



**HAL**  
open science

## Expérience in silico sur l'hyperplasie intinale : Développement lésionnaire après désendothélisation d'une artère idéalisée

Jérôme Jansen, Fabien Godeferd, Xavier Escriva, Patrick Feugier

### ► To cite this version:

Jérôme Jansen, Fabien Godeferd, Xavier Escriva, Patrick Feugier. Expérience in silico sur l'hyperplasie intinale: Développement lésionnaire après désendothélisation d'une artère idéalisée. 25e Congrès Français de Mécanique, Aug 2022, Nantes, France. hal-04280183

**HAL Id: hal-04280183**

**<https://hal.science/hal-04280183>**

Submitted on 10 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Expériences *in silico* sur l'hyperplasie intimale : désendothélisation d'une artère idéalisée

J. JANSEN<sup>a</sup>, X. ESCRIVA<sup>a</sup>, F.S. GODEFERD<sup>a</sup>, P.FEUGIER<sup>b</sup>

a. LMFA, UMR 5509, Univ Lyon, Ecole Centrale de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon I, CNRS, Ecully, France.

b. Service de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire, LYVES Groupement Hospitalo-Universitaire Lyon Sud, Université Claude Bernard Lyon 1, 69100, Villeurbanne, France.

## Résumé :

*Dans un cadre expérience in silico, nous étudions les influences de l'hémodynamique et du type de désendothélisation sur la physiopathologie de l'hyperplasie intinale. En considérant une artère axisymétrique idéalisée qui subit deux types de désendothélisations, nous suivons l'évolution spatio-temporelle des lésions prédites par notre modélisation bio-chimio-mécanique multiéchelle de l'hyperplasie intinale. Le modèle prédit un développement de la lésion sur le site d'endommagement, mais après quelques jours, le déplacement des lésions en aval des zones endommagées initiales est toujours observé. Macroscopiquement, la sensibilité du modèle aux zones de protection et de promotion de la pathologie est qualitativement cohérente avec les résultats expérimentaux. Les évolutions pathologiques simulées démontrent le rôle central de l'atteinte initiale sur la morphologie de la sténose naissante et des contraintes pariétales locales sur la dynamique spatio-temporelle globale de la lésion.*

## Abstract :

*Within in silico experiments, we investigate the influences of the hemodynamics and the type of disendothelization on the physiopathology of intimal hyperplasia. Considering an idealized axisymmetric artery which suffer two types of disendothelizations, we follow the spatio-temporal evolution of the lesions predicted by our multiscale bio-chemo-mechanical modelling of intimal hyperplasia. Secondly, we investigate the influence of the hemodynamic hypothesis of steady and pulsatile blood flow on the evolution of the lesion predicted by our model. The model predict a lesion development at the site of damages, but after few days, displacement of lesions downstream the initial damaged zones are always observed. Macroscopically, the model sensitivity to pathology-protective and pathology-promoting zones is qualitatively consistent with experimental findings. The simulated pathological evolutions demonstrate the central role of the initial damage on the morphology of the incipient stenosis and of the local wall shear stresses on the overall spatio-temporal dynamics of the lesion.*

**Mots clés :** Hyperplasie intimale, remodelage & croissance tissulaire, hémodynamique, modélisation multiéchelle

## 1 Introduction

L’hyperplasie intimale (HI) est un épaissement de la couche intima des vaisseaux sanguins résultant d’une croissance tissulaire. Macroscopiquement, l’HI provoque une diminution de la section luminale d’un vaisseau sanguin pouvant conduire à son obstruction. Au niveau tissulaire, cette pathologie résulte d’une cascade de processus biologiques provoquant un remaniement structurel de la couche intimale de la paroi vasculaire. L’HI apparaît bien souvent comme une complication à la suite d’un geste chirurgical. Elle induit de fréquents échecs des procédures chirurgicales par resténoses.

La relation entre l’adaptation vasculaire et l’hémodynamique locale a été décrite depuis plus d’un siècle [2], mais c’est dans les années 1980 que la preuve d’une relation entre le développement pathologique et l’hémodynamique a été obtenue [7]. Aujourd’hui, le concept selon lequel l’hémodynamique locale “perturbée” est un facteur clé du développement focal des lésions vasculaires – avec une corrélation inverse entre l’épaisseur lésionnaire et la contrainte pariétale hémodynamique – est largement accepté, bien que les preuves justificatrices soient moins solides qu’on ne le suppose [7].

Dans cet article, nous présentons l’étude le développement lésionnaire prédit par notre modèle d’HI, développé et validé en 1D [6], dans une configuration d’artère idéalisée soumise à une désendothélisation. Le but de l’étude est double, nous souhaitons : dans un premier temps, évaluer la réponse du modèle dans une configuration géométrique bidimensionnelle ; et dans un deuxième temps, explorer l’influence de la blessure initiale endothéliale sur le développement de la lésion prédite par notre modèle.

Tout d’abord, en Section 2 nous présentons les méthodes utilisées en géométrie 2D axisymétrique ainsi que les deux types de blessures qui seront appliqués à l’endothélium. Nous dépouillons les résultats et nous les discutons au niveau macroscopique ainsi qu’un niveau microscopique. Finalement, une conclusion est proposée en Section 5.

## 2 Méthode

Dans une étude précédente [6], nous avons proposé un nouveau modèle multiéchelle et multiphysique de l’HI. Ce cadre bio-chimio-mécanique modélise les interactions entre l’hémodynamique, la dynamique cellulaire et la biochimie dans une approche compartimentée. Le modèle mathématique utilise des équations différentielles cinétiques pour les principales espèces vasculaires (populations cellulaires et non cellulaires) et facteurs de croissance, comme les équations différentielles ordinaires (EDOs) et les équations différentielles à retards (EDRs). L’hémodynamique est modélisée avec les équations de Navier-Stokes. Des hypothèses de couplage entre les échelles de temps et d’espace ont été proposées pour construire une modélisation de cette pathologie complexe. Pour plus de détails sur le modèle, le lecteur est renvoyé à Jansen et al. [6].

Ci-dessous, nous introduisons l’hémodynamique numérique en Section 2.1, le maillage compartimental de la paroi artérielle en Section 2.2 et les couplages entre l’hémodynamique et la croissance tissulaire en Section 2.3.

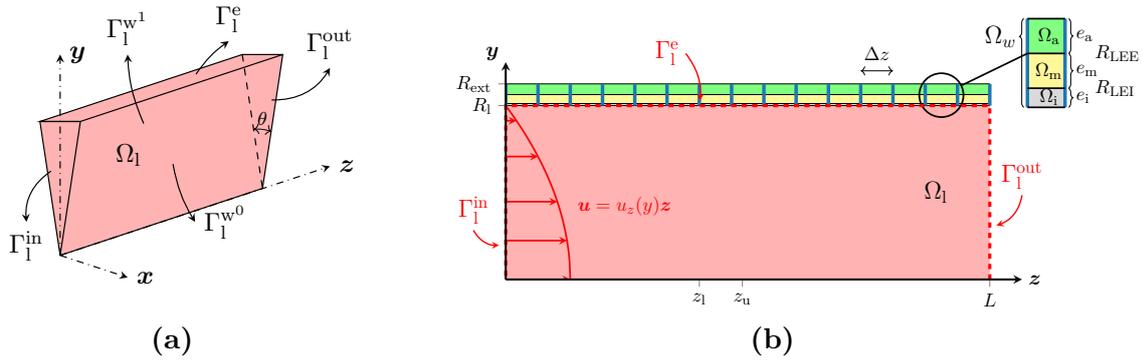


FIG. 1 : (a) Domaine luminal initial d'une artère axisymétrique droite modélisée par une géométrie prismatique avec `OpenFOAM`.  $\Omega_l$  est le domaine luminal délimité par cinq surfaces : l'entrée  $\Gamma_l^{\text{in}}$ , l'endothélium  $\Gamma_l^e$ , la sortie  $\Gamma_l^{\text{out}}$  et les surfaces latérales  $\Gamma_l^{w,0,1}$ . (b) Illustration de l'artère idéalisée considérée dans le plan de symétrie  $(z, y)$  du domaine représenté en (a) avec  $z$  et  $y$  respectivement les directions longitudinale et radiale. Les trois surfaces frontières sont représentées en pointillé. Ce schéma présente la configuration initiale de l'artère de longueur  $L$  qui subit une lésion de l'endothélium entre les coordonnées inférieure et supérieure respectivement en  $z_l$  et  $z_u$ . La surface endothéliale  $\Gamma_l^e$  représente l'interface entre le lumen et la paroi en  $y = R_l$  (le rayon luminal). Un zoom présente la configuration d'un compartiment de la paroi avec  $\Omega_i$  la couche intimale d'épaisseur  $e_i$  entre  $R_l$  et  $R_{LEI}$  (le rayon de la limitante élastique interne),  $\Omega_m$  la couche médiale d'épaisseur  $e_m$  entre  $R_{LEI}$  et  $R_{LEE}$  (le rayon de la limitante élastique externe),  $\Omega_a$  la couche adventiciale d'épaisseur  $e_a$  entre  $R_{LEE}$  et  $R_{\text{ext}}$  (le rayon externe de l'artère). Un maillage uniforme de la paroi est représenté avec des compartiments de longueur  $\Delta z$  (lignes verticales bleues).

## 2.1 Hémodynamique numérique

Nous considérons le sang comme un fluide incompressible newtonien et l'écoulement comme étant laminaire et stationnaire. Le domaine luminal  $\Omega_l$  à l'instant initial  $t_0$  est une artère droite de rayon uniforme  $R_0$  et de longueur  $L = 45R_0$  (voir Figure 1).

Tout au long du développement de la lésion d'HI, nous supposons des changements morphologiques axisymétriques de  $\Omega_l$ , *i.e.* les variables hémodynamiques  $(\mathbf{u}, p)$  ont uniquement des dépendances radiale et axiale.

Les conditions aux limites appliquées à chaque surface du domaine luminal s'écrivent

$$\text{à } \Gamma_l^{\text{in}} : \begin{cases} \mathbf{u} = u^{\text{Pois}}(y)\mathbf{z} \\ \nabla p \cdot \mathbf{n} = 0 \end{cases}, \quad (1a) \quad \text{à } \Gamma_l^e : \begin{cases} \mathbf{u} = \mathbf{0} \\ \nabla p \cdot \mathbf{n} = 0 \end{cases}, \quad (1c)$$

$$\text{à } \Gamma_l^{\text{out}} : \begin{cases} (\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} = \mathbf{0} \\ p = 0 \end{cases}, \quad (1b) \quad \text{à } \Gamma_l^{w,0,1} : \begin{cases} (\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} = \mathbf{0} \\ \nabla p \cdot \mathbf{n} = 0 \end{cases}, \quad (1d)$$

avec les domaines définis en Figure 1 et  $\mathbf{n}$  le vecteur normal sortant des surfaces. À l'entrée, la vitesse (1a) est fixée selon un profil de vitesse de Poiseuille en supposant que l'écoulement sanguin est pleinement développé en amont de  $\Gamma_l^{\text{in}}$ . Pour la pression, nous attribuons une condition de gradient nul. En sortie (1b), un gradient nul est appliqué à la vitesse. Pour la pression, une valeur nulle est imposée pour la pression. Au niveau de la surface endothéliale (1c), une

condition de non-glissement est supposée, *i.e.* le fluide a une vitesse nulle par rapport à la paroi supposée rigide dans l'échelle de temps hémodynamique. En effet, les vitesses de déformations de la paroi induite par la croissance tissulaire étant très faible, celle-ci sont négligées [3, 1]. Enfin, un gradient nul est imposé pour la pression en  $\Gamma_1^e$ .

Le vecteur de contrainte pariétale hémodynamique (CPH)  $\tau_p$  et sa norme sont calculés comme

$$\tau_p = \mu (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T) \cdot \mathbf{n} \quad \text{à } \Gamma_1^e, \quad (2a)$$

$$\tau_p = |\tau_p| \quad \text{à } \Gamma_1^e. \quad (2b)$$

$\tau_p$  représente la contrainte de friction exercée par le fluide dans le plan tangent à la surface pariétale qui est tapissée de cellules endothéliales.

Les simulations CFD sont réalisées grâce au code `OpenFOAM` version 5.0 [8], une librairie orientée objet en C++ largement utilisée dans la recherche académique et l'industrie. `OpenFOAM` implémente la méthode des volumes finies sur un maillage cartésien colocalisé. Nous avons choisi cet outil car il est *open source*, fonctionnel, optimisé, flexible et facilement modifiable.

Les calculs de CFD sont effectués grâce au solveur d'`OpenFOAM` SIMPLE, associés aux conditions limites définies en (1).

Le maillage de la génération artérielle initiale a été construit avec le générateur de maillage open source `GMSH` [5]. Les maillages des générations artérielles ultérieures sont obtenus grâce à un algorithme de déformation de maillage décrit en Section 2.3. Finalement, les caractéristiques des maillages CFD et pariétal sont choisies après des études de convergence présentées en Annexe B.

## 2.2 Modélisation compartimentale de l'HI

En gardant l'approche compartimentale proposée par Donadoni et al. [4], nous introduisons un maillage de la paroi artérielle composé d'un nombre de compartiments  $N_{TG}$ , dans lesquels nous appliquons notre modèle. La Figure 1 (b) illustre la paroi artérielle et la configuration compartimentale, dans laquelle il n'y a pas de couplage entre les compartiments voisins. Ainsi, les dépendances spatiales sont implicitement contraintes : dans la direction longitudinale, par le couplage avec la CPH locale définie en (2b) ; dans la direction radiale, par la modélisation des couches intimale et médiale d'un compartiment. L'hypothèse de "non-couplage" entre les compartiments voisins néglige les phénomènes agissant dans la direction longitudinale comme la diffusion moléculaire des facteurs de croissance ou la migration cellulaire. Ces processus tendent à étaler la matière et, généralement, à homogénéiser celle-ci spatialement. En négligeant ces processus, cette modélisation simplificatrice, de compartiments isolés les uns des autres, peut produire une variabilité importante de la dynamique tissulaire entre plusieurs compartiments voisins. Ce que nous appelons des "gradients de dynamique non-biophysique" peuvent émerger avec cette approche compartimentale, en particulier si la CPH, une variable dérivée du calcul de CFD, n'est pas bien résolue numériquement. Macroscopiquement, les gradients non-biophysiques peuvent ainsi produire des changements morphologiques "raides" de l'artère qui, au fil des générations hémodynamiques, peuvent entraîner une divergence de la simulation à cause d'une sous-résolution de la déformation du maillage (voir section 2.3). Cette réflexion

impose une discrétisation fine dans les zones de fort gradient bio-physique et la nécessité de réaliser des études de convergence pour valider les dynamiques tissulaires obtenues.

## 2.3 Méthodes de couplages

Ci-dessous, nous développons le couplage hémodynamique/biochimie en Section 2.3.1, sur la gestion des critères de remodelages en Section 2.3.2 et enfin sur la détection des événements de remodelage et leurs traitements en termes de modifications morphologiques de l'artère en Section 2.3.3.

### 2.3.1 Les stimuli hémodynamiques modulent les biochimies compartimentales

En artère axisymétrique, la CPH est variable dans la direction longitudinale de l'artère, *i.e.*  $\tau_p(z)$ . La CPH stimulant chaque biochimie compartimentale est supposée être la norme du vecteur CPH issue du calcul CFD,  $\tau_p(z)$  définie en (2b). La norme de la CPH, calculée au centre des faces de la surface endothéliale du maillage CFD, est interpolée à l'aide de splines cubiques au centre des faces des compartiments situées sur la surface endothéliale (voir Figure 2). Cette méthodologie permet de considérer des maillages non-conformes entre la CFD luminale et le maillage de la paroi artérielle, *i.e.* non-coïncidence des sommets de chaque maille des domaines au niveau de la surface endothéliale.

### 2.3.2 Des critères de remodelage et d'équilibre pour chaque compartiment

À partir d'une séparation des échelles de temps de croissance des tissus et de l'hémodynamique, nous supposons un couplage faible entre la dynamique des tissus et l'hémodynamique sous l'hypothèse de remodelage hypertrophique vers l'intérieur [6]. Le remodelage de l'ensemble du maillage luminal se produit si, pour n'importe quel compartiment, l'une des conditions suivantes est atteinte

$$\frac{V_{\text{all}}^j - V_w^j}{V_l^j} > 1 + \varepsilon, \quad (3a)$$

$$\frac{V_{\text{all}}^j - V_w^j}{V_l^j} < 1 - \varepsilon. \quad (3b)$$

$\varepsilon$  est un paramètre de remodelage indiquant la sensibilité hémodynamique à la croissance des tissus.  $V_{\text{all}}^j$  est le  $j^{\text{ième}}$  volume compartimental total constant, calculé comme  $V_{\text{all}}^j = \Delta z^j \pi (R_{\text{ext}}^j)^2$  avec  $\Delta z^j$  et  $R_{\text{ext}}^j$  respectivement la longueur et le rayon externe du  $j^{\text{ième}}$  compartiment.  $V_w^j$  est le  $j^{\text{ième}}$  volume de la paroi artérielle dépendant du temps défini à partir des dynamiques des espèces vasculaires.  $V_l^j$  est le  $j^{\text{ième}}$  volume luminal. Ce volume  $V_l^j$  est uniquement dépendant de la génération morphologique artérielle, *i.e.* il est mis à jour à chaque nouvelle génération artérielle. Il est calculé comme  $V_l^j = \Delta z^j \pi (R^j)^2$  où  $R^j$  est le rayon luminal du  $j^{\text{ième}}$  compartiment associé à la génération hémodynamique actuelle.

Dès qu'un remodelage est détecté à partir de (3), tous les volumes luminaux  $V_l^j$  sont mis à jour conformément à la nouvelle morphologie artérielle. Le critère (3a) correspond à une perte tissulaire avec un élargissement de la lumière, et le critère (3b) correspond à une croissance

tissulaire avec rétrécissement luminal. Les deux critères (3) sont définis comme des événements terminaux, *i.e.* l'intégration temporelle s'arrête lorsqu'un événement se produit.

### 2.3.3 Détection des critères et mise à jour morphologique

En configuration 2D axisymétrique, après discrétisation de la paroi artérielle en  $N_{\text{TG}}$  compartiments, nous intégrons  $N_{\text{TG}}$  fois le modèle avec des conditions initiales dépendantes de la position longitudinale, *i.e.*  $E^{\dagger\text{EG}}(t_0, z)$  et  $E^{\dagger\text{EPL}}(t_0, z)$  (voir Section 3). En lien avec la dynamique spatialement dépendante de l'HI, induite par la variation longitudinale de la CPH et/ou les conditions initiales, tous les compartiments peuvent développer des dynamiques tissulaires différentes. Ainsi, n'importe quel compartiment hors d'équilibre peut atteindre les critères (3). La stratégie pour gérer correctement la mise à jour entre deux générations artérielles successives est expliquée ci-après, en considérant l'exemple de la première génération artérielle.

À partir de  $N_{\text{TG}}$  historiques  $\mathbf{h}(t < t_0, z)$  et conditions initiales  $\mathbf{y}(t_0, z)$ , les intégrations temporelles démarrent jusqu'à l'instant final souhaité  $t = t_f$ . Si des compartiments expérimentent l'un des critères de remodelages terminaux (3), il faut localiser l'instant minimal parmi tous les événements détectés dans chaque compartiment. Cet instant minimal sera le prochain instant de redémarrage de la future intégration temporelle du modèle d'HI pour tous les compartiments du maillage, noté  $t_{\text{restart}}$ . Il est défini comme

$$t_{\text{restart}} = \min_j(t_f^j), \quad (4)$$

avec  $t_f^j$  l'instant final d'intégration dans le  $j^{\text{ième}}$  compartiment. Une fois le temps de redémarrage trouvé, nous évaluons tous les rayons lumineux des compartiments à  $t = t_{\text{restart}}$  pour définir la morphologie artérielle du prochain calcul CFD :  $R_{k+1}(z) = R^j(t_{\text{restart}})$ . En utilisant  $R_{k+1}$ , nous appliquons une déformation de maillage pour générer le suivant “ $k + 1$ ” et procéder à la simulation hémodynamique de la génération “ $k + 1$ ”.

Nous gérons la déformation du maillage luminal avec une relation algébrique simple. Nous supposons uniquement des déplacements radiaux des sommets des mailles. Une illustration d'un mouvement de maillage CFD est présentée en Figure 2 où le rayon compartimental discret  $R_1^j$  et les changements morphologiques  $R_{1l}(z) = R_1(t_{\text{restart}})$  sont représentés. Une interpolation par splines cubiques est utilisée pour évaluer les rayons lumineux, calculés au centre des compartiments, aux sommets des mailles se trouvant sur la surface endothéliale  $\Gamma_1^e$  (rayon noté  $R_1^{l, N_r}$  voir Figure 2).

Le passage à la génération  $k + 1$  s'opère en considérant la relation algébrique suivante sur la coordonnée radiale des sommets des mailles, notée  $r_{k+1}^{l, n}$  :

$$r_{k+1}^n = r_0^n \mathbf{E}_{k+1}^l. \quad (5)$$

Les incréments longitudinal et radial sont respectivement  $l$  et  $n$ ,  $r_0^{l, n}$  est la position radiale en  $l, n$  de la génération initiale du maillage à  $t = t_0$  et  $\mathbf{E}_{k+1}^l = R_{k+1}^{l, N_r} / R^0$  est la déformation radiale par rapport à la configuration initiale.

Une fois le maillage mis à jour selon l'équation (5), un cycle suivant commence par le calcul d'une nouvelle CFD selon la nouvelle morphologie artérielle. Après calcul de la nouvelle norme

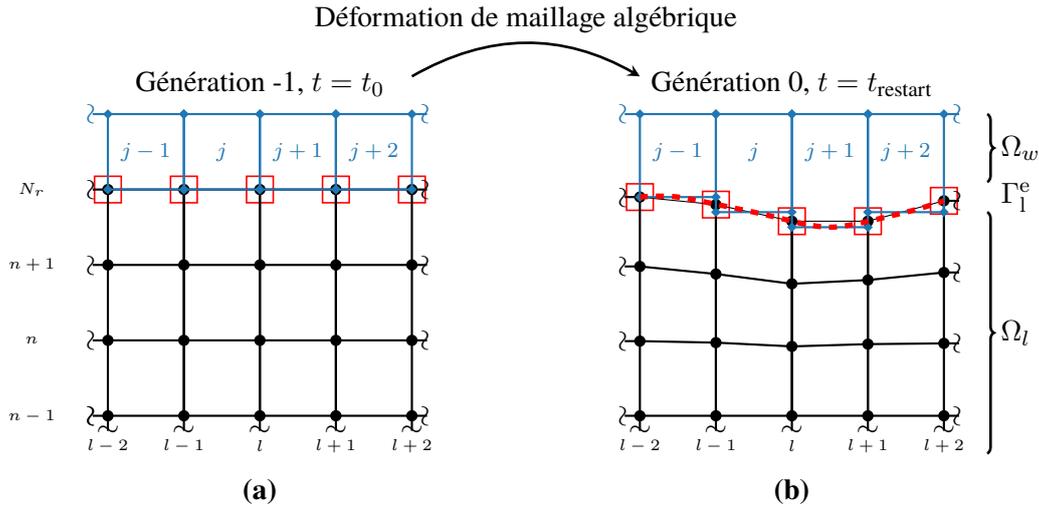


FIG. 2 : Stratégie de déformation algébrique d'un maillage entre deux configurations : (a) génération initiale droite  $k = -1$  et (b) génération déformée  $k = 0$  à  $t = t_{\text{restart}}$ . Les segments du maillage luminal  $\Omega_l$  (traits continus avec sommets circulaires) et du maillage de la paroi  $\Omega_w$  (traits continus avec sommets en losange et compartiments étiquetés avec l'incrément  $j$ ) sont illustrés des deux côtés de la surface endothéliale  $\Gamma_1^e$ .  $l$  et  $n$  sont respectivement les incréments dans les directions longitudinale et radiale étiquetant les sommets des mailles. L'interpolation par des splines cubiques (trait pointillé sur (b)) du rayon luminal des compartiments à  $t = t_{\text{restart}}$  permet d'évaluer de nouveaux sommets lumineux en  $\Gamma_1^e$  noté  $R_1^{l,N_r}$  (entourés par des carrés). En utilisant la relation algébrique de déplacement du maillage (5), tous les sommets des mailles du domaine  $\Omega_l$  sont déplacés selon la configuration illustrée par (b).

de la contrainte pariétale  $\tau_{p_{k+1}}(z)$ , le modèle d'HI est mise à jour dans tous les compartiments et l'intégration temporelle du modèle est relancée jusqu'à atteindre  $t_f$  ou détecter un nouveau critère de remodelage et recommencer toute la procédure.

### 3 Modèles de désendothélisations

Nous étudions la réponse de l'artère à deux modèles d'endommagements locaux induits mécaniquement à  $t = t_0$ . Ces blessures sont imposées comme conditions initiales pour les EDOs régissant l'évolution des cellules endothéliales (CEs) dans notre modèle de croissance tissulaire. Les endommagements sont limités à une région définie dans la direction longitudinale  $z \in [z_l, z_u]$  avec  $z_l$  et  $z_u$  les bornes inférieure et supérieure des blessures.

Tout d'abord, nous considérons, à l'aide de fonctions tangentes hyperboliques, un endommagement appelé "porte lisse" (EPL) selon la formule

$$E_0^\dagger(z) = 1 + \frac{1 - d_0}{2} \left[ \tanh \left( -\frac{(z - z_l^{\text{EPL}})}{\delta_z} \right) + \tanh \left( \frac{(z - z_u^{\text{EPL}})}{\delta_z} \right) \right], \quad (6)$$

avec  $E^\dagger = E/E_{\text{max}}$  le nombre de CEs  $E$  normalisé par leurs valeurs maximales dans les compartiments  $E_{\text{max}}(z)$ ,  $\delta_z$  le paramètre d'ajustement de la longueur de transition entre la zone saine et endommagée,  $d_0$  le paramètre d'endommagement initial et  $z_{l,u}^{\text{EPL}}$  les limites de la zone endommagée.

Le deuxième modèle d'endommagement, appelé gaussien (EG), est appliqué en utilisant une

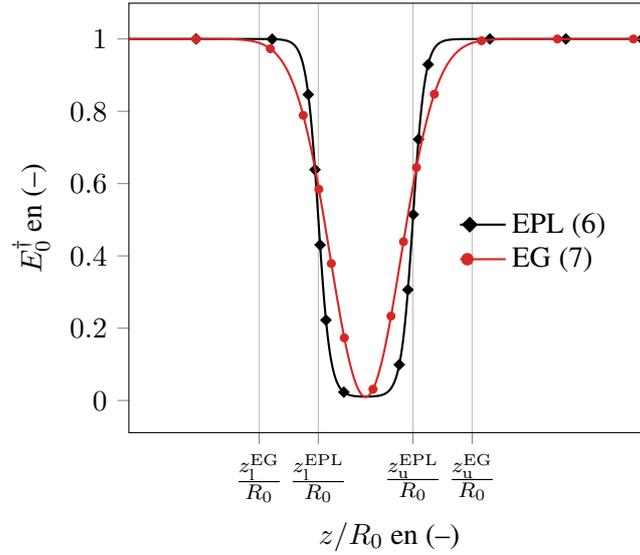


FIG. 3 : Modèles d'endommagements de l'endothélium à  $t = t_0$  : gaussien (EG) (cercles pleins) et porte-lisse (EPL) (losanges pleins). Ce graphique trace en fonction de la position longitudinale adimensionnée  $z/R_0$ , la valeur initiale des CEs normalisée  $E_0^\dagger(z) = E_0(z)/E_{\max}(z)$ , avec  $E$  le nombre de CEs et  $E_{\max}(z)$  les valeurs compartimentales maximales.

fonction gaussienne de la forme

$$E_0^\dagger(z) = 1 - d_0 \exp\left(-\frac{(z - z_G)^2}{2\sigma_G^2}\right), \quad (7)$$

avec  $z_G$  le centre de la zone endommagée et  $\sigma_G$  le paramètre de contrôle de la longueur de la blessure. Les limites inférieure et supérieure de EG sont respectivement définies comme  $z_1^{\text{EG}} = z_G - 3\sigma_G$  et  $z_u^{\text{EG}} = z_G + 3\sigma_G$ .

La Figure 3 présente les deux modèles d'endommagements choisis (6) et (7). Dans une région blessée de longueur équivalente, les endommagements considérés modélisent les deux types de désendothélisations suivantes :

- une blessure focale, où l'endothélium est fortement lésé sur la majeure partie de la zone endommagée et où la transition entre la zone saine et la zone endommagée est raide (modèle EPL) ;
- une blessure diffuse, où la désendothélisation est sévère sur une petite portion de la zone blessée avec une transition douce entre zone saine et zone endommagée (modèle EG).

Cette comparaison de deux atteintes initiales différentes vise à quantifier l'influence de la condition initiale sur l'évolution spatio-temporelle de la lésion prédite par le modèle d'HI en configuration 2D axisymétrique.

## 4 Résultats et discussions

Dans un premier temps, nous présentons l'évolution spatio-temporelle macroscopique des lésions avec l'analyse de la dynamique de remodelage via la détection des critères (3), puis une discussion sur la dynamique du rayon luminal, et enfin une présentation des CPHs.

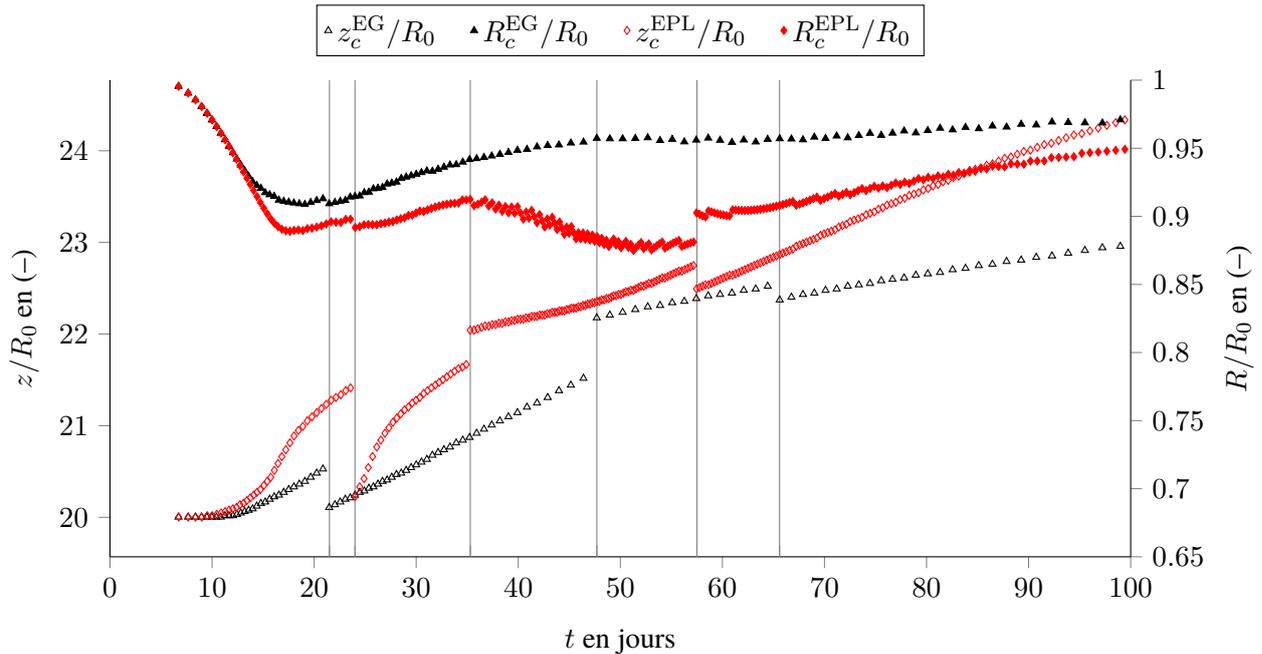


FIG. 4 : Instants des événements de rétrécissement et d’agrandissement lumineux (3) détectés à la suite des endommagements gaussien (symboles triangles) et porte-lisse (symboles losanges). Ordonnée de gauche : position longitudinale normalisée  $z/R_0$ . Ordonnée de droite : rayon luminal normalisé  $R/R_0$ . Des lignes verticales mettent en évidence le changement d’un type d’événement détecté à l’autre.

Enfin, nous passons au niveau microscopique en décrivant les dynamiques cellulaires des CEs et des cellules musculaires lisses sécrétoires (CMLSs) dans l’intima et dans la média.

La Figure 4 présente, pour les cas EG et EPL, les instants où les remodelages hémodynamiques sont effectués. Pour chaque symbole de cette figure, un événement terminal des critères (3) a été localisé. En fonction des instants de remodelage, nous rapportons la position longitudinale normalisée du compartiment artériel expérimentant ce critère, noté  $z_c/R_0$ , ainsi que le rayon luminal normalisé du compartiment associé, noté  $R_c/R_0$ . Cette figure permet d’avoir un aperçu de la dynamique des lésions au travers des dynamiques des remodelages qui ont des comportements non-triviaux. La lecture de ce graphique permet de localiser les zones et les intervalles d’intérêt dans l’évolution des lésions.

Au temps court, entre 0 et 10 jours, les deux types d’endommagements présentent la même évolution de la détection des critères (3) spatialement et temporellement. La zone de forte croissance tissulaire est localisée au centre des zones endommagées ( $z/R_0 \sim 20$ ) et la décroissance du rayon luminal  $R_c$  est identique pour les cas EG et EPL. Il est à noter qu’au cours des dix premiers jours, la zone de forte croissance tissulaire se déplace en aval de la lésion maximale initiale à  $z/R_0 = 20$ .

À partir du jour 10, les cas EG et EPL cessent d’avoir le même comportement. Dans le cas EG, le  $R_c$  diminue lentement et atteint sa valeur minimale ( $R_c = 0.91R_0$ ) au jour 19 en  $z_c^G = 20.4R_0$ . Dans le cas EPL,  $R_c$  continue de diminuer jusqu’à atteindre un premier minimum ( $R_c = 0.89R_0$ ) à  $t = 17.6$  jours en  $z_c^P = 20.8R_0$ . Pendant les deux phases de décroissance de  $R_c$ , les événements détectés sont tous de type rétrécissement (3b).

Comme les deux dynamiques de remodelage divergent vers le jour 20, nous discutons maintenant uniquement de l'évolution du cas EG, pour ensuite revenir sur le EPL au paragraphe suivant. Pour le cas EG, il y a un point de rupture dans la détection des critères de remodelage à 21.5 jours matérialisé par la détection d'un premier critère d'élargissement (3a) en  $z_c^{\text{EG}} = 20.1R_0$ . Cette détection produit un saut dans l'évolution de  $z_c^{\text{G}}/R_0$  (voir Figure 4). Cela reflète le fait qu'après  $\sim 20$  jours dans la zone initialement endommagée, il y a une résorption de la lésion plus marquée que les croissances tissulaires ayant lieu en aval de l'endommagement initial (voir Figure 5). Pour  $t \in [21.5, 46.4]$  jours, seuls les critères d'élargissement sont détectés dans le cas EG. À  $t = 47.7$  jours, un autre saut dans l'évolution de  $z_c^{\text{EG}}/R_0$  est observé. Il indique la détection d'un critère de rétrécissement (3b) localisé en aval de la zone initialement endommagée à  $z_c^{\text{EG}} = 22.2R_0$ . Enfin, un dernier saut, du critère de rétrécissement au critère d'élargissement, est constaté à  $t = 65.6$  jours. Jusqu'à  $t = 100$  jours, le rayon luminal  $R_c$  du cas EG augmente lentement.

Pour en revenir au cas EPL, le premier passage d'un critère de rétrécissement à élargissement est observé après celui du cas EG (à  $t = 24$  jours en  $z_c^{\text{EPL}} = 20.2R_0$ ). Entre cet instant et jusqu'à  $t = 35.3$  jours, seuls les événements d'élargissement sont détectés en aval et  $R_c^{\text{EPL}}$  augmente. Du jour 35.3 au jour 57.2, correspondant au dernier changement de type d'événement détecté, la lésion entre dans une autre phase de croissance en aval de la zone lésée. Celle-ci atteint le rayon luminal compartimental minimum ( $R_c = 0.87R_0$ ) à  $t = 51.3$  jours en  $z_c^{\text{EPL}}/R_0 \sim 22.5$ . Enfin à partir du jour 57.5 jusqu'à  $t = 100$  jours, les événements détectés sont de type élargissement (3a) et  $R_c^{\text{EPL}}$  croît lentement comme pour le cas EG.

En résumé, les nombres de critères détectés durant les 100 premiers jours, présentés en Figure 4, pour les lésions EG et EPL sont respectivement de 110 et 249 pour autant de CFD réalisées. À 100 jours, le cas EPL provoque environ deux fois plus de remodelage que le cas EG, alors qu'à  $t \sim 40$  jours les nombres de critères détectés pour les cas EG et EPL sont respectivement de 63 et de 86. Cette importante différence, en termes de nombre de remodelages entre les deux cas, est causée par l'importante phase de croissance tissulaire en aval de la blessure initiale du cas EPL (voir Figure 5). Ainsi, la dynamique lésionnaire en aval de la blessure initiale, induite par la dynamique des espèces vasculaires sous-jacentes, dans le cas EPL est exacerbée par rapport au cas EG.

Nous décrivons les évolutions spatio-temporelles du rayon luminal des artères dans les cas EG et EPL présentées sous la forme de graphique en pseudo-couleurs en Figure 5 (a) et (b). Les graphiques en pseudo-couleurs présentés dans cet article ont été obtenu avec une interpolation de Gouraud (bi-linéaire) des données des simulations compartimentales. Les graphiques permettent la visualisation globale de l'apparition des lésions et des déplacements en aval des zones lésées initialement. En complément, des instantanés des morphologies lumineales sur plusieurs instants permettent une comparaison quantitative du rayon luminal entre les deux types de blessure en Figure 5 (c) et (d),

Concernant la Figure 5 (a) et (b), et comme déjà décrit lors de la présentation de la dynamique de remodelages hémodynamiques, nous observons, entre 0 et 20 jours, l'apparition des lésions dans les zones endommagées à la fois pour EG et EPL. Après 20 jours, les lésions se développent en aval de la lésion initiale, fortement pour le cas EPL puisque la lésion se trouve à  $t = 100$  jours en  $z \sim 24.1R_0$ , et dans une moindre mesure pour la lésion EG atteignant  $z \sim 22.9R_0$  à

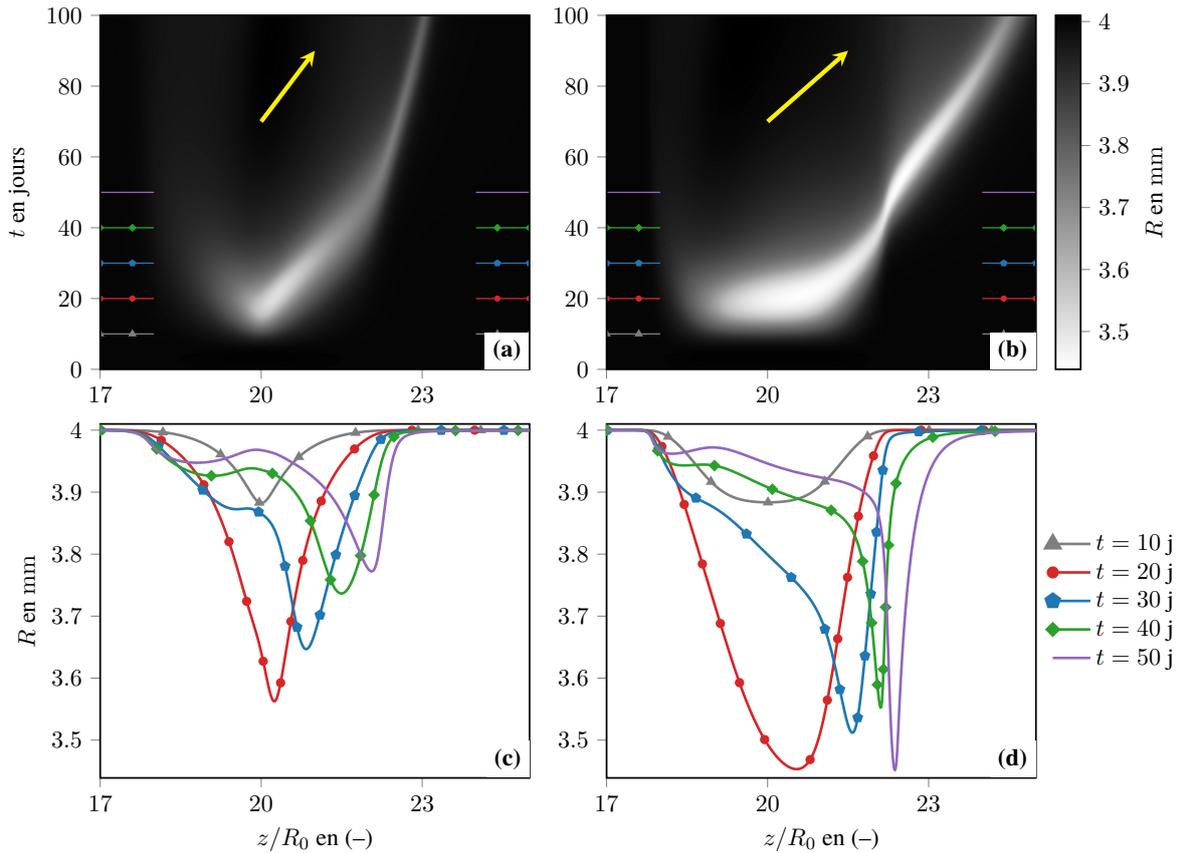


FIG. 5 : Évolution spatio-temporelle du rayon luminal artériel  $R(t, z)$  pour l'EG (a) et l'EPL (b). L'abscisse est la direction longitudinale normalisée par le rayon luminal initial de l'artère  $z/R_0$ . Pour (a) et (b), l'ordonnée représente le temps en jours. Les flèches montrent le déplacement des lésions en aval des zones endommagées initiales. Instantanés de  $R(t, z)$  à 10, 20, 30, 40 et 50 jours pour l'EG (c) et l'EPL (d). Les traits verticaux de couleurs en (a,b) marquent les instants où sont tracés les instantanés de  $R(t, z)$  en (c,d).

$t = 100$  jours. Dans les deux cas, ce déplacement s'explique par la distribution de la CPH en aval de la lésion naissante entre 0 et 20 jours (voir Figure 6) induisant une zone de croissance des tissus grâce aux hypothèses biochimies du modèle (voir Figure 8).

Dès que la lésion commence à se déplacer vers l'aval, cela initie l'auto-entretien de ce déplacement. En effet, en aval d'une sténose se développant, une nouvelle zone sujette à la croissance apparaîtra avec des faibles valeurs de CPH. Ces répartitions de CPH expliquent le mouvement continu de la lésion vers l'aval souligné par les flèches en Figure 5 (a) et (b). À noter que dans le cas EG, la lésion maximale est observée à  $t = 20.9$  jours en  $z \sim 20.3R_0$ . À partir de cet instant, la lésion décroît au fur et à mesure qu'elle se déplace, *i.e.* la croissance tissulaire perd en intensité. Au contraire dans le cas EPL, la lésion maximale ( $R = 3.439$  mm) est observée à  $t = 54.1$  jours en  $z \sim 22.5R_0$ , mais à  $t = 20$  jours en  $z \sim 20.5R_0$  une croissance de même intensité ( $R = 3.453$  mm) est observée (voir Figure 5 (d)). Cela met en évidence la principale différence entre les deux modèles de blessures : le cas EPL rencontre une nouvelle phase de croissance tissulaire, lors du déplacement aval de la lésion, plus importante que la croissance tissulaire initialement induite par la désendothélisation. Ainsi, les zones avales aux sténoses peuvent être plus sujettes à la croissance tissulaire, induite par les valeurs de contrainte pariétale, que la zone initialement endommagée. Cette différence est principalement due aux différences morphologiques des lésions à court terme qui pilote la variation longitudinale de la CPH (voir Figures 5 (c,d) et 6).

Dans le cas EG, la sténose est plus lisse que dans le cas EPL (voir Figure 5 (c) et (d) à  $t = 40, 50, 60$  jours). Ces différences morphologiques induisent des CPHs plus faibles en aval de la lésion pour le cas EPL comme le montre la Figure 6 à partir de  $t = 15$  jours. Notre modèle, associé à un endommagement porte-lisse, prédit donc une phase de croissance tissulaire importante non induite par la blessure initiale mais bien par les distributions de CPH promotrices de croissance tissulaire. Cette réponse macroscopique du modèle d'HI est consistante avec l'hypothèse des zones de faible CPH promotrices de pathologie [9, 7]. Cette réponse du modèle n'est construite qu'à partir des hypothèses faites à l'échelle de la cellule.

Finalement pour conclure sur les variables macroscopiques, les variations spatio-temporelles de la contrainte pariétale hémodynamique (CPH) sont abordées. Nous présentons en Figure 6 les variations spatiales de la CPH sur plusieurs générations artérielles dans les cas EG et EPL.

Au temps court dans la zone fortement blessée, la CPH du cas EG est supérieure à celle du cas EPL. Rapidement, à partir de  $t = 20$  jours, les maximums des CPHs dans les deux cas se déplacent en aval de la blessure initiale et une zone de faible CPH ( $\tau_p/\tau_p^{\text{ph}} < 1$ ) apparaît en aval des maximums. La forme de l'endommagement initiale conditionne au temps court la forme prise par la lésion. Dans le cas gaussien, celle-ci forme un pic assez intense jusqu'à  $t = 20$  jours (voir Figure 5) et nous retrouvons cette forme dans la variation spatiale de la CPH pour  $t = 10, 14.8, 20$  jours avec une zone de contrainte plus faible en aval. En revanche, après 20 jours, les localisations des faibles CPHs exercées en aval de l'endommagement initiale sont corrélées, avec un effet de retard, avec les zones de croissances tissulaires responsables du déplacement macroscopique lésionnaire (voir Figure 5). Après 20 jours, la distribution des CPHs pilotent la dynamique lésionnaire d'après cette étude macroscopique. L'autre résultat important à tirer de cette figure est que le déplacement du maximum de CPH, ainsi que sa valeur, est exacerbée dans le cas EPL par rapport au cas EG. Cette remarque s'applique également aux minimums

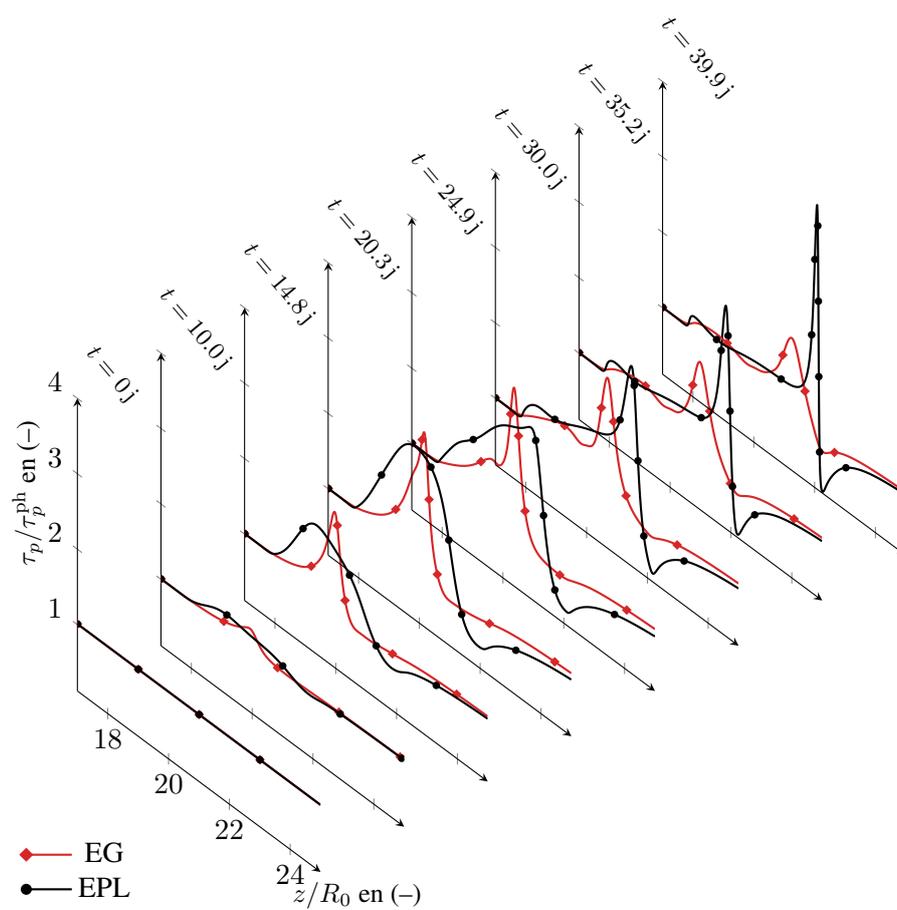


FIG. 6 : Évolution de la norme de la contrainte pariétale hémodynamique normalisée en fonction de plusieurs générations artérielles aux instants  $t = 0, 10.0, 14.8, 20.3, 24.9, 30.0, 35.2, 39.9$  jours dans les cas EG (losanges) et EPL (cercles).

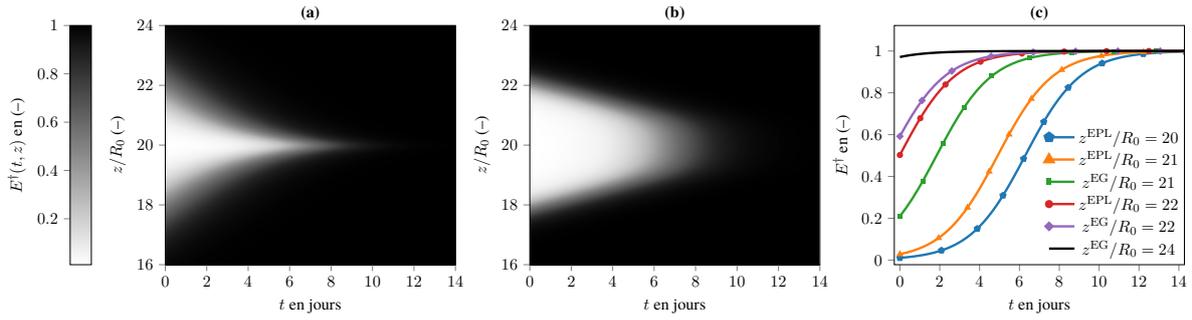


FIG. 7 : Évolution des cellules endothéliales normalisées par les valeurs maximales des compartiments,  $E^\dagger(t, z) = E(t, z)/E_{\max}(z)$ , au cours des 14 premiers jours pour l'EG (a) et l'EPL (b). L'abscisse et l'ordonnée représentent respectivement le temps et la direction longitudinale normalisée  $z/R_0$ . (c) Évolutions de  $E^\dagger(t)$  en plusieurs positions longitudinales caractéristiques.

de CPH qui sont plus faibles en endommagement porte-lisse.

Nous passons ci-dessous à la présentation des résultats des expériences au niveau cellulaire. Premièrement, nous analysons le processus de réendothélisation suivant les deux cas considérés. Les Figures 7 (a) et (b) montrent les évolutions spatio-temporelles de la population de CEs via la variable  $E^\dagger(t, z) = E(t, z)/E_{\max}(z)$ , le nombre de CEs  $E(t, z)$  normalisé par les valeurs maximales des compartiments  $E_{\max}(z)$ . Les CEs suivent une dynamique logistique non-couplée avec les autres variables du modèle [6]. La Figure 7 présente donc différentes dynamiques logistiques propres à chaque compartiment, où la seule différence entre les dynamiques réside dans la condition initiale appliquée  $E^\dagger(t_0, z)$ . Nous traçons en Figure 7 (c) la dynamique de régénération des CEs en quatre positions longitudinales respectivement  $z/R_0 = 20, 21, 22$  et  $24$ . La principale différence entre les cas EG et EPL concerne la longueur de la zone sévèrement endommagée ( $E^\dagger(t_0, z \in [z_l, z_u]) < 0.5$ ) selon nos conditions initiales de blessure définies en section 3. Selon le niveau de blessure initial, la réendothélisation complète est obtenue entre quelques heures (où  $d_0 < 0.1$ ) et 14 jours (où  $d_0 = 0.99$ ) (voir Figure 7 (c)). La régénération endothéliale dans les zones où  $d_0 > 0.5$  étant plus longue à cause de la dynamique logistique, nous observons dans l'EPL qu'une grande partie de la zone initialement lésée l'est toujours à  $t = 6$  jours par rapport au cas EG, où une fine bande centrée sur  $z/R_0 = 20$  reste encore significativement blessée ( $E^\dagger < 0.5$  à 6 jours).

Nous évaluons maintenant les conséquences de ces deux types de blessures sur les dynamiques des CMLSs dans l'intima et la média. Nous présentons en Figure 8 les dynamiques des CMLSs prédites par le modèle au sein des couches intima et média entre 0 et 100 jours pour les deux cas considérés. La première ligne de la Figure 8 montre la dynamique des CMLSs intimaux  $S_1^\dagger(t, z)$ , le nombre de CMLSs  $S_1(t, z)$  divisé par le nombre physiologique de CMLSs des compartiments  $S_1^{\text{ph}}(z)$ . Les deux endommagements initiaux déclenchent une hyperplasie au centre des zones endommagées à court terme ( $t < 15$  jours). Rapidement, les lésions se résorbent dans la région centrale comme visible en Figure 8 (c). Ces deux phases de rétrécissement et d'élargissement, déjà observées dans le cas 1D [6], sont pilotées par la dynamique des propriétés fonctionnelles des espèces, elle-même pilotée par la dynamique des facteurs de croissance et la dynamique de la contrainte pariétale. Une hyperplasie intima importante dans les régions en

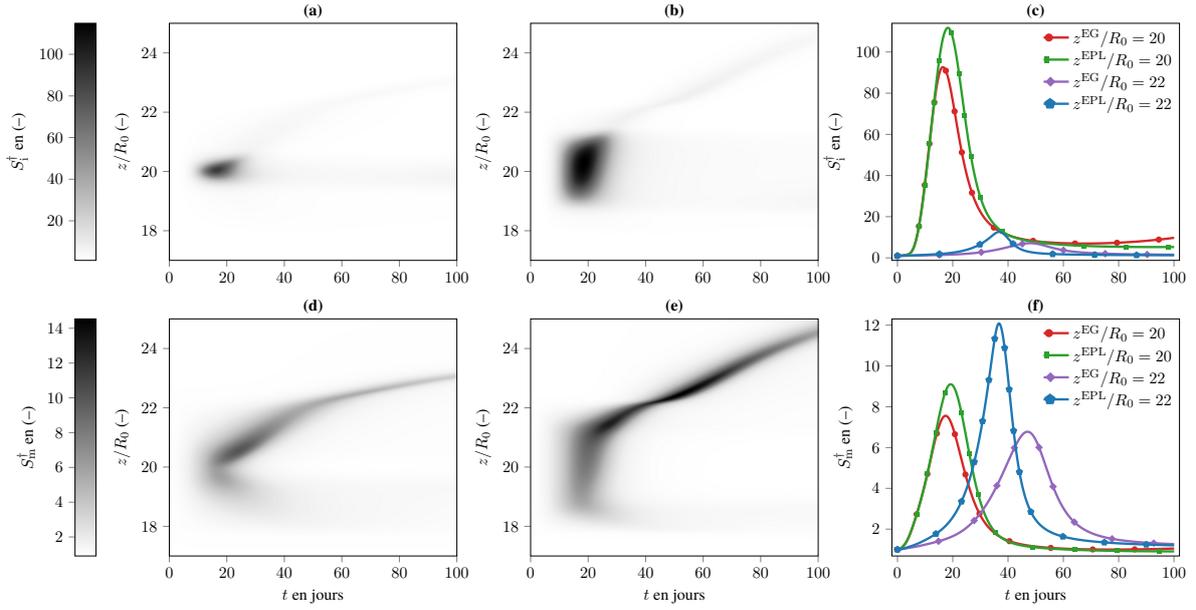


FIG. 8 : Évolutions des populations de CMLSs normalisées dans l'intima et la média  $S_{i,m}^\dagger$ , dans les cas EG et EPL entre 0 et 100 jours. Première ligne : CMLSs intimaux  $S_i^\dagger(t, z)$  dans le cas EG (a), dans le cas EPL (b) et évolution temporelle de  $S_i^\dagger(t)$  à plusieurs positions caractéristiques en (c). Deuxième ligne : CMLSs médiales  $S_m^\dagger(t, z)$  dans le cas EG (d), dans le cas EPL (e) et évolution temporelle de  $S_m^\dagger(t)$  à plusieurs positions caractéristiques en (f).

aval des blessures initiales ( $z/R_0 > 20$ ) n'est observée, ni dans le cas EG, ni dans le cas EPL. Ce manque d'HI significatif dans ces régions est dû à l'absence de migration des cellules de la média vers l'intima (données non présentées). Une autre conséquence de l'absence d'expression de la migration cellulaire est la prédiction de l'hyperplasie médiale dans les zones en aval dont nous discutons maintenant.

La deuxième ligne de la Figure 8 présente les populations de CMLSs médiales adimensionnées  $S_m^\dagger(t, z)$ . Dans les cas EG et EPL, nous observons une dynamique spatio-temporelle d'une hyperplasie se développant dans les zones endommagées au temps court ( $t < 15$  jours). Ensuite, celle-ci se déplace principalement et de façon soutenue vers l'aval des zones blessées initialement, pour les deux types d'endommagements.

D'après ces observations cellulaires, à court terme, la lésion est provoquée par la dénudation de l'endothélium qui active une prolifération des CMLSs. Dans le cas EPL, il est important de souligner que l'intensité de l'hyperplasie médiale est maximale dans les régions en aval où les endommagements endothéliaux initiaux étaient négligeables (voir Figure 7). Ainsi, on trouve les maximums de CMLSs médiales : pour EG  $S_m^{\dagger, \max} = 10.89$  à  $t = 24.57$  jours en  $z/R_0 = 20.59$  et pour EPL  $S_m^{\dagger, \max} = 14.54$  à  $t = 52.28$  jours en  $z/R_0 = 22.46$ .

En comparant les prédictions du modèle d'HI suivant les deux types d'endommagement, nous observons une croissance tissulaire fortement modulée par la morphologie de la sténose. En effet, nous notons qu'en présence d'une sténose ayant une morphologie lisse/diffuse, comme celle induite par l'EG à  $t = 20$  jours (voir Figure 5 (c)), la réponse hyperplasique du modèle de croissance tissulaire en aval de cette sténose est moindre que celle produite par la désendothélisation initiale. Au contraire, pour une sténose ayant une morphologie raide/focale, comme

celle induite par l'EPL à  $t = 20$  jours (voir Figure 5 (d)), la réponse hyperplasique du modèle de croissance tissulaire en aval de cette sténose est d'une intensité similaire que celle induite par la désendothélisation.

## 5 Conclusion

Dans ce travail, notre modèle d'HI [6] a été appliqué avec succès en configuration d'artère idéalisée axisymétrique dans laquelle une hémodynamique stationnaire est considérée. Les évolutions spatiale et temporelle de la lésion initiale ont été simulés à partir de deux modèles d'endommagements de l'endothélium.

L'objectif principal était d'évaluer les réponses du modèle dans deux zones de l'écoulement d'intérêt, *e.g.* les zones de faibles et de fortes contraintes pariétales. Dans un deuxième temps, nous souhaitons également apprécier l'influence du modèle de désendothélisation sur le développement pathologique prédit par notre modèle en artère axisymétrique.

En considérant deux modèles d'endommagement, nous avons pu évaluer l'influence de cette condition initiale sur les évolutions spatio-temporelles des lésions. Les deux endommagements initiaux, focal pour celui appelé porte-lisse (EPL), et diffus pour celui appelé gaussien (EG), induisent, dans la zone désendothélisée, des lésions de morphologiquement similaire. Dans ces zones, des lésions hyperplasiques de type focale ou diffuse se développent sur une période de 20 jours après la blessure initiale. Ensuite, celles-ci se résorbent et les lésions deviennent de plus en plus fibreuses. Au-delà du 20<sup>ième</sup> jour, alors que la sténose est maximale dans la zone blessée, notre modèle d'HI prédit un nouveau développement hyperplasique en aval de la sténose en EPL et en EG. Cette croissance tissulaire est induite par des zones de faibles CPHs en aval de la sténose provoquée par la désendothélisation.

Un déplacement lésionnaire est prédit dans les deux endommagements à la suite de l'apparition des sténoses dans les zones initialement désendothélisées. La lésion se déplace vers l'aval de façon progressive avec une vitesse de déplacement influencée principalement par la morphologie de la sténose. Dès que la lésion commence à se déplacer vers l'aval, cela initie l'auto-entretien de ce déplacement (voir flèches en Figure 5 (a,b)). Ce mécanisme est prédit par le modèle puisque, d'une part, la faible intensité de CPH en aval d'une sténose naissante induit une nouvelle zone sujette à la croissance tissulaire, et d'autre part, la forte intensité de CPH dans la zone de sténose maximale favorise la décroissance tissulaire (voir Figures 5 et 6).

Macroscopiquement, la sensibilité du modèle aux zones de protection et de promotion de la pathologie est qualitativement consistante avec les résultats expérimentaux [9, 7]. Cependant, nous n'avons pas pu valider quantitativement les prédictions de notre modèle en termes de déplacement lésionnaire avale. En effet, à notre connaissance, il n'existe pas de données expérimentales sur l'évolution spatio-temporelle des lésions d'hyperplasie intimale que nous pourrions transposer sur nos expériences *in silico*.

La modélisation des hypothèses biologiques et biochimiques venant de l'échelle cellulaire permet de retrouver des comportements macroscopiques observés expérimentalement avec des zones protectrices et promotrices de pathologie. D'après nos simulations, l'endommagement initial jouent un rôle central dans la genèse de l'hyperplasie intimale, tandis que la contrainte hémodynamique pariétale locale pilote l'évolution spatio-temporelle des lésions.

Nous constatons également que la morphologie de la sténose a une incidence sur la dynamique du modèle de croissance tissulaire : une morphologie de la sténose plus lisse/diffuse, comme celle induite par le modèle EG, entraîne une réponse hyperplasique moindre qu’une morphologie raide, induite par le modèle EPL.

## A Informations complémentaires sur les CFDs

La Table 1 présente les conditions limites `OpenFOAM` traduisant les équations (1). La Table 2 donne les schémas au second ordre discrétisant les opérateurs différentiels des équations de Navier–Stokes.

	$u$	$p$
Entrée	<code>parabolicInletVelocity</code>	<code>zeroGradient</code>
Sortie	<code>pressureInletOutletVelocity</code>	<code>fixedValue 0</code>
Endothélium	<code>fixedValue (0 0 0)</code>	<code>zeroGradient</code>
Wedge 0 & 1	<code>wedge</code>	<code>wedge</code>

TAB. 1 : Conditions limites utilisées pour les simulations hémodynamiques avec `OpenFOAM`. `parabolicInletVelocity` est une condition limite implémentant la solution de Poiseuille.

ddtSchemes	gradSchemes	divSchemes	laplacianSchemes	interpolationSchemes	snGradSchemes
<code>steadyState</code>	<code>leastSquares</code>	<code>bounded Gauss linearUpwind grad(U)</code>	<code>Gauss linear corrected</code>	<code>linear</code>	<code>corrected</code>

TAB. 2 : Schémas numériques d’`OpenFOAM` utilisés pour les discrétisations des opérateurs gradient, divergence et laplacien ainsi que les schémas d’interpolation et de discrétisation en temps des équations de Navier–Stokes.

## B Convergence de maillage d’une blessure gaussienne

Cette annexe présente les études de convergence de maillage qui ont permis de choisir les paramètres de maillages utilisés dans ce travail, pour le domaine luminal et pariétal. Les calculs présentés dans cette section ont été réalisés sur l’endommagement de type gaussien (EG).

Une première étude, illustrée en Figure 9 (a), impose des maillages conformes pour la CFD et le modèle d’hyperplasie intimale afin de choisir la discrétisation pertinente dans la zone endommagée. En fonction du nombre de points du maillage pariétal  $N_{TG}^M$ , dans une zone développant la pathologie, la Figure (a) présente les erreurs relatives moyenne et maximale de rayon luminal à  $t = 60$  jours ( $R_l(z, t = 60j)$ ), basées sur le maillage le plus fin ( $N_{TG}^M = 1301$ ). De cette étude, nous choisissons  $N_{TG}^M = 1001$ .

Comme l’ensemble du couplage entre l’hémodynamique et le modèle d’HI est basé sur les variations longitudinales de la contrainte pariétale hémodynamique (CPH), et compte tenu de l’influence de la CPH sur la croissance tissulaire, le facteur le plus limitant pour une simulation précise du modèle en axisymétrique est le calcul de la CPH. Afin de disposer d’une CFD suffisamment bien résolu, deux paramètres du maillage luminal ont été testés :

- la discrétisation dans la direction radiale ;

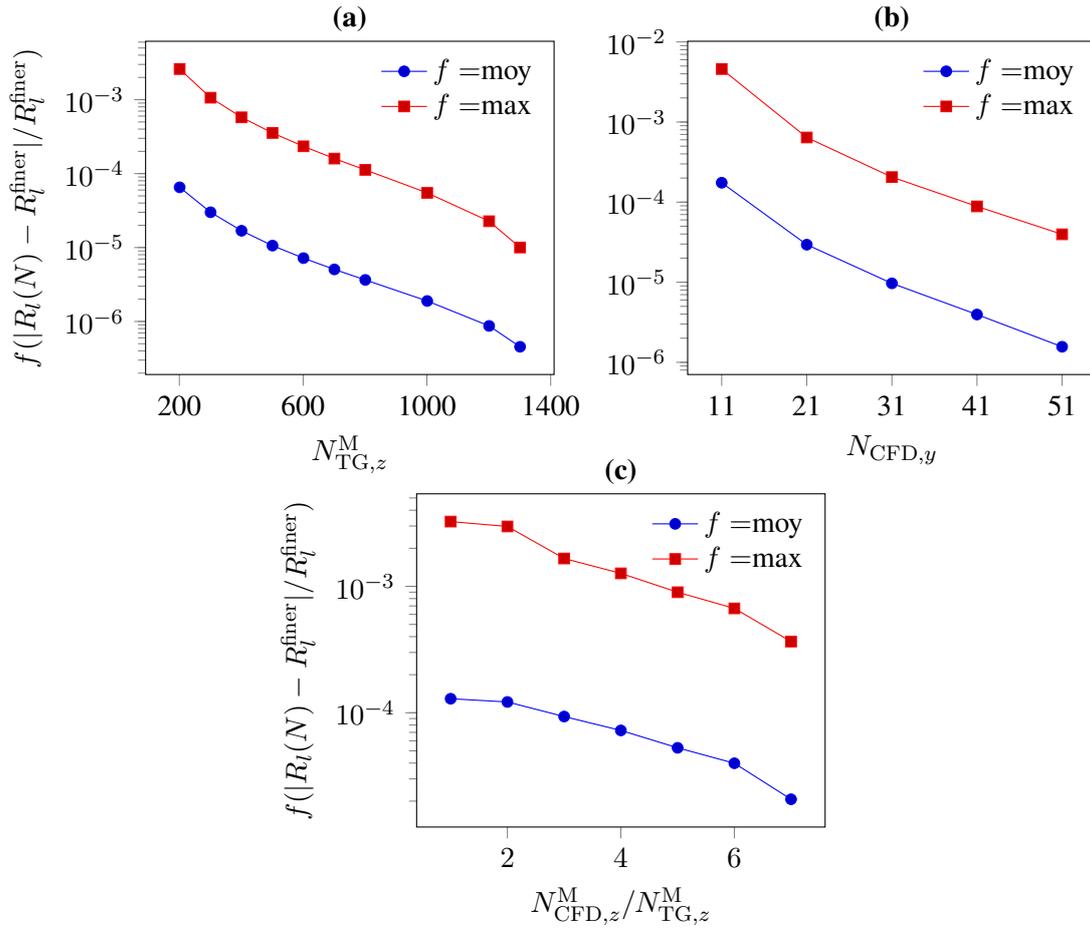


FIG. 9 : Erreurs relatives moyenne et maximale basées sur le rayon luminal à  $t = 60$  jours par rapport au maillage plus fin en endommagement gaussien. **(a)** Évolution des erreurs relatives en fonction du nombre de points longitudinaux dans la zone centrale  $N_{\text{CFD},z}^M$ . Le maillage le plus fin a  $N_{\text{CFD},z}^M = 1301$  points. Cette étude impose des maillages conformes entre les domaines. **(b)** Évolution des erreurs relatives en fonction du nombre de points dans la direction radiale du maillage luminal  $N_{\text{CFD},y}$ . Le maillage le plus fin a  $N_{\text{CFD},y} = 51$  points. **(c)** Évolution des erreurs relatives en fonction du rapport entre le nombre de points longitudinaux des maillages luminal et pariétal pour  $N_{\text{TG}}^M = 1000$ .

- la discrétisation dans la direction longitudinale.

Pour évaluer les influences des discrétisations suivant  $y$  et  $z$ , nous étudions l'influence du nombre de points dans ces directions ( $N_{\text{CFD},y}$  et  $N_{\text{CFD},z}^M$ ) en Figure 9 **(b)** et **(c)**. En Figure **(b)**, on observe une forte dépendance du nombre de points de maillage suivant la direction radiale. De cette étude, nous choisissons  $N_{\text{CFD},y} = 51$ . La Figure 9 **(c)** montre, en fixant  $N_{\text{TG}}^M = 1000$ , l'influence de l'augmentation de la discrétisation longitudinale du maillage CFD sur les erreurs relatives du rayon luminal à  $t = 60$  jours, basées sur le maillage CFD le plus fin avec  $N_{\text{CFD},z}^M/N_{\text{TG}}^M = 8$ . À partir de cette étude de convergence, nous imposons dans les expériences *in silico*  $N_{\text{CFD},z}^M/N_{\text{TG}}^M = 7$ .

## Références

- [1] V. Calvez, J.G. Houot, N. Meunier, A. Raoult, et G. Rusnakova. Mathematical and numerical modeling of early atherosclerotic lesions. *ESAIM : Proc.*, 30 :1–14, 2010. doi : 10.1051/proc/2010002.
- [2] A. Carrel et C.C. Guthrie. Results of the biterminal transplantation of veins. *The American Journal of the Medical Sciences*, 132 :415–422, 1906.
- [3] G. Di Tomaso, C. Pichardo-Almarza, O. Agu, et V. Díaz-Zuccarini. A multiscale and patient-specific computational framework of atherosclerosis formation and progression : A case study in the aorta and peripheral arteries. *Procedia Computer Science*, 51 :1118–1127, 2015. doi : 10.1016/j.procs.2015.05.281.
- [4] F. Donadoni, C. Pichardo-Almarza, M. Bartlett, A. Dardik, S. Homer-Vanniasinkam, et V. Díaz-Zuccarini. Patient-specific, multi-scale modeling of neointimal hyperplasia in vein grafts. *Frontiers in Physiology*, 8 :226, 2017. doi : 10.3389/fphys.2017.00226.
- [5] C. Geuzaine et J.F. Remacle. Gmsh : A 3-D finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 79(11) :1309–1331, 2009. doi : 10.1002/nme.2579.
- [6] J. Jansen, X. Escriva, F.S. Godeferd, et P. Feugier. Multiscale bio-chemo-mechanical model of intimal hyperplasia. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2022. doi : 10.1007/s10237-022-01558-5.
- [7] V. Peiffer, S.J. Sherwin, et P.D. Weinberg. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis ? a systematic review. *Cardiovascular Research*, 99(2) :242–250, 2013. doi : 10.1093/cvr/cvt044.
- [8] The OpenFOAM Foundation. *OpenFOAM v5 User Guide*. OpenCFD Ltd., 5.0 edition, 2017.
- [9] J.J. Wentzel, F.J.H. Gijzen, N. Stergiopoulos, P.W. Serruys, C.J. Slager, et R. Krams. Shear stress, vascular remodeling and neointimal formation. *Journal of Biomechanics*, 36(5) : 681–688, 2003. doi : 10.1016/S0021-9290(02)00446-3.