

**Titre :** Modélisation et simulation de l'écoulement hémodynamique couplé à la croissance tissulaire de l'endofibrose artérielle dans l'artère iliaque.

**Résumé :**

L'endofibrose est une pathologie vasculaire multiéchelle et multifactorielle induite par la pratique intensive d'une activité sportive d'endurance. La pathologie produit un épaississement de la paroi artérielle et une réduction du calibre de la lumière artérielle chez des patients jeunes en bonne santé. L'endofibrose a été de plus en plus abordée au fil des années dans la littérature en chirurgie vasculaire mais sa physiopathologie reste mal comprise. Récemment, un lien a été proposé entre l'endofibrose et une autre pathologie vasculaire mieux connue : l'hyperplasie intimale. Une compréhension claire des interactions entre cellules vasculaires, hémodynamique et biochimie de la paroi vasculaire est essentielle pour bien comprendre les mécanismes qui contrôlent la croissance tissulaire et le développement pathologique. Ce manuscrit est consacré au développement et à la simulation d'un modèle multiéchelle et multiphysique de l'endofibrose/hyperplasie intimale.

Un nouveau cadre numérique multiéchelle d'un modèle bio-chimio-mécanique de l'hyperplasie intimale est proposé. Dans la paroi artérielle, notre modèle est composé d'équations différentielles cinétiques pour les principaux types de cellules vasculaires, le collagène et les facteurs de croissance. L'hémodynamique est modélisée avec les équations de Navier-Stokes. Des hypothèses de couplage entre les échelles de temps et d'espace sont proposées pour construire une modélisation de cette pathologie complexe. Nous étudions les interactions entre hémodynamique, dynamique cellulaire et biochimie sur le développement de l'hyperplasie/endofibrose intimale en appliquant notre modèle sur diverses expériences *in silico*.

Premièrement, nous présentons un cas-test monodimensionnel pour valider notre modèle en comparant ses résultats avec des expériences de modèles animaux sur l'hyperplasie intimale. Notre modèle reproduit de nombreux phénomènes cellulaires qui ont un rôle central dans la physiopathologie de l'hyperplasie intimale. Les résultats sont quantitativement et qualitativement cohérents avec les résultats expérimentaux au temps court et au temps long.

Ensuite, en utilisant une approche compartimentale, nous simulons notre modèle en configuration d'artère idéalisée 2D axisymétrique, dans laquelle une hémodynamique stationnaire est considérée. Les simulations de deux types de désendothélisations évaluent les réponses du modèle dans une configuration où la contrainte pariétale hémodynamique, exercée sur la surface endothéliale, est répartie sur toute la longueur de l'artère. Macroscopiquement, le comportement de notre modèle dans les zones patho-protectrices et patho-promotrices est qualitativement cohérent avec les résultats expérimentaux.

De plus, en considérant deux types de blessures, nous évaluons l'influence de cette condition initiale sur l'évolution spatio-temporelle des lésions prédites par le modèle.

Enfin, en configuration artère 2D-axisymétrique, nous étudions l'influence de l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée sur la prédiction de l'évolution des lésions du modèle en post-désendothélisation. La dynamique de la lésion avec l'hypothèse pulsée diverge rapidement de celle prédite avec l'hypothèse stationnaire. Ces résultats suggèrent que l'hypothèse d'une hémodynamique pulsée est déterminante sur la dynamique lésionnaire prédite par notre modèle.

**Mots-clés :**

Hyperplasie intimale ; endofibrose ; remodelage & croissance tissulaire ; hémodynamique ;  
modélisation multiéchelle ; biochimie

**Title :** Modeling and simulation of hemodynamic flow coupled with tissue growth of arterial endofibrosis in the iliac artery.

**Abstract :**

Endofibrosis is a multiscale and multiphysic vascular pathology induced by intensive practice of an endurance sport activity. The pathology produces an arterial wall thickening and a reduction of the arterial lumen calibre on a young and healthy population. Endofibrosis was addressed increasingly over the years in the vascular surgery literature but its physiopathology is poorly understood. Recently a link has been proposed between endofibrosis and another well-known vascular pathology : intimal hyperplasia. A clean understanding of the interactions of vascular cells, hemodynamics and vascular wall biochemistry is essential to completely understand the mechanisms that control vascular cell growth and the pathological onset. This manuscript is devoted to the development and the simulation of a multiscale and multiphysic model of endofibrosis/intimal hyperplasia.

A novel computational multiscale framework of a bio-chemo-mechanical model for intimal hyperplasia is proposed. Within the arterial wall, our model is made of kinetic differential equations for key vascular cell types, collagen and growth factors. The hemodynamics is modeled with the Navier-Stokes equations. Coupling hypothesis among time and space scales are proposed to build a tractable modelling of such a complex pathology. We investigate the interactions between hemodynamics, cellular dynamics and biochemistry on the development of intimal hyperplasia/endofibrosis by applying our model to various *in silico* experiments.

Firstly, we present a monodimensional test-case for validation by comparing the results with animal models experiments on intimal hyperplasia. Our model permits to capture many cellular phenomena which have a central role in the physiopathology of intimal hyperplasia. Results are quantitatively and qualitatively consistent with experimental findings at both short and long timescales.

Then, using a compartmental approach, we simulate our remodeling and tissue growth model in an idealized 2D-axisymmetric artery on which steady hemodynamic is assumed. *In silico* experiments of two types of endothelial injury evaluate the responses of the model in a configuration where the wall shear stress, exerted on the endothelial surface, is distributed over the entire axisymmetric artery.

Macroscopically, the behaviour of our model on the pathology-promoting and pathology-protective zones is qualitatively consistent with the experimental results. Furthermore, by considering two types of damage, we assess the influence of this initial condition on the spatio-temporal evolution of the lesions predicted by the model.

Finally, in 2D-axisymmetric artery configuration, we investigate the hypothesis of pulsatile hemodynamics on the lesion evolution prediction of the model after initial endothelial damage. With the hypothesis of pulsatile blood flow, the lesion dynamic diverge quickly from that predicted in steady blood flow. This result suggests that the hypothesis of pulsatile hemodynamics is decisive on the lesion dynamics predicted by our model.

**Keywords :**

Intimal hyperplasia; endofibrosis; growth & remodeling; hemodynamics; multiscale modelling; biochemistry