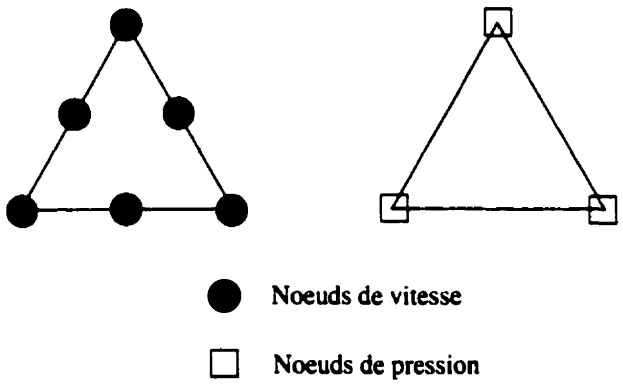


Figure 2.3 Elément de Taylor-Hood.

L'activité totale q est calculée par approximation quadratique continue, stabilisée par une méthode de type SUPG (Hughes et Brooks, 1979).

La formulation variationnelle discrète pour l'approximation précédente est du type Bubnov-Galerkin pour les équations de Navier-Stokes et le transport par diffusion dans la paroi artérielle et dans le polymère. Par contre, l'approximation est du type Petrov-Galerkin pour la convection-diffusion de la molécule dans la lumière de l'artère.

Pour les équations de Navier-Stokes, la formulation variationnelle est donc la suivante :

$$\int_\Omega [\rho(U \cdot \nabla)U] \cdot \tilde{U}\, d\Omega \;+\; \int_\Omega \sigma : \nabla\tilde{U}\, d\Omega \;=\; \int_\Omega \tilde{U}\sigma \cdot \vec{n}\, d\Gamma \tag{2.19}$$

pour tout $\tilde{U} \in H^1_{\Gamma_0}(\Omega)$, avec $U \in H^1(\Omega)$, et $\sigma = -\nabla P + \mu\nabla \cdot\cdot(\nabla U + \nabla U^t)$. Les formulations variationnelles des équations de diffusion pour la paroi et le polymère sont :

$$\int_\Omega (\lambda\tilde{q}\, q \;+\; \frac{1}{Pe_w}\nabla\tilde{q} \cdot\cdot \nabla q)\, d\Omega \;=\; \int_{\partial\Omega} \tilde{q}\frac{1}{Pe_w}\frac{\partial q}{\partial n}\, d\Gamma \tag{2.20}$$

$$-C_0 \int_\Omega \tilde{q}\, d\Omega \;+\; \int_\Omega (\lambda\tilde{q}\, q \;+\; \frac{1}{Pe_p}\nabla\tilde{q} \cdot \nabla q)\, d\Omega \;=\; \int_{\partial\Omega} \tilde{q}\frac{1}{Pe_p}\frac{\partial q}{\partial n}\, d\Gamma \tag{2.21}$$

et dans l'artère on a :

$$\int_\Omega \Big[\, \lambda\tilde{q}\, q \;+\; (U \cdot \nabla q)\tilde{q} \;+\; \frac{1}{Pe_a}\nabla\tilde{q} \cdot \nabla q \,\Big]\, d\Omega \;+ \\ +\int_\Omega \tau\nabla\tilde{q} \cdot \nabla q\, d\Omega \;=\; \int_{\partial\Omega} \tilde{q}\frac{1}{Pe_a}\frac{\partial q}{\partial n}\, d\Gamma \tag{2.22}$$

pour tout $\tilde{q} \in H^1_{\Gamma_0}(\Omega)$, avec $q \in H^1(\Omega)$, τ la fonction de pondération de la méthode SUPG.

Le maillage utilisé est non structuré, concentré autour du polymère et au niveau de l'interface paroi-artère (figure 2.4).

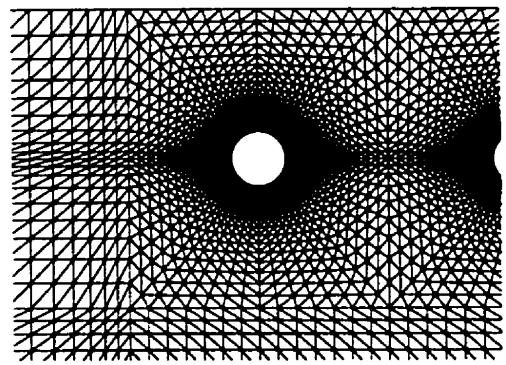


Figure 2.4 Maillage grossi autour du support amont.

Trois maillages différents ont été utilisés et l'indépendance de la solution au maillage est assurée pour les résultats présentés ici, qui correspondent au maillage le plus fin. La figure 2.5 montre un exemple typique de l'indépendance de la solution aux maillages testés :

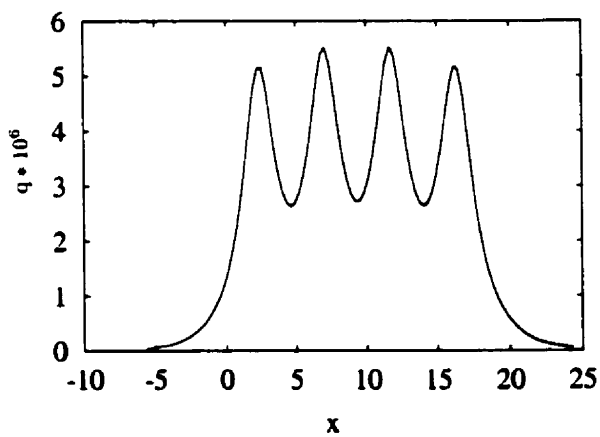
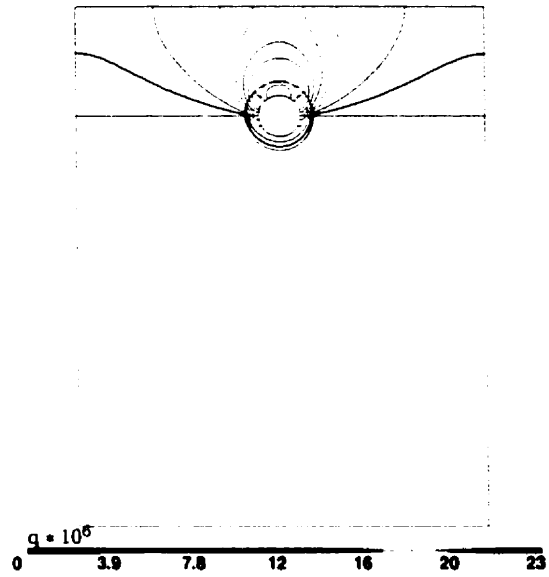


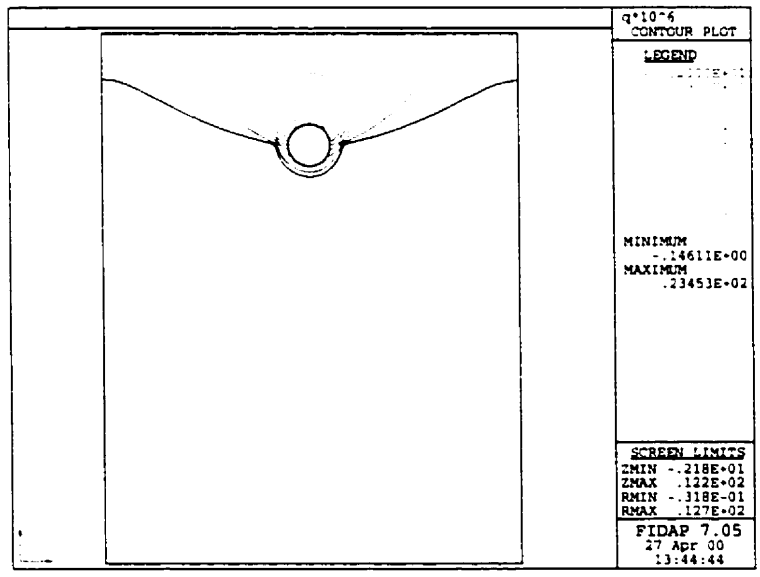
Figure 2.5 Section longitudinale dans la paroi artérielle, à 200 microns de l'endothélium, $Pe_p = Pe_w = 10^8$, flux nul imposé à 400 microns, pour différents maillages.

La discrétisation des équations 2.20 à 2.22 s'est avérée numériquement imprécise. Si on pose $C_0 = 1$, les simulations résultent, pour nos paramètres, en des valeurs de q de l'ordre de 10^6 et en un mauvais conditionnement du système d'équations. Les conditions limites sur q sont telles que l'espace des solutions est linéaire et que la valeur de C_0 choisie agit comme un facteur multiplicatif sur la solution. Pour résoudre le système d'équations, C_0 est alors posé égal à 10^{-6} et les valeurs de q obtenues par les simulations doivent donc être multipliées par 10^6 en post-traitement. Cette stratégie améliore considérablement la précision des résultats.

Des simulations similaires, c'est-à-dire considérant les mêmes équations, conditions, mais avec seulement $-C_0$ comme terme source, et non $-C_0 + \lambda q$, ont été effectuées avec le logiciel commercial FIDAP de Fluent (éléments finis). La figure 2.6 montre des iso-q obtenues à l'aide du code de calcul utilisé par le groupe de recherche du Professeur André Garon, EF, et de FIDAP, tracées pour les mêmes valeurs de q, avec une épaisseur de polymère de 50 microns et un nombre de Reynolds égal à 3.201.



(a) EF



(b) FIDAP

Figure 2.6 Comparaison des iso-q obtenus pour épaisseur de polymère de 50 microns, $Pe_w = Pe_p = 10^8$, Re=3.201.

Les iso-q obtenues avec les deux codes sont presque identiques. On peut comparer également les valeurs de q obtenues sur une section longitudinale dans la paroi, à 200 microns de l'interface lumière-paroi par exemple (figure 2.7).

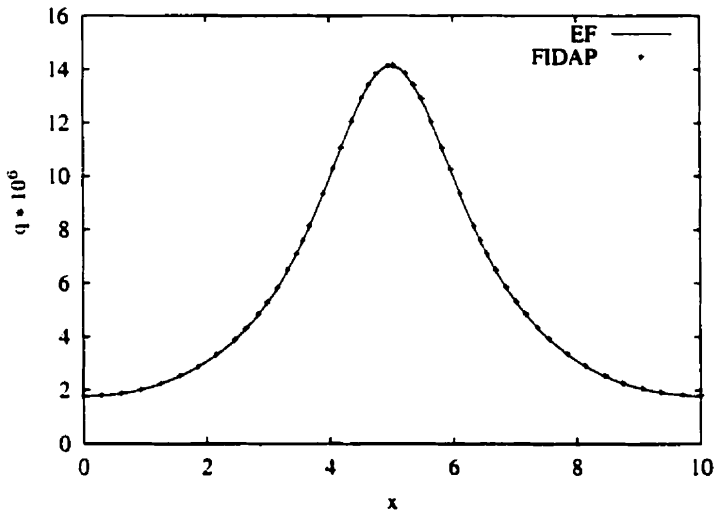


Figure 2.7 Section longitudinale à 200 microns, $Pe_w = Pe_p = 10^8$, Re=3.201.

La validation est satisfaisante.

2.4 Résultats généraux

Les figures suivantes (2.8 et 2.9) montrent respectivement les iso-vitesses pour la composante suivant x et les iso-pressions, pour un nombre de Reynolds de 3.201 et une épaisseur de polymère de 25 microns et quatre supports. La distribution de q est tracée ensuite pour $Pe_p = Pe_w = 10^8$ (figures 2.10 et 2.11).

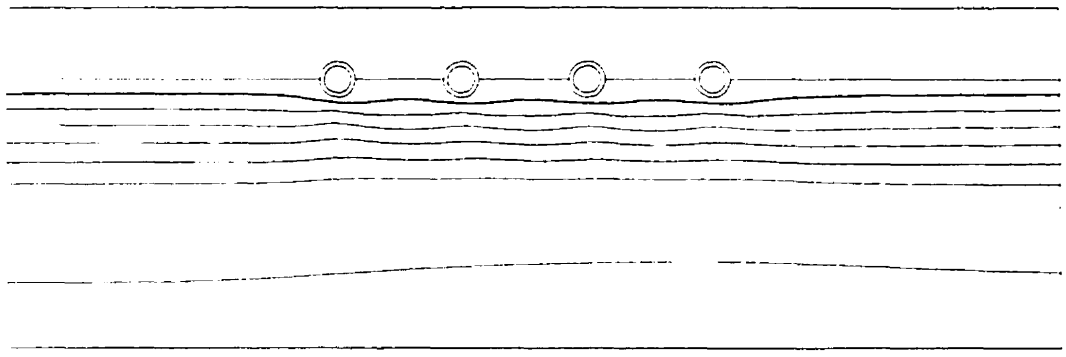


Figure 2.8 Iso-u, Re=3.201.

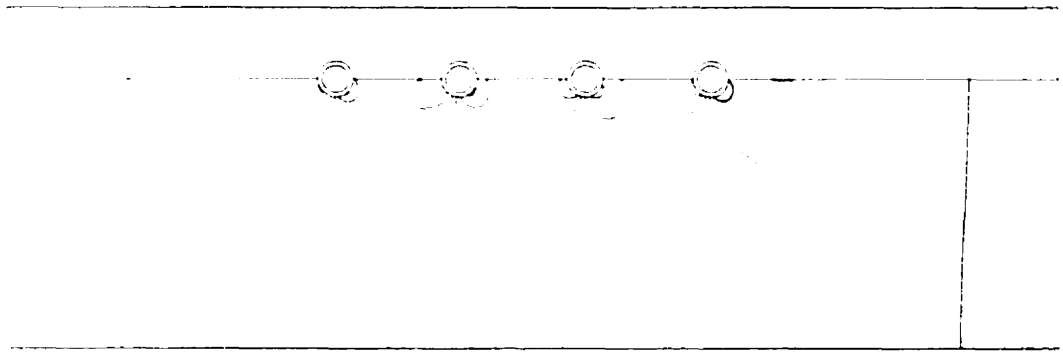


Figure 2.9 Iso-pressions, Re=3.201.

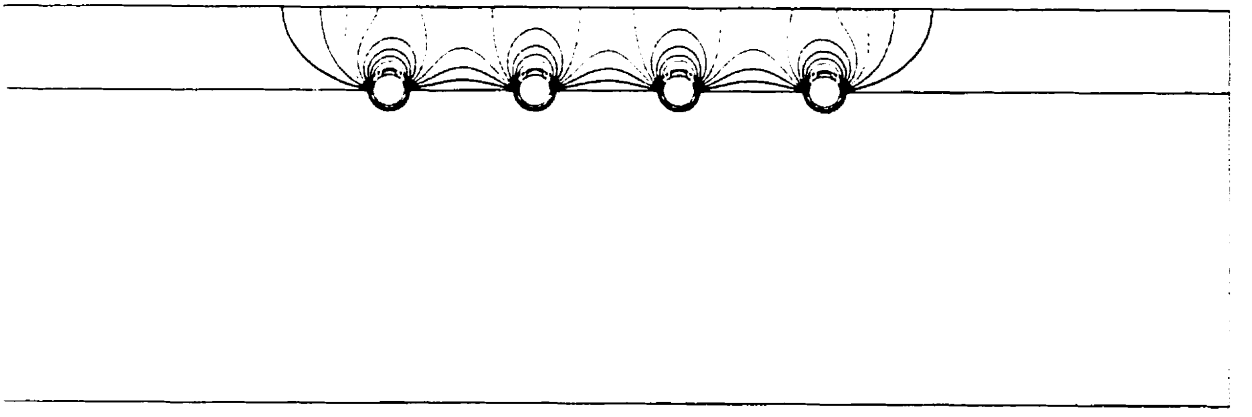


Figure 2.10 Iso-q, flux nul imposé à 400 microns.

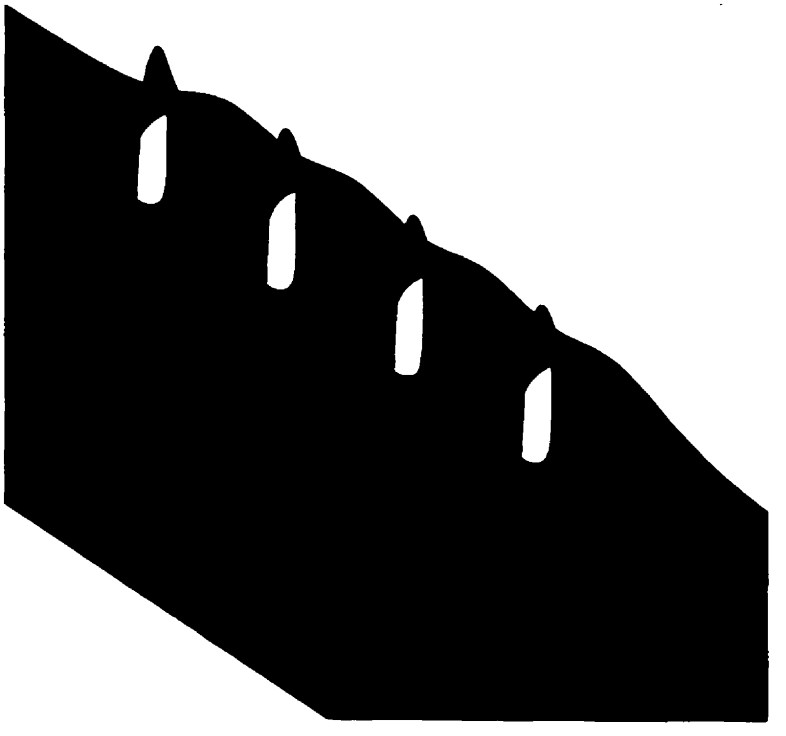


Figure 2.11 Répartition de q, flux nul imposé à 400 microns.

Pour l'ensemble des simulations qui vont suivre, l'épaisseur de la couche de polymère est fixée à 25 microns, le nombre de Reynolds est fixé à 3.201 et le domaine comprend quatre supports, à l'exception des sections où des données différentes ont été précisées.

CHAPITRE 3
DISCUSSION

3.1 Observations, influence des divers paramètres

Les simulations sont effectuées pour un grand nombre de paramètres. On verra que certains de ces paramètres ont une influence sur les résultats, et que d'autres non.

3.1.1 Variations du nombre de Péclet Pe_a dans l'artère

La figure 3.1 montre la distribution de q dans la paroi à une distance de 200 microns de l'interface lumière-paroi, pour un nombre de Reynolds de 3.201, $Pe_w = Pe_p = 10^8$, et différentes valeurs du nombre de Péclet dans l'artère :

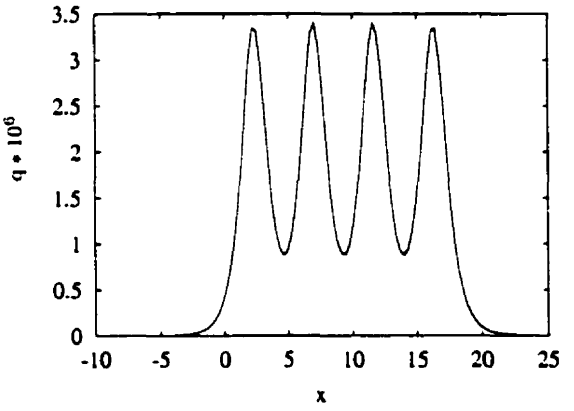


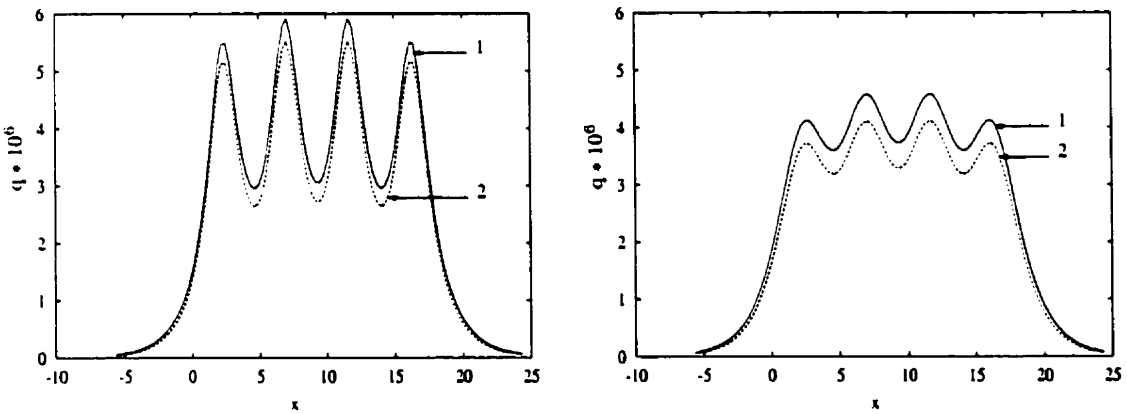
Figure 3.1 Section longitudinale à 200 microns dans la paroi, condition $q = 0$ à 400 microns, $Pe_a = 10^5$, 10^8 et 10^{13}.

Les valeurs de Pe_p et Pe_w étant fixées, on constate plus généralement qu'une variation du nombre de Péclet dans l'artère n'influence pas la distribution de q dans la

paroi. En effet, la quantité de molécule située du côté de l'écoulement est aspirée très rapidement. Pour simplifier la suite des simulations, le coefficient de diffusion dans le sang sera alors considéré comme égal à celui dans la paroi artérielle.

3.1.2 Nombre de Reynolds

Les nombres de Reynolds correspondants respectivement aux débits minimum et maximum dans l'artère varient de 3.201 à 6.402 (cf. section 3.1). La figure 3.2 montre les valeurs obtenues pour q lors d'une section longitudinale dans la paroi artérielle à 200 et 400 microns de l'interface lumière-paroi :



(a) à 200 microns (b) à 400 microns

Figure 3.2 Influence du nombre de Reynolds, $Pe_p = Pe_w = 10^8$, flux nul imposé à 400 microns,

1. Re=6.402
2. Re=3.201

Les différences observées au niveau de la distribution de q restent inférieures à 7%. Compte-tenu des faibles valeurs des nombres de Reynolds en jeu, et d'un effet d'aspi-

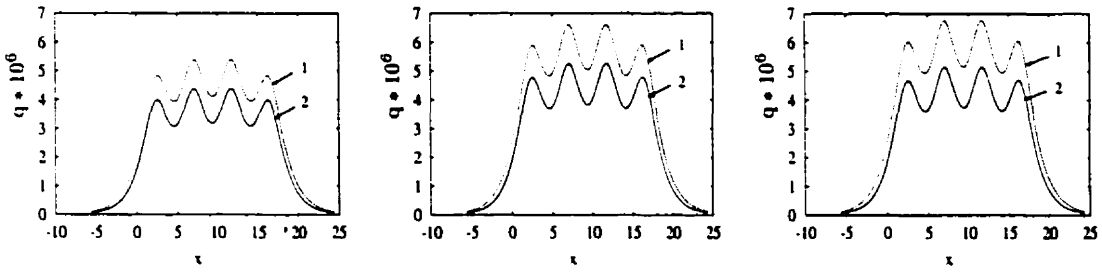
ration important de la molécule dû à la convection du côté de la lumière de l'artère, l'échelle des différences observées est raisonnable. Par la suite, on pourra s'attendre à des résultats relativement similaires pour les deux nombres de Reynolds, et donc concentrer les simulations sur $Re = 3.201$ par exemple.

3.1.3 Symétries

Des sections longitudinales dans la paroi mettent en évidence une certaine symétrie dans la distribution de la variable q : il n'est pas nécessaire d'effectuer des simulations avec beaucoup de supports. On peut se contenter dans un premier temps de limiter le domaine aux deux supports du bord et à deux supports au centre.

3.1.4 Influence de λ^*

Quelques simulations ont été faites en imposant λ^* égal à zéro, avec Pe_w estimé pour la molécule à environ 10^8. Pour des valeurs de Pe_p allant de 10^8 à 10^9, 10^{10}, les niveaux de q observés dans la paroi sont légèrement plus grands lorsque $\lambda^* = 0$, et conservent l'allure déjà observée (figure 3.3).



(a) $Pe_w = Pe_p = 10^8$ (b) $Pe_w = 10^8$, $Pe_p = 10^9$ (c) $Pe_w = 10^8$, $Pe_p = 10^{10}$

Figure 3.3 Sections longitudinales dans la paroi à 300 microns, Re=3.201, condition de flux nul imposée à 400 μm pour différents λ,

1. $\lambda^* = 0\, s^{-1}$
2. $\lambda^* = 4.921801\ 10^{-8}\, s^{-1}$

Si on compare maintenant des situations avec un Pe_w plus élevé, on constate que pour $Pe_w = Pe_p = 10^{10}$, les niveaux de q observés dans la paroi sont beaucoup plus grands lorsque $\lambda^* = 0$ (figure 3.4).

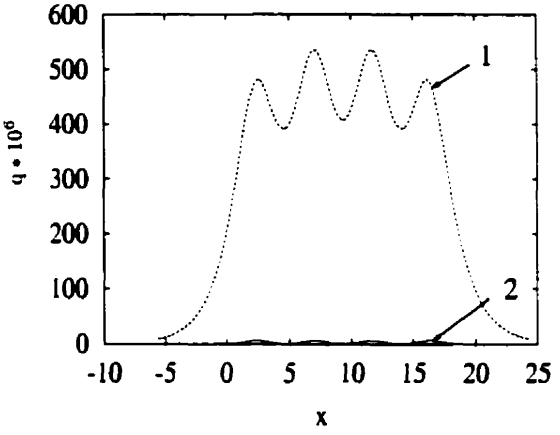


Figure 3.4 Sections longitudinales dans la paroi à 300 microns, Re=3.201, condition de flux nul imposée à 400 μm, $Pe_w = Pe_p = 10^{10}$, pour différents λ,

1. $\lambda^* = 0\, s^{-1}$
2. $\lambda^* = 4.921801\ 10^{-8}\, s^{-1}$

Ce dernier point, d'après les abaques obtenues à l'issue des simulations unidimensionnelles, correspond à une vidange en un temps très supérieur à 7 jours. L'effet de λ est très net. En comparaison avec la figure 3.3, q est multiplié par un facteur 100 dans le cas $\lambda = 0$, alors qu'il reste de l'ordre de 10^6, 10^7 pour le λ considéré ici.

3.1.5 Résultats pour différents nombres de Péclet (Pe_p, Pe_w) et deux conditions aux limites aux *Vasa Vasorum*

Les simulations qui suivent sont faites avec quatre supports. Pour simuler au mieux les conditions réelles au niveau des *Vasa Vasorum*, deux types de conditions aux limites ont été appliquées à 400 microns dans la paroi : $q = 0$ ou $\partial q/\partial n = 0$.

On souhaite étudier l'influence des différents coefficients de diffusion sur la distribution de q dans la paroi. Les abaques obtenues des simulations unidimensionnelles peuvent

donc être exprimées en fonction des nombres de Péclet dans le polymère et dans la paroi (figure 3.5).

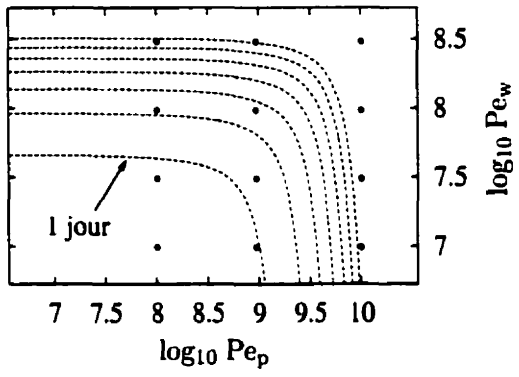
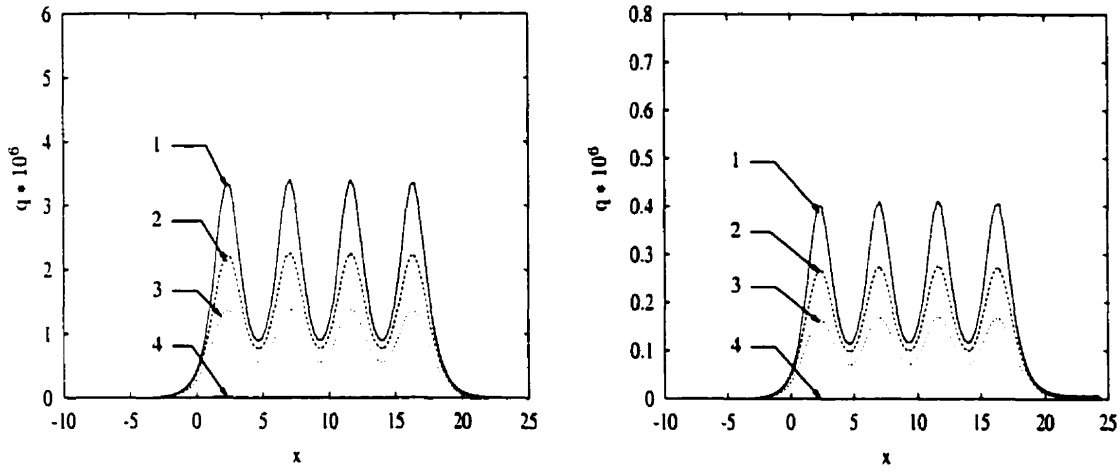


Figure 3.5 Abaque pour une épaisseur de polymère de 25 microns.

Pour chaque simulation bidimensionnelle, les nombres de Péclet dans le polymère Pe_p et dans la paroi Pe_w sont choisis d'après cette abaque : Pe_p est posé égal à 10^8, 10^9, 10^{10}, et Pe_w égal à 10^7, $10^{7.5}$, 10^8, $10^{8.5}$.

3.1.5.1 Condition $q = 0$ imposée à 400 microns

On se place ici dans le cas extrême où les *Vasa Vasorum* ont une action de pompage maximal sur la molécule. La figure 3.6 montre ainsi les variations de q dans la paroi à 200, 250, 300 et 400 microns, avec quatre supports.



(a) $Pe_p = Pe_w = 10^8$ (b) $Pe_p = 10^{10}$, $Pe_w = 10^7$

Figure 3.6 Sections longitudinales dans la paroi, Re=3.201, condition $q = 0$ imposée à 400 μm,

1. r=R+200 microns
2. r=R+250 microns
3. r=R+300 microns
4. r=R+400 microns

On peut observer un maximum pour q correspondant à chaque support et un minimum entre les supports. Lorsqu'on se rapproche des *Vasa Vasorum*, le niveau de q dans la paroi diminue. Le tableau 3.1 regroupe les minimums et maximums de q estimés à une distance de 300 microns dans la paroi, pour différents nombres de Péclet.

Tableau 3.1 Minimums-maximums de q à une distance de 300 microns dans la paroi artérielle, condition $q = 0$ imposée à 400 microns.

Pe_p \ Pe_w	10^7	$10^{7.5}$	10^8	$10^{8.5}$
10^8	0.075-0.175 10^6	0.21-0.52 10^6	0.55-1.4 10^6	1.1-2.8 10^6
10^9	0.075-0.175 10^6	0.22-0.54 10^6	0.6-1.6 10^6	1.6-4.2 10^6
10^{10}	0.075-0.17 10^6	0.21-0.52 10^6	0.65-1.6 10^6	1.7-4.2 10^6

On distingue deux comportements :

- à Pe_p fixé, la quantité q reçue à 300 microns par exemple est d'autant plus forte quand Pe_w augmente,
- à Pe_w, q est peu sensible aux variations de Pe_p.

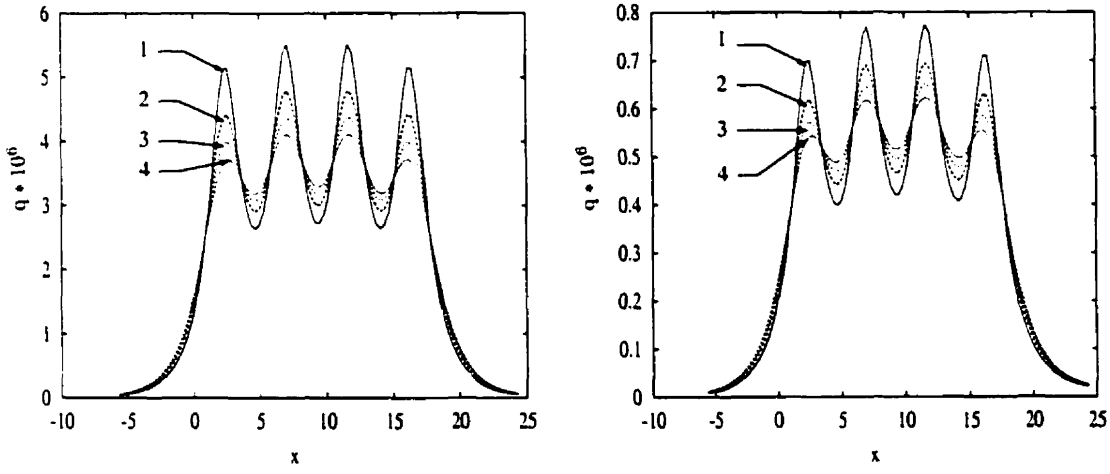
En fixant le nombre de Péclet dans la paroi artérielle, on constate donc que la valeur du nombre de Péclet dans le polymère a peu d'influence sur la distribution de q dans la paroi.

Une étude attentive de la figure 3.6 révèle une petite asymétrie entre amont et aval, ainsi qu'une petite différence en aval entre les deux figures 3.6(a) et 3.6(b) : le niveau est légèrement plus élevé en aval dans la figure 3.6(b).

3.1.5.2 Condition $\frac{\partial q}{\partial n} = 0$ imposée à 400 microns

Cette fois-ci, la condition imposée sur q au niveau des *Vasa Vasorum* est une condition de flux nul (figure 3.7). Cette condition découle de deux situations possibles : soit les *Vasa Vasorum* n'ont pas une action de pompage suffisante, et il se crée une accu-

mulation de la molécule au niveau de l'interface *Vasa Vasorum*-paroi, soit le support du stent est positionné juste contre une plaque d'athérosclérose, et alors la distance entre le support et les *Vasa Vasorum* pourrait être supérieure à un millimètre, il n'y aurait donc plus d'effet de pompage.



(a) $Pe_p = Pe_w = 10^8$ (b) $Pe_p = 10^{10}$, $Pe_w = 10^7$

Figure 3.7 Sections longitudinales dans la paroi, Re=3.201, flux nul imposé à 400 μm,

1. r=R+200 microns
2. r=R+250 microns
3. r=R+300 microns
4. r=R+400 microns

A paramètres égaux, les niveaux de q sont alors plus élevés que ceux obtenus avec l'imposition de la condition $q = 0$. En effet, l'effet de pompage des Vasa Vasorum diminue l'accumulation de molécule dans la paroi. Des coupes dans la paroi artérielle montrent un comportement légèrement différent de celui obtenu avec la condition précédente : plus on se rapproche des *Vasa Vasorum*, plus les maximums diminuent,

mais par contre le niveau des "creux" entre deux supports augmente (figure 3.7), ce qui n'était pas le cas pour la condition précédente.

Les maximums des deux supports extérieurs sont moins élevés que ceux des supports centraux, et on retrouve la même asymétrie en amont et en aval au niveau de q que pour la condition $q = 0$. Cette asymétrie est particulièrement évidente sur la figure 3.7(b). De même que pour la condition précédente, on peut regrouper dans un tableau les minimums et maximums de q à une distance de 300 microns dans la paroi, suivant différents nombres de Péclet (tableau 3.2) :

Tableau 3.2 Minimums-maximums de q à une distance de 300 microns dans la paroi artérielle, condition $\frac{\partial q}{\partial n} = 0$ à 400 microns dans la paroi.

Pe_p \ Pe_w	10^7	$10^{7.5}$	10^8	$10^{8.5}$
10^8	0.46-0.66 10^6	1.3-1.8 10^6	3.1-4.4 10^6	4.6-7.1 10^6
10^9	0.49-0.68 10^6	1.4-1.95 10^6	3.7-5.25 10^6	7-10.9 10^6
10^{10}	0.47-0.65 10^6	1.35-1.9 10^6	3.6-5.15 10^6	7.2-11.2 10^6

L'influence des nombres de Péclet est plus évidente que pour la condition $q = 0$. Les niveaux de q augmentent quand Pe_p et Pe_w augmentent. De même que pour la condition précédente, à Pe_w fixé et en faisant varier Pe_p, les extrêmums de q restent du même ordre de grandeur, plus particulièrement pour $Pe_p = 10^9,\ 10^{10}$. En amont et en aval des supports, q atteint une valeur quasi-nulle plus loin des supports que dans les cas où était imposée la condition $q = 0$.

Avec $Pe_p = Pe_w = 10^8$, les résultats semblent être les meilleurs par rapport aux

objectifs que l'on s'était fixés : obtenir un niveau de concentration dans la paroi le plus uniforme et le plus élevé possible.

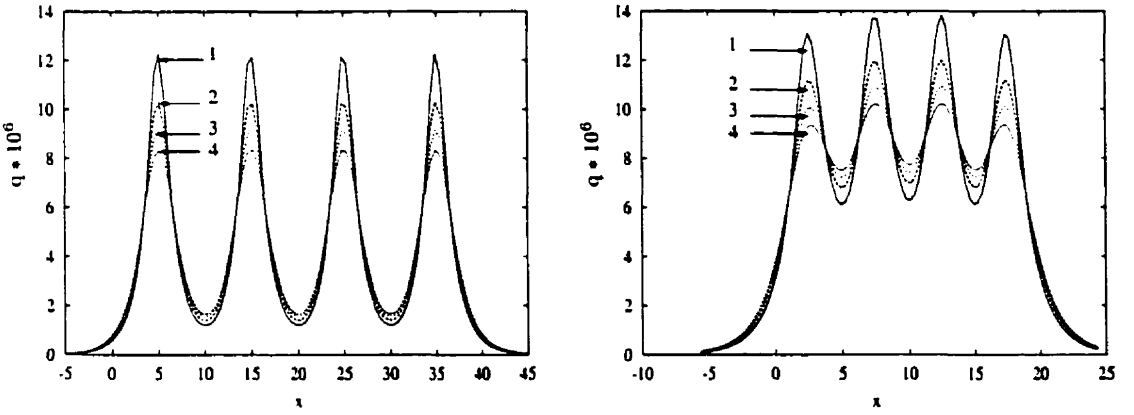
Finalement, la distribution réelle de la molécule se situerait entre les deux cas étudiés, la plaque athérosclérotique étant excentrée la plupart du temps.

3.1.5.3 Lien avec les simulations unidimensionnelles

Les deux couples de Péclet retenus, $Pe_p = Pe_w = 10^8$ et $Pe_p = 10^{10}$, $Pe_w = 10^7$, se situent respectivement sur les parties "horizontale" et "verticale" de l'abaque de la figure 3.5. Lors des simulations unidimensionnelles, on avait pu remarquer que l'accumulation de la molécule dans la paroi, calculée comme l'intégrale de la concentration entre 0 et 7 jours, était bien supérieure pour un point situé sur la partie "horizontale" (point 4) de l'abaque que sur la partie "verticale" (points 0 et 1). Cette observation est encore valable pour les simulations bidimensionnelles.

3.2 Autre géométrie

Une autre géométrie a été utilisée, avec une épaisseur de polymère de 50 microns et une distance centre à centre des supports $d_s = 1.5\ mm$ au lieu de $0.7\ mm$ (figure 3.8(a)). Afin d'étudier l'influence de la distance entre les supports d_s sur la distribution de q, un deuxième cas a été simulé, cette fois avec $d_s = 0.75\ mm$ (figure 3.8(b)).



(a) $d_s = 1.5\ mm$ (b) $d_s = 0.75\ mm$

Figure 3.8 Sections longitudinales dans la paroi, Re=3.201, flux nul imposé à 400 μm, $Pe_p = Pe_w = 10^8$,

1. r=R+200 microns
2. r=R+250 microns
3. r=R+300 microns
4. r=R+400 microns

Les deux distributions sont très différentes. Les maximums de q correspondants à chaque support restent du même ordre. Cependant, tous les maximums sont sensiblement à la même valeur pour $d_s = 1.5\ mm$, alors que pour $d_s = 0.75\ mm$ on peut observer une légère augmentation pour les deux supports centraux. Par contre sur la figure 3.8(a), les minimums entre deux supports sont presque identiques pour chaque position dans la paroi, mais bien plus faibles que pour la figure 3.8(b).

L'accroissement de la distance inter-supports pourrait donc créer une chute importante de la variable q entre les supports, résultat qui est à l'opposé de la distribution homogène recherchée ici.

En comparaison avec une épaisseur de polymère de 25 microns (figures 3.7(a) et 3.8(b)), l'accumulation de molécule est presque doublée, mais l'allure de la distribution dans la paroi est semblable.

3.3 Calcul de la dose totale et de l'activité initiale C_0^*

3.3.1 Lien entre la variable q et la dose totale reçue par la paroi

Connaissant la distribution de q dans la paroi, Corns *et al.* (1999) peuvent déterminer la dose par unité de temps dans la paroi à un temps t^* :

$$\dot{D}^*(r^*, t^*) = \int_\Omega K(|r^* - r'^*|)\ \rho^*(r'^*, t^*)\ d^3r'^*$$

avec K le noyau, et

$$\rho^*(r'^*, t^*) = C(r'^*, t^*)\ e^{-\lambda^* t^*}$$

En intégrant par rapport au temps :

$$D^*(r^*, \infty) - D^*(r^*, 0) = \int_\Omega K(|r^* - r'^*|)\ \left(\int_0^\infty \rho^*(r'^*, t^*)\ dt^*\right)\ d^3r'^* \tag{3.1}$$

Il n'y a pas de radioactivité initiale, donc $D^*(r^*, 0) = 0$. La dose totale reçue dans la paroi s'écrit alors :

$$D^*(r^*, \infty) = D^*(r^*) = \int_\Omega K(|r^* - r'^*|)\ q^*(r'^*)\ d^3r'^* \tag{3.2}$$

car

$$q^*(r'^*) = \int_0^\infty \rho^*(r'^*, t^*)\ dt^*$$

La distribution de q dans l'artère peut ainsi mener à un calcul direct de la dose totale d'isotope absorbée au niveau de la paroi artérielle. Avec la condition limite $q = 0$, on remarque que le calcul de la dose serait exact pour la zone allant de l'endothélium aux *Vasa Vasorum* (à 400 microns dans la paroi). En effet dans ce cas, il n'y a pas de molécule accumulée à une distance supérieure à 400 microns (car on a imposé $q = 0$), et on suppose que le temps de vidange est très court comparativement au temps d'accumulation de la molécule à l'intérieur des 400 microns. Par contre, avec la condition limite $\frac{\partial q}{\partial n} = 0$, la dose reçue à 400 microns risque d'être sous-estimée puisque la distribution de q dans la zone des *Vasa Vasorum* (au-delà de 400 microns) n'est pas connue et que cette dernière intervient dans le calcul final de dosimétrie au voisinage de l'interface où est appliquée la condition limite. La solution serait d'intégrer l'ensemble de la paroi artérielle dans les calculs, couplé à une modélisation adéquate de l'effet des *Vasa Vasorum* sur la répartition de la molécule dans la paroi. Le développement et la description d'un tel modèle dépassent cependant le cadre de ce mémoire.

3.3.2 Calcul de l'activité initiale

Jusqu'à maintenant, l'objectif était d'obtenir une répartition la plus homogène possible à une distance de 400 microns dans la paroi. Selon les cas, il peut être également utile de concentrer l'action sur un point ou une région. On se propose alors de déterminer l'activité initiale C_0^* du polymère qui permettrait d'atteindre une valeur cible de q en un point ou une région.

Dans l'exemple qui suit, la région visée est une position en amont du stent. En effet, suite à l'angioplastie, il apparaît des blessures dans la paroi artérielle en positions proximale et distale (Bertrand, 1999), par lesquelles les cellules musculaires lisses peuvent migrer et provoquer la resténose. On suppose ici que de telles blessures se situent à une distance maximale de 150 microns du centre du premier ou du dernier support.

Le tableau 3.3 donne les valeurs de q en quatre points de la paroi artérielle, tous choisis à 150 microns en amont du centre du premier support du stent, et ce pour différents nombres de Péclet. Ces points nommés A, B, C et D sont situés dans la paroi artérielle à une distance de l'axe de l'artère égale au rayon artériel R plus 100, 150, 200 et 250 microns respectivement (figure 3.9) :

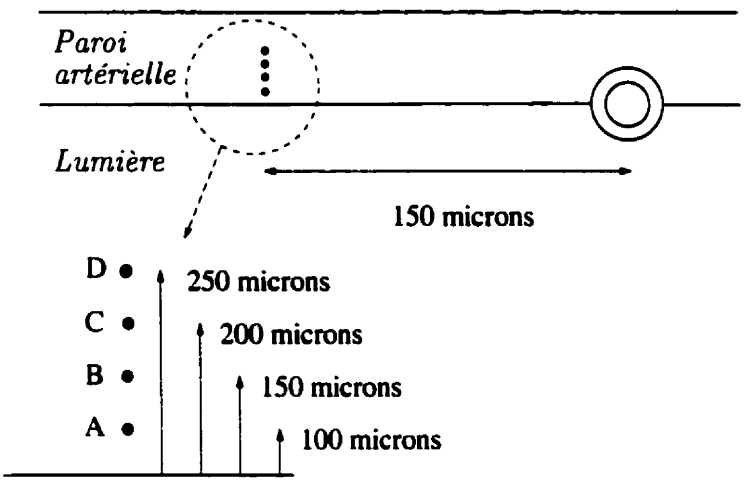


Figure 3.9 Positions des points A, B, C et D.

Tableau 3.3 Valeurs de q en quatre points situés à 150 microns en amont du centre du premier support du stent, condition $q = 0$, $Pe_w = 10^8$.

Nom du point	r^* en μm	$Pe_p = 10^8$ q	$Pe_p = 10^9$ q	$Pe_p = 10^{10}$ q
A	$R + 100$	$2.530\ 10^6$	$2.974\ 10^6$	$2.903\ 10^6$
B	$R + 150$	$2.387\ 10^6$	$2.794\ 10^6$	$2.725\ 10^6$
C	$R + 200$	$1.951\ 10^6$	$2.278\ 10^6$	$2.221\ 10^6$
D	$R + 250$	$1.442\ 10^6$	$1.683\ 10^6$	$1.640\ 10^6$

Sachant que $q = \dfrac{q^*}{C_0^* T_0}$ et connaissant T_0, q et q^*, on peut déterminer C_0^* l'activité initiale désirée par :

$$C_0^* = \frac{q^*}{qT_0} \tag{3.3}$$

L'activité initiale C_0^* sera mesurée en Curie. Le Curie, Ci, se définit comme étant égal à $3.7\ 10^{10}\ Bq$, où Bq est le Becquerel, avec $1\ Bq = 1$ désintégration par seconde. L'accumulation q^* peut être vue alors comme le nombre total de désintégrations.

La valeur de q^* provient d'une prescription thérapeutique pour obtenir un effet donné : ralentir la prolifération des cellules musculaires lisses. Ainsi, dans un premier temps, on calcule une valeur q^* en posant (par exemple) $C_0^* = 10^{-6}\ Ci$ pour le point A, ce qui donne $q^* = 10^{-6} * 2.53\ 10^6 * 2.120575 = 5.365\ Ci \cdot s$. En prenant cette valeur de q^* comme objectif à atteindre pour les quatre points A, B, C et D, les concentrations C_0^* requises sont données dans le tableau 3.4 :

Tableau 3.4 Activité initiale C_0^* requise pour obtenir une prescription $q^* = 5.365\ Ci \cdot s$ en quatre points situés à 150 microns en amont du centre du premier support du stent, condition $q = 0$, $Pe_w = 10^8$.

Nom du point	r^* en μm	$Pe_p = 10^8$ C_0^* (μCi)	$Pe_p = 10^9$ C_0^* (μCi)	$Pe_p = 10^{10}$ C_0^* (μCi)
A	$R + 100$	1.0	0.851	0.871
B	$R + 150$	1.060	0.905	0.928
C	$R + 200$	1.297	1.111	1.139
D	$R + 250$	1.754	1.503	1.543

Comme l'indique l'équation 3.3, les variations de C_0^* suivent celles de q^*. Plus on s'éloigne du support, plus l'activité initiale nécessaire pour assurer une valeur de q^* fixée est élevée, ce qui était prévisible. Par exemple, pour les simulations effectuées avec la condition $q = 0$, en se plaçant à une distance de 150 microns (point A), puis 1500 microns (point A') en amont du premier support à une profondeur de 100 microns dans la paroi (figure 3.10), on remarque que l'accumulation q chute d'un facteur de 10^6. On s'attendra donc à utiliser une activité initiale C_0^* de l'ordre du Curie plutôt que du microcurie pour obtenir un niveau de q similaire aux point A' et A.

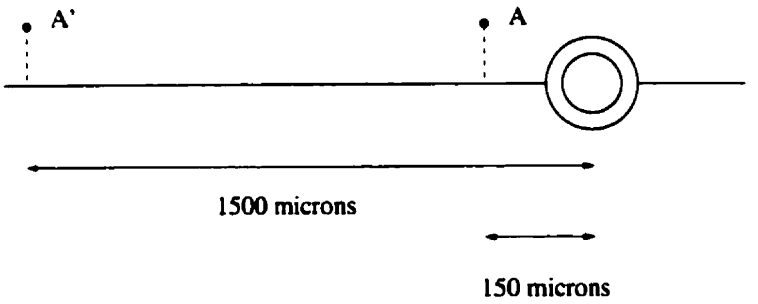


Figure 3.10 Position des points A, A'

En posant $Pe_w = 10^8$, les activités initiales C_0^* requises pour obtenir une accumulation q^* identique pour les quatre points A, B, C et D, sont moins importantes à $Pe_p = 10^9$ qu'à $Pe_p = 10^8$ ou $Pe_p = 10^{10}$. Ceci peut s'expliquer à travers l'équation (2.16). En effet, le temps de demi-vie λ est de l'ordre de 10^{-10}, tandis que pour le membre de droite, $1/Pe_p$ est de l'ordre de 10^{-8}, 10^{-9}, 10^{-10}. La diminution observée pour $Pe_p = 10^9$ pourrait être une conséquence directe d'un équilibre ou un déséquilibre entre membre de droite et membre de gauche de l'équation. Finalement, c'est à $Pe_p = 10^8$ que la concentration initiale d'isotope nécessaire pour l'action thérapeutique est maximale.

3.3.3 Lien entre dose totale et activité radioactive initiale

De même qu'il est possible de relier l'activité initiale C_0^* du stent à la variable q, une valeur-cible de la dose totale peut mener à un calcul de C_0^*.

En introduisant les valeurs de références utilisées pour l'adimensionnalisation, l'équa-

tion (3.2) s'écrit :

$$D^*(r) = C_0^* \, T_0 \, L_0^3 \int_\Omega K(L_0|r - r'|) \, q(r') \, d^3r'$$

Or $T_0 = L_0/U_0$. Alors :

$$\begin{aligned} D^*(r) &= C_0^* \, \frac{L_0^4}{U_0} \int_\Omega K(L_0|r - r'|) \, q(r') \, d^3r' \\ &= C_0^* \, \frac{L_0^4}{U_0} \, \hat{D}(r) \end{aligned}$$

On en déduit l'activité initiale calculée à partir de la dose totale en un point :

$$C_0^* = \frac{U_0}{L_0^4} \frac{D^*(r)}{\hat{D}(r)}$$

Si maintenant la cible n'est plus un point, mais une région de volume V (figure 3.11), une démarche similaire peut être utilisée, avec par exemple :

$$\bar{D}^*(r) = C_0^* \, \frac{L_0^4}{U_0} \, \frac{\int_V \hat{D}(r) \, d^3r}{V}$$

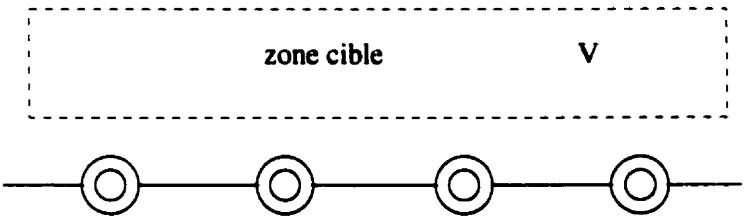


Figure 3.11 Possibilité de région ciblée

3.4 Application au ^{45}Ca-DTPA

L'isotope étant chilaté à la molécule de DTPA, les comportements en diffusion du Ca-DTPA et du Gd-DTPA sont certainement relativement proches.

Pour le Gd-DTPA, Gordon *et al* (1999) estiment le coefficient de diffusion dans la paroi artérielle saine, en l'absence d'endothélium, à 2.6 10^{-10} m^2/s (Pe_w = 40788, $log_{10}Pe_w$ = 4.61). Sur les abaques unidimensionnelles, cette valeur se situe sur la partie "verticale" des courbes de vidange. On peut donc s'attendre à un comportement du type "point 0" pour le ^{45}Ca-DTPA (figures 1.9 et 1.10(a)) : la vidange est lente et la molécule est concentrée dans le polymère. Dans la paroi, la diffusion est assez homogène, mais le niveau de concentration reste bas.

La figure 3.12 correspond à une simulation bidimensionnelle avec Pe_w = 40788 et $Pe_p = 10^{10}$. Cette dernière valeur a été extrapolée sur la courbe de vidange en 7 jours de l'abaque 3.5.

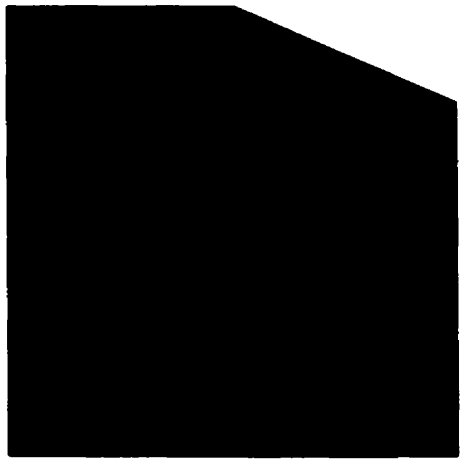


Figure 3.12 Répartition de q au premier support, $Pe_w = 40788$, $Pe_p = 10^{10}$, $Re = 3.201$, condition de flux nul à 400 microns

On retrouve bien les tendances annoncées par le modèle à une dimension. La figure 3.13 montre les valeurs de q dans la paroi le long d'une section transversale au niveau du centre du premier support pour le cas ci-dessus (figure 3.12).

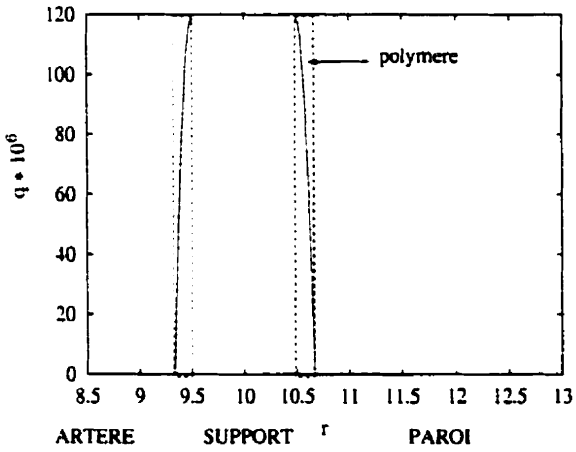


Figure 3.13 Section transversale dans la paroi, $Pe_w = 40788$, $Pe_p = 10^{10}$, $Re = 3.201$

Contrairement à la figure 2.11, l'effet d'aspiration par l'écoulement sanguin sur la

molécule agit uniformément sur tout le polymère, la diffusion dans la paroi est en comparaison inexistante. Le rapprochement avec un système dont la molécule est fixée au polymère, c'est-à-dire où il n'y a pas diffusion, peut se faire à partir de l'équation (2.16), en supprimant le terme diffusif :

$$q = \frac{C_0}{\lambda} = 9.58\ 10^9$$

Cette valeur limite peut également être retrouvée à partir de la définition de q, avec une concentration constante C_0 :

$$\begin{aligned} q &= \int_0^\infty C_0\ e^{-\lambda t} dt \\ &= \frac{C_0}{\lambda} \left[-e^{-\lambda t} \right]_0^\infty = \frac{C_0}{\lambda} \end{aligned}$$

Concrètement, q augmente avec le temps de vidange, et tend vers cette valeur limite quand le temps de vidange tend vers l'infini.

La lecture de la figure 3.13 donne une accumulation maximale q d'environ $0.12\ 10^9$ dans le polymère, soit 80 fois moins que la valeur limite (sans diffusion). Puisque la dose totale est directement proportionnelle à q, cette différence se retrouve également au niveau de la dosimétrie. Un système dont la molécule ne diffuserait pas serait alors plus avantageux, puisqu'on pourrait espérer obtenir une dose supérieure à partir d'une même concentration initiale que pour un système avec diffusion. Si le nombre de Péclet du ^{45}Ca-DTPA dans le polymère s'avère être réellement de l'ordre de 10^{10}, la stratégie de distribution de l'isotope serait à revoir de telle façon qu'il n'y ait pas diffusion de la

molécule dans la paroi artérielle. On obtiendrait ainsi la meilleure dosimétrie possible avec les paramètres qui ont été retenus.

Enfin, les problèmes de non homogénéité de la dose dans la paroi persistent. De plus, bien que plus avantageux ici, un système sans diffusion requiert une activité initiale élevée pour atteindre un nombre ciblé de désintégrations à 400 microns, ce qui augmente la toxicité du système.

3.5 Synthèse

L'accumulation de molécule dans la paroi, quand elle est conséquente, n'est pas homogène : il apparaît un maximum au voisinage de chaque support. Les minimums entre chaque support sont plus ou moins marqués suivant les conditions de simulation. Plus on s'enfonce dans la paroi, plus les différences maximum-minimum sont atténuées.

On a vu que le nombre de Péclet dans l'artère n'influe pas sur la distribution de q dans la paroi. De plus, la valeur du nombre de Reynolds n'a pas une influence importante sur l'accumulation de la molécule dans la paroi. Par contre, l'écoulement sanguin crée un mouvement d'aspiration sur la molécule qui est en concurrence directe avec les phénomènes de diffusion dans la paroi. Pour le Gd-DTPA, avec les paramètres considérés, cette aspiration se fait uniformément dans le polymère au détriment de la diffusion. Ainsi, un système ayant l'isotope fixé au polymère, c'est-à-dire ne diffusant pas, est plus avantageux pour les paramètres retenus. D'autre part, la valeur du temps de demi-vie de la molécule joue un rôle important, puisque les valeurs de q dans la

paroi peuvent être très différentes suivant les nombres de Péclet considérés.

L'effet de pompage des *Vasa Vasorum* sur la molécule a été simulé par deux conditions extrêmes. La condition la plus favorable à une répartition homogène de la variable q dans la paroi est celle où l'action des *Vasa Vasorum* est moindre (condition de flux nul).

Au niveau du design du stent, une distance inter-supports trop grande peut nuire à l'homogénéité de la répartition de la molécule dans la paroi. Une augmentation de l'épaisseur de polymère donne une accumulation plus importante de q.

Finalement, l'activité initiale que devrait avoir le stent peut être estimée à partir de données telles que le lieu ciblé par la thérapie et la dose totale nécessaire à cet endroit.

3.6 Limitations et recommandations

3.6.1 Limitations

Les hypothèses qui ont été retenues ont eu pour but de simplifier l'étude, tant au niveau de la complexité que du coût de stockage. Plusieurs points méritent d'être commentés :

- Le transport dû au gradient de pression transmural a été négligé par rapport au transport par diffusion. L'hypothèse est basée sur le fait que le ^{45}Ca-DTPA n'est pas une macromolécule. Cependant, seule une vérification expérimentale peut assurer que le transport par gradient de pression transmural est négligeable, surtout si l'endothélium est blessé au moment de l'angioplastie avec un ballon, ou à la suite de la pose d'un stent.

- L'écoulement réel est pulsatile. Cependant, la durée de la simulation est bien supérieure à la période de l'écoulement pulsatile, et donc à cette échelle l'hypothèse d'un écoulement stationnaire est valable. La prise en compte de la périodicité de l'écoulement rendrait l'approche faite avec la variable q impossible.
- La modélisation de la paroi a été concentrée sur la media, car cette couche est la cible principale d'une action thérapeutique. La méconnaissance des *Vasa Vasorum*, tant au niveau de leur emplacement que de leurs diverses dimensions, a amené à poser deux conditions à 400 microns dans la paroi, la réalité se situant quelque part entre ces deux conditions.
- Le stent a été assimilé à un ressort, mais dans la réalité, les géométries de stent sont beaucoup plus complexes. Avec un modèle en forme de treillis par exemple, l'accumulation dans la paroi serait certainement répartie de façon différente.
- La présence de plaques athérosclérotiques modifie la configuration de l'artère. Dans 75% des cas humains, la plaque est excentrée. Les supports du stent peuvent donc être aussi bien en contact direct avec la paroi, comme cela a été supposé ici, que posés contre une plaque par laquelle aucune diffusion ne s'opère. Dans ce dernier cas, il faut s'attendre à une rupture dans la distribution pariétale de q.
- L'artère a été considérée comme un vaisseau rigide, or dans la réalité, la paroi vasculaire présente un comportement élastique, plus ou moins marqué suivant la composition de la paroi. Dans le cas des artères coronaires, la paroi contient

peu de fibres élastiques et la compliance de ces artères est donc réduite.

- Enfin, le profil de vitesse parabolique utilisé dans l'artère est valable pour un écoulement de Poiseuille, c'est-à-dire obéissant aux hypothèses suivantes :

  1. écoulement laminaire stationnaire
  2. écoulement parfaitement développé
  3. fluide newtonien
  4. fluide incompressible, température constante
  5. parois rigides
  6. pas de glissement à la paroi vasculaire
  7. vaisseau circulaire, rectiligne

  L'hypothèse 4 est toujours réalisée. L'hypothèse 3 est valide car le vaisseau considéré est suffisamment gros. L'hypothèse 6 est difficilement vérifiable, et il faut tenir compte de la perméabilité de la paroi vasculaire. On a vu que les hypothèses 1 et 5 sont acceptables. Pour l'hypothèse 2, on retiendra que l'écoulement n'est pleinement développé que si on est suffisamment loin d'un embranchement (ce qui n'est jamais le cas). En outre, l'hypothèse 7 est valable si l'artère est simulée après angioplastie, mais pas si on décide de simuler simplement une artère athérosclérosée, puisque la plaque est le plus souvent décentrée. D'autre part, le vaisseau n'est jamais rectiligne.

3.6.2 Recommandations

Il serait profitable de pouvoir diminuer le nombre de paramètres à prendre en compte. Une estimation expérimentale directe et précise des coefficients de diffusion de la molécule dans le polymère et la paroi n'est pas chose facile. Cependant, les chimistes peuvent fournir une courbe donnant l'évolution de la concentration dans le temps pour une molécule qui diffuse d'une couche de polymère vers un milieu où le coefficient de diffusion est connu. L'allure de la courbe obtenue pourrait alors être comparée aux résultats des simulations unidimensionnelles et il serait peut-être possible de déduire une valeur approximative pour le coefficient de diffusion de la molécule dans le polymère. Les résultats obtenus pour le Gd-DTPA sont plutôt décevants, mais la valeur réelle du nombre de Péclet dans le polymère pourrait être bien différente de celle qui a été retenue à partir de l'abaque. Si tel n'est pas le cas, il serait nécessaire de se tourner vers un système dont l'isotope ne diffuse pas dans la paroi.

Il est possible que le rapport des coefficients de diffusion dicte l'allure de la répartition de la molécule dans la paroi. Il serait donc judicieux d'effectuer une étude pour plusieurs coefficients de diffusion présentant un même rapport (1 et 1000 par exemple), et de regarder s'il existe des similarités dans la distribution de la molécule.

Au niveau de la définition géométrique, une simulation avec une représentation fidèle du stent ajouterait à la précision des simulations, et permettrait à long terme de comparer les résultats numériques et expérimentaux.

Concernant la physiologie de l'artère, une meilleure connaissance du réseau des *Vasa*

Vasorum (emplacement, vitesse d'écoulement dans les *Vasa*, modifications consécutives à l'athérosclérose...) aiderait à mieux simuler l'effet de pompage sur la molécule. La modélisation de la paroi comme un milieu poreux plutôt que solide serait plus réaliste (voir notamment les travaux de Huang *et al.*, 1997), surtout si le gradient de pression transmural s'avère après expériences être non négligeable.

Enfin, effectuer des simulations unidimensionnelles avec la variable q permettrait de comparer directement les résultats avec le modèle en deux dimensions, notamment à l'aide d'une section transversale dans la paroi au niveau du support.

CONCLUSION

La distribution locale d'une molécule par un stent recouvert d'une couche de polymère a été simulée en une puis deux dimensions.

L'approximation unidimensionnelle s'est avérée être une bonne approche de départ pour les simulations en deux dimensions. Les abaques obtenues permettent de déterminer des plages de valeurs pour les coefficients de diffusion résultant en une vidange en un temps donné. La nature de la répartition de la molécule dans la paroi pour un temps de vidange commun varie selon le couple (D_p, D_w) (points 0 à 4). Si l'on souhaite obtenir une concentration dans la paroi relativement homogène dans le temps, il semble préférable de se placer sur la partie "verticale" de l'isotemporelle, *i.e.* à $log_{10}D_p$ constant. Dans ce cas, les niveaux de concentration dans la paroi sont bien plus faibles que dans le polymère. Inversement, un couple (D_p, D_w) situé sur la partie "horizontale" de la courbe, *i.e.* à $log_{10}D_w$ constant, donnera une concentration équilibrée dans la paroi et le polymère, mais avec un maximum en début de vidange qui s'atténue rapidement.

Lors des simulations bidimensionnelles, on a observé un rôle significatif de la convection dans l'artère au tout début de la vidange. Cette aspiration de la molécule peut être partielle ou uniforme dans le polymère, suivant l'importance de la diffusion

dans la paroi. La valeur du coefficient de diffusion dans le sang semble par contre avoir peu d'impact sur l'accumulation de la molécule dans la paroi. Selon que la molécule étudiée est radioactive ou non, les résultats varient considérablement avec les coefficients de diffusion.

Du point de vue géométrique, la distance entre deux supports est apparue comme un facteur important contrôlant l'homogénéité de l'accumulation dans la paroi.

Des sections pariétales ont mis en évidence différents comportements possibles suivant les paires de coefficients de diffusion. Les résultats vont dans le même sens que ceux du modèle unidimensionnel. Les *Vasa Vasorum* ont été simulés par deux conditions limites extrêmes ; l'effet de pompage sur la molécule dans la situation étudiée pourrait être non négligeable.

La connaissance de q ou de la dose totale en un point de la paroi a permis une estimation de l'activité initiale du stent requise pour obtenir une accumulation ou une dose donnée en un lieu. La détermination de l'activité initiale du stent nécessite donc des données d'ordre médical, telles que les lieux blessés par le ballon et/ou le stent, ainsi que la dose qui serait thérapeutique.

L'application au ^{45}Ca-DTPA a montré que l'utilisation d'un système dont la molécule ne diffuse pas peut être préférable dans certains cas où l'effet convectif de l'écoulement domine les phénomènes de diffusion dans la paroi.

Finalement, l'introduction de la variable q a entraîné une diminution des coûts de

stockage, tout en produisant des résultats exploitables directement pour le calcul de dosimétrie. Cette approche n'est cependant possible que sous l'hypothèse d'un écoulement stationnaire. Enfin, un simple modèle unidimensionnel peut permettre de prédire des comportements utilisables pour le design des géométries de stent 2D ou 3D.

BIBLIOGRAPHIE

AHN, Y.K., JEONG, M.H., KIM, J.W., KIM, S.H., CHO, J.H., CHO, J.G., PARK, C.S., JUHNG, S.W., PARK, J.C. et KANG, J.C. (1999). Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. Catheter Cardiovasc. Interv., 48 (3), 324-330.

American Journal of Nursing, Janvier 1995
via http ://hpmag.cern.ch/misc/health/heart/stents/ajnpicture.html

BALDWIN, A.L., WILSON, L.M., GRADUS-PIZLO, I., WILENSKY, R. et MARCH, K. (1997). Effect of atherosclerosis on transmural convection an arterial ultrastructure. Implications for local intravascular drug delivery. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 17 (12), 3365-75.

BARGER, A.C., BEEUWKES, R., LAINEY, L.L. et SILVERMAN, K.J. (1984). Hypothesis : vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. N. Engl. J. Med., 310, 175-177.

BELCARO, G., LAURORA, G., CESARONE, M.R., DE SANCTIS, M.T., INCANDELA, L., RAMASWAMI, G., GRIFFIN, M., DHANJIL, S. et NICOLAIDES, A.N. (1996). Vasa Vasorum visualised by power-Doppler in normal and arteriosclerotic carotid arteries. Vasa, 25(3), 226-232.

BERTRAND, O.F., MONGRAIN, R., TANGUAY, J-F. et BILODEAU, L. (1997). Radioactivity local delivery system. WO 97/38730.

BERTRAND, O.F. (1999). Communication privée.

BEYTHIEN, C., TERRES, W. et HAMM, C.W. (1994). In vitro model to test the thrombogenecity of coronary stents. Thrombosis Research, 75(6), 581-590.

BRATZLER, R.L., CHISOLM, G.M., COLTON, C.K., SMITH, K.A., ZILVERSMIT, D.B. et LEES, R.S. (1977). The distribution of labeled albumin across the rabbit thoracic aorta in vivo. Circ. Res., 40 (2), 182-190.

CHALIFOUR, A. et DELFOUR, M.C. (1992). Optimal distribution of larvicide in running waters. SIAM J. Optimization, 2 (2), 264-303.

CLOWES, A.W. et CLOWES, M.M. (1985). Kinetics of cellular proliferation after arterial injury, II : Inhibition of smooth muscle cell growth by heparin. Lab. Invest., 52, 611-6.

COMOLET, R. (1984). Biomécanique Circulatoire, première partie. Masson, Paris.

CORNS, R., DE BLOIS, F., MONGRAIN, R., JULLIEN, S., GARON, A. et BERTRAND, O.F. (1999). Influence of isotope release on the dosimetry of a novel radioactive stent concept. Medical Physics, 26(55).

CORNS, R., DE BLOIS, F., MONGRAIN, R., JULLIEN, S., GARON, A. et BERTRAND, O.F. (1999). Influence of isotope release on the dosimetry of a novel radioactive stent concept. Proceedings Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington 1999, 51, 67.

CRANK, J. (1975). Diffusion in a plane sheet. The Mathematics of Diffusion, 2ème éd., Londres, Oxford University Press. 44-68.

CURMI, P.A., JUAN, L., MERVAL, R. et TEDGUI, A. (1990). Effets de l'hypertension artérielle sur le transport et la distribution des LDL et de l'Albumine dans la paroi artérielle. Rech. Mal. Coeur, 83, 1329-33.

CURMI, P.A., JUAN, L. et TEDGUI, A. (1990). Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and Albumin transport and distribution across the intact arterial wall. Circ. Res., 66, 1692-1702.

DEV, V., EIGLER, N., STETH, S., LAMBERT, T., FORRESTER, J. et LITVACK, F. (1995). Kinetics of drug delivery to the arterial wall via polyurethane-coated removable Nitinol stent. Catheterization and Cardiovascular Diagnosis, 34, 272-278.

GORDON, M.J., CHU, K.C., MARGARITIS, A., MARTIN, A.J., ETHIER, C.R. et RUTT, B.K. (1999). Measurement of Gd-DTPA diffusion through tissue-substitute PVA hydrogel using MR Imaging. Biotechnology and Bioengineering, 65, 476-484.

HERDEG, C., OBERHOFF, M. et KARSCH, K.R. (1998). Antiproliferative stent coatings : Taxol and related compounds. Semin. Interv. Cardiol., 3 (3-4), 197-9.

HUANG, Z.J. et TARBELL, J.M. (1997). Numerical simulation of mass transfer in porous media of blood vessel walls. Am. J. Physiol. 273 (Heart Circ. Physiol. 42), H464-H477.

IGDA, Editions Atlas (1999).
via http ://www.webencyclo.com/AnAsp/MainFrame.asp ?YM=TM&ST=ST_MDV

KRUSE, K.R., CROWLEY, J.J., TANGUAY, J.F., SANTOS, R.M., MILLARE, D.S., PHILLIPS, H.R., ZIDAR, J.P. et STACK, R.S. (1999). Local drug delivery of argatroban from a polymeric-metallic composite stent reduces platelet deposition in a swine coronary model. Catheter Cardiovasc. Interv., 46 (4), 503-7.

KWON, H.M., SANGIORGI, G., RITMAN, E.L., LERMAN, A., McKENNA, C., VIRMANI, R., EDWARDS, W.D., HOLMES, D.R. et SCHWARTZ, R.S. (1998). Adventitial *Vasa Vasorum* in balloon-injured coronary arteries. JACC, 32 (7), 2072-79.

LAMBERT, T.L., DEV, V., RECHAVIA, E., FORRESTER, J.S., LITVACK, F. et EIGLER, N.L. (1994). Localized arterial wall drug delivery from a polymer-coated removable metallic stent. Circulation, 90, 1003-1011.

LEVESQUE, M.J., NEREM, R.M. et SPRAGUE, E.A. (1990). Vascular endothelial cell proliferation in culture and the influence of flow. Biomaterials, 11(9), 702-7.

LINCOFF, A.M., FURST, J.G., ELLIS, S.G., TUCH, R.J. et TOPOL, E.J. (1997). Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. J. Am. Coll. Cardiol., 29 (4), 808-16.

LOVICH, M.A. et EDELMAN, E.R. (1995). Mechanisms of transmural Heparin transport in the rat abdominal aorta after local vascular delivery. Circ. Res. 1995, 77, 1143-1150.

LOVICH, M.A. et EDELMAN, E.R. (1996). Computational simulations of local vascular Heparin deposition and distribution. Am. J. Physiol. 271 (Heart Circ. Physiol. 40), H2014-H2024.

LOVICH, M.A., BROWN, L. et EDELMAN, E.R. (1997). Drug clearance and arterial uptake after local perivascular delivery to the rat carotid artery. J. Am. Coll. Cardio., 29 (7), 1645-1650.

LOVICH, M.A., PHILBROOK, M., SAWYER, S., WESELCOUCH, E. et EDELMAN, E.R. (1998). Arterial heparin deposition : role of diffusion, convection, and extrvascular space. Am. J. Physiol. 275 (Heart Circ. Physiol. 44), H2236-H2242.

PEACOCK, J., HANKINS, S., JONES, T. et LUTZ, R. (1995). Flow instabilities induced by coronary artery stents : assesment with an in vitro pulse duplicator. J. Biomechanics, 28 (1), 17-26.

RAPPITSCH, G. et PERKTOLD, K. (1996). Computer simulation of convective diffusion processes in large arteries. J. Biomechanics, 29 (2), 207-215.

RIESSEN, R. et ISNER, J.M. (1994). Prospects for site-specific delivery of pharmacologic and molecular therapies. J. Am. Coll. Cardiol., 23 (5), 1234-1244.

RITGER, P.L. et PEPPAS, N.A. (1987). A simple equation for description of solute release, I : Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. J. Control. Rel., 5, 23-26.

SANTOS, R.M., TANGUAY, J.F., CROWLEY, J.J., KRUSE, K.R., SANDERS-MILLARE, D., ZIDAR, J.P., PHILLIPS, H.R., MEHRI, Y., GARCIA-CANTHU, E., BONAN, R., COTE, G. et STACK, R.S. (1998). Local administration of L-703,081 using a composite polymeric stent reduces platelet deposition in canine coronary arteries. Am. J. Cardiol., 82 (5), 673-5, A8.

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

TEDGUI, A. et LEVER, M.J. (1985). The interaction of convection and diffusion in the transport of ^{131}I-Albumin within the media of the rabbit thoracic aorta. Circ. Res., 57, 856-863.

WERBER, A.H. et HEISTAD, D.D. (1985). Diffusional support of arteries. Am. J. Physiol. 248 (Heart Circ. Physiol. 17), H901-H906.

WERBER, A.H., ARMSTRONG, M.L. et HEISTAD, D.D. (1987). Diffusional support of the thoracic aorta in atherosclerotic monkeys. Atherosclerosis, 68 (1-2), 123-130.

WILLIAMS, J.K., ARMSTRONG, M.L. et HEISTAD, D.D. (1988a). Blood flow through new microvessels : factors that affect regrowth of Vasa Vasorum. Am. J. Physiol., 254 (1 Pt 2), H126-H132.

WILLIAMS, J.K., ARMSTRONG, M.L. et HEISTAD, D.D. (1988b). Vasa Vasorum in atherosclerotic coronary arteries : responses to vasoactive stimuli and regression of atherosclerosis. Circ. Res., 62 (3), 515-523.

WILLIAMS, J.K. et HEISTAD, D.D. (1996). The *Vasa Vasorum* of the arteries. J. Mal. Vasc., 21 suppl C, 266-269.

XU, X.Y. et COLLINS, M.W. (1996). Fluid Dynamics in stents. Endoluminal stenting (Collection frontiers in Cardiology), Saunders, Sigwart U., Chapitre 7, 52-59.