

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

EXTRACTION ET ANALYSE COMPARATIVE DES PROPRIÉTÉS
MÉCANIQUES INTRINSÈQUES DES PLAQUES DE CROISSANCE
PORCINES À QUATRE STADES DÉVELOPPEMENTAUX

ROXANNE WOSU

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES

(GÉNIE BIOMÉDICAL)

DÉCEMBRE 2010

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

EXTRACTION ET ANALYSE COMPARATIVE DES PROPRIÉTÉS
MÉCANIQUES INTRINSÈQUES DES PLAQUES DE CROISSANCE
PORCINES À QUATRE STADES DÉVELOPPEMENTAUX

présenté par : WOSU Roxanne

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

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

M. BUSCHMANN Michael, Ph.D, président

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

Mme PÉRIÉ-CURNIER Déphine, D.Sc, membre

DÉDICACE

À la mémoire de Miriam Wodo Wosu

Qui trop tôt nous a quittés pour se joindre au chœur invisible.

Que ton âme continue de chanter sereinement pour l'Éternité...

“Quel que soit l'objet que nous choisissons d'étudier,

nous réalisons qu'il est attelé à tout l'Univers”.

John Muir (1838-1914) Naturaliste et explorateur Américain.

REMERCIEMENTS

D'abord et avant tout, je tiens à remercier Dre Isabelle Villemure, ma directrice de recherche et professeure agrégée au département de génie mécanique à l'École Polytechnique de Montréal, pour m'avoir proposée ce sujet de recherche. Son encouragement continu, sa rigueur scientifique et en particulier son implication totale dans le suivi de ce projet ont été grandement appréciés et ont été essentiels pour la réalisation de ce projet.

Je souhaite remercier également Dr. Martin Lévesque, collaborateur et professeur agrégé au département de génie mécanique à l'École Polytechnique de Montréal, pour son implication en fournissant des conseils surtout sur les aspects plus techniques de ce projet.

Je tiens à exprimer toutes mes reconnaissances aux membres du Laboratoire de Mécanobiologie Pédiatrique (LMP) de Dre Isabelle Villemure pour leur disponibilité et leur aide pour l'accomplissement de ce projet. En particulier, je remercie Kim Sergerie pour la réalisation des travaux expérimentaux et aussi pour son support avec le modèle mathématique. Merci à Marc-Olivier Lacoursière, Bianca Gennaro, Marie-Claude Dubois-Rioux et Anne-Sophie Eveno qui ont été impliqués dans les travaux expérimentaux. Merci aussi à Anne-Laure Ménard pour sa gentillesse, sa patience et son aide. De plus, merci à Samira Amini, Irène Londono, Barthélémy Valteau, Farhad Mortazavi et Saba Pasha pour leur présence et bonne humeur pendant ma maîtrise.

Finalement, j'aimerais exprimer mes plus sincères reconnaissances à ma famille et mes amis pour leur encouragement et leur support sans faille. Je voudrais en particulier remercier mes parents - Léonard Wosu et Danielle Dionne-Wosu, ainsi que Ojike Wosu, Rose Wosu, Uchechi Wosu, Raymond Dionne, Filipp Goussev, Evelyn Enriquez-Stoiljkovic, Gloria Thevasagayam, Pamela Woo et Edmund Leung.

Ce projet a été financé par la Chaire de recherche du Canada en mécanobiologie du système musculosquelettique pédiatrique (I.V.), le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), ainsi que la fondation universitaire Pierre Arbour.

RÉSUMÉ

La croissance longitudinale du tissu osseux est régulée par les hormones, la nutrition, l'environnement génétique et les forces mécaniques. L'environnement mécanique constitue un élément clé dans ce processus, car des forces excessives peuvent être impliquées dans la progression des maladies musculosquelettiques infantiles et juvéniles. L'accentuation de leurs progressions coïncide souvent avec des périodes de croissance accélérées, notamment, les poussées de croissance juvéniles et adolescentes. La croissance longitudinale des os longs et des vertèbres s'opère au droit des plaques de croissance qui sont divisées en trois zones histologiques distinctes (réserve, proliférative, hypertrophique). Des études antérieures ont investigué le comportement biomécanique des plaques de croissance, ainsi que leurs zones histologiques, mais aucune étude n'a, à ce jour, caractérisé la variation de ce comportement avec le stade de développement. Cette étude vise à extraire les propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissance porcines à quatre stades de développement afin de caractériser la sensibilité biomécanique des plaques de croissance en fonction du stade développemental.

Dans des expériences antérieures, des explants de plaques de croissance porcines à quatre stades de développement (nouveau-né, quatre, huit et 18 semaines) ont été testés sous compression non confinée en relaxation de contraintes. Ces explants ont été soumis à une déformation de $1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ jusqu'à l'obtention de l'équilibre, suivant un critère de relaxation de 0.05 g/min. Les données expérimentales ont été récupérées et modélisées selon une loi de comportement biphasique isotrope transverse décrit par les perméabilités transverse (k_1) et hors plan (k_3), les modules d'Young transverse (E_1) et hors plan (E_3), et les coefficients de Poisson transverse (ν_{21}) et hors plan (ν_{31}). Le module d'Young hors plan (E_3) a été déterminé expérimentalement et la perméabilité hors plan (k_3) n'a pas été étudiée car elle est seulement déterminée de la compression confinée. L'extraction des quatre autres propriétés mécaniques (k_1 , E_1 , ν_{21} , ν_{31}) a été réalisée par un recalage des courbes expérimentales avec ce modèle mathématique en utilisant un algorithme d'optimisation. Afin d'améliorer la corrélation graphique avec les courbes expérimentales, une étude de sensibilité a été effectuée pour déterminer les propriétés mécaniques les plus influentes sur le comportement de ce modèle avec le but de potentiellement modifier la définition de la fonction d'erreur. Une procédure d'extraction des propriétés mécaniques intrinsèques a été développée pour ce recalage en utilisant

un algorithme d'optimisation globale, ainsi qu'une nouvelle définition de la fonction d'erreur basée sur l'erreur relative et la contrainte maximale. Les paramètres nécessaires pour l'utilisation de cet algorithme ont été déterminés avec une méthodologie rigoureuse, qui a permis d'évaluer et de confirmer leur performance avec des courbes analytiques et expérimentales. Puis, les propriétés mécaniques ont été extraites à l'aide de cette procédure pour tous les échantillons et à tous les stades de développement (méthode 1), ainsi que sur les courbes moyennes expérimentales, soit une par stade (méthode 2). Des analyses statistiques ont été réalisées afin de caractériser la variation des propriétés mécaniques en fonction du stade de développement, ainsi que l'existence de différences significatives entre les stades pour chaque propriété. Des analyses graphiques ont permis de déterminer de façon globale la variation du comportement mécanique entre les stades, ainsi que les différences significatives résultantes.

Les résultats de cette étude indiquent que les propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissances varient non linéairement avec le stade de développement. La tendance globale est une diminution de la rigidité (E_1 , E_3) et de la perméabilité (k_1), en conjonction avec une diminution continue de l'épaisseur de la plaque de croissance complète. Les différences marquées observées au stade de quatre semaines ont mené à la séparation de ce stade en deux sous groupes distinctes : (a) et (b). Contrairement à la tendance globale, le groupe (a) est caractérisé par une augmentation de la rigidité (E_1 , E_3) et une diminution de la perméabilité (k_1) de la plaque de croissance par rapport au stade nouveau-né, une particularité mécanique qui reste à expliquer. La procédure améliorée pour l'extraction des propriétés mécaniques produit de très bons résultats au niveau de la corrélation graphique. La méthode 1 démontre qu'il existe des différences significatives entre les stades de développement pour les modules d'Young transverse (E_1) et hors plan (E_3), ainsi que pour la perméabilité. Cependant, cette méthode ne fournit pas une bonne corrélation graphique avec les courbes expérimentales moyennes à cause de la non linéarité du modèle mathématique. La méthode 2 fournit une bonne corrélation graphique et montre qu'il existe des différences significatives entre les stades pour la contrainte maximale et la contrainte d'équilibre, mais elle ne renseigne pas sur les propriétés responsables de ces différences. Par conséquent, l'utilisation des deux méthodes permettrait de palier à leurs limites respectives, lorsqu'implémentées séparément. La combinaison des deux méthodes permet d'obtenir les tendances globales du comportement mécanique et ses différences significatives par rapport au stade développemental, ainsi que les tendances et différences pour chaque propriété

mécanique. Basé sur la grande variation entre les résultats de deux méthodes pour les valeurs de la perméabilité, il est également suggéré de mesurer expérimentalement cette propriété mécanique.

Ce projet aurait pu profiter d'informations sur les poids et les taux de croissance aux stades de développements respectifs pour les porcs utilisés. De plus, des échantillons des stades de croissance plus avancés en âge, comme la puberté et la maturité, n'ont pas été testés dans ce projet. En contrepartie, cette étude est la première à déterminer la variation du comportement biomécanique des plaques de croissance en fonction des stades développementaux pour un même modèle animal et d'os. Les résultats découlant de cette étude fournissent certains éléments de réponse pertinents sur la relation entre le comportement mécanique et les variations de croissance à certains stades de développement.

L'hypothèse de recherche, selon laquelle la flexibilité et la perméabilité de la plaque de croissance augmentent avec le stade développemental dû à une diminution en épaisseur de la zone de réserve, qui est la zone la plus volumineuse et est caractérisée chez le nouveau-né comme la zone la plus rigide, est donc partiellement confirmée. Cette tendance globale est observée, mais l'un des stades de croissance montre la tendance inverse. Le comportement mécanique de la plaque de croissance n'est donc pas constant et peut changer de façon marquée à des périodes particulières du développement. La réalisation d'une future étude avec des échantillons de plaque de croissance complète, ainsi que des zones anatomiques provenant des stades de croissance plus âgés, combinée avec la mesure de paramètres tels que le poids, le taux de croissance et le taux d'hormones permettra de caractériser plus concrètement et exhaustivement la sensibilité biomécanique des plaques de croissance en fonction du développement. Ces connaissances seront utiles pour la compréhension des pathologies musculosquelettiques progressives ainsi que pour le développement de nouvelles approches de traitement de ces déformations.

Mots clés: *plaque de croissance, compression non confinée, stade développemental, propriétés mécaniques isotrope transverse, modèle biphasique, évolution différentielle*

ABSTRACT

Bone growth is a process regulated by hormones, nutrition, genetics and mechanical forces. When excessive, mechanical forces have key implications in the progression of infantile and juvenile musculoskeletal deformities, where marked progression is clinically observed during periods of rapid growth, notably, the juvenile and adolescent growth spurts. Longitudinal growth of long bones and vertebrae occurs in growth plates, which are divided into three distinct histological zones (reserve, proliferative and hypertrophic). Previous studies have investigated the biomechanical behaviour of growth plates and its histological zones, but no study has characterized the variation of this behaviour with developmental stage. The objective of this study is to extract the intrinsic mechanical properties of the porcine growth plate at four developmental stages in order to characterize the biomechanical sensitivity of growth plates as a function of developmental stage.

In previous experiments, porcine growth plate explants at four developmental stages (newborn, four, eight and 18 weeks) were tested in unconfined compression under stress relaxation. These explants were subjected to a deformation of $1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ until equilibrium; corresponding to relaxation criteria of 0.05 g/min. Experimental data obtained from these experiments were modeled with a transversely isotropic biphasic mathematical model which is described by the transverse and out-of-plane permeabilities (k_1 , k_3), Young's moduli (E_1 , E_3), and Poisson's ratios (ν_{21} , ν_{31}). The out-of-plane Young's modulus (E_3) was determined experimentally and the out-of-plane permeability (k_3) was not studied as it is only determined from confined compression. Extraction of the four remaining mechanical properties (k_1 , E_1 , ν_{21} , ν_{31}) was done by curve fitting experimental curves with this mathematical model using an optimization algorithm. In order to improve graphical correlation with experimental curves, a sensitivity study was done to determine the mechanical properties that have the greatest effect on the behaviour of this model, with the goal of potentially modifying the error function. A procedure to extract intrinsic mechanical properties was developed for curve fitting using a global optimization algorithm and a new error function based the relative error and the maximal stress. The criteria necessary for the use of this algorithm were determined through a rigorous process that evaluated their performance with analytical and experimental curves. Using this curve fitting procedure, mechanical properties were extracted for all samples, at all developmental ages

(method 1), as well as for the average experimental curve at each stage (method 2). Statistical analyses were done in order to determine the variation of mechanical properties as a function of developmental stage and to determine if there were significant differences between stages for each property. Graphical analyses allowed for the determination of global trends regarding the variation of mechanical behaviour between stages, as well as the resulting significant differences.

The results of this study indicate that intrinsic mechanical properties vary nonlinearly with developmental stage. Overall, flexibility and permeability increase, in conjunction with a continuous decrease in thickness of the complete growth plate. Marked differences observed at the four week stage lead to the separation of this stage into two distinct subgroups: (a) and (b). In contrast to global trends, group (a) is characterized by an increase in stiffness (E_1 , E_3) and a reduction in permeability (k_1) of the growth plate, a particularity which has yet to be explained. The curve fitting procedure developed for extracting mechanical properties provided very good graphical correlation. Method 1 shows that there are significant differences between developmental stages for the Young's moduli and transverse permeability. However, this method does not produce good curve fits with average experimental curves. Method 2 provides good curve fits and shows significant differences between developmental stages with respect to maximum and equilibrium stress, but it is not capable of discerning which properties are responsible for these differences. Consequently, both methods of extracting mechanical properties should be used, as considered separately, they do not provide a comprehensive analysis. Together, these two methods provide a complete representation of average mechanical behaviour and significant differences between mechanical stages, as well as the trends and differences for individual mechanical properties. The large variation of values obtained for permeability using the two extraction methods suggests that this property should be measured experimentally.

Information on the weights and growth rates of the pigs used in the study at the different developmental stages would have been beneficial for this project. In addition, samples at more advanced growth stages, such as puberty and maturity, could not be obtained. In return, this is the first study to determine the variation of the biomechanical behaviour of growth plates as a function of developmental stage for the same animal and bone model. The results of the study provide information on the relationship between mechanical behaviour and the growth variations at certain developmental stages.

The hypothesis of the study, stating that the flexibility and permeability of the growth plate increases with developmental stage, due to a decrease in thickness of the reserve zone, characterized as the stiffest and largest zone at the newborn stage, is therefore partially confirmed. This global trend is observed, but one of the developmental stages shows the opposite. This observation shows that the mechanical behaviour of the growth plate is not constant and can change markedly depending on the stage attained at the point in time. A future study with samples of the growth plate and its anatomical zones from later developmental stages, with parameters such as weight, growth rate and hormone concentration would allow for a more explicit characterization of the biomechanical sensitivity of growth plates as a function of developmental stage. The characterization of growth plate biomechanical behaviour during these periods is useful for the development of new techniques and approaches in the treatment of progressive musculoskeletal deformities.

Keywords: *growth plate, unconfined compression, developmental stage, mechanical properties, transversely isotropic, biphasic model, differential evolution*

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ	V
ABSTRACT.....	VIII
TABLE DES MATIÈRES	XI
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XV
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XVIII
LISTE DES ANNEXES	XIX
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
1.1 Plaque de croissance et croissance osseuse	3
1.1.1 Localisation, structure et composition de la plaque de croissance	3
1.1.2 Ossification endochondrale	9
1.1.3 Modulation mécanique de la croissance et pathologies associés.....	12
1.2 Comportement mécanique des tissus cartilagineux en compression	18
1.2.1 Tests expérimentaux en compression.....	19
1.2.2 Modélisation du comportement mécanique.....	22
1.2.2 Extraction des propriétés mécaniques	29
1.3 Propriétés mécaniques des tissus cartilagineux en compression	38
CHAPITRE 2 RATIONELLE DU PROJET ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE.....	44
CHAPITRE 3 ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES ...	46
3.1 Étude de sensibilité des paramètres du TIPBE.....	46

3.2	Algorithme d'optimisation : évolution différentielle	57
3.2.1	Choix des paramètres de contrôle	57
3.2.2	Choix des bornes	59
3.2.3	Choix de la fonction d'erreur	64
3.3	Procédure d'optimisation	72
CHAPITRE 4 ARTICLE SCIENTIFIQUE : MECHANICAL PROPERTIES OF THE PORCINE GROWTH PLATE VARY WITH DEVELOPMENTAL STAGE		73
4.1	Abstract	74
4.2	Introduction	75
4.3	Methods	77
4.3.1	Tissue preparation and mechanical testing	77
4.3.2	Extraction of Mechanical Properties	78
4.4	Results	81
4.5	Discussion	87
4.6	Acknowledgements	90
4.7	References	91
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE		95
CONCLUSION		100
BIBLIOGRAPHIE		103
ANNEXES		115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Modèles existants du comportement mécanique des tissus cartilagineux	27
Tableau 1.2 Paramètres utilisés dans le modèle TIBPE [13]	29
Tableau 1.3 Résumé de quelques fonctions d'erreur	30
Tableau 1.4 Propriétés mécaniques obtenues des tests expérimentaux en compression sur la plaque de croissance (blanc) et le cartilage articulaire (gris)	39
Tableau 1.5 Propriétés mécaniques extraites par recalage et optimisation de tests en compression sur la plaque de croissance (blanc) et le cartilage articulaire (gris)	41
Tableau 3.1 Valeurs des paramètres d'entrée pour les courbes analytiques TIBPE	47
Tableau 3.2 Définitions d'erreur basées sur les propriétés de la courbe	48
Tableau 3.3 Schéma du plan factoriel 4^2	49
Tableau 3.4 Comparaison graphique des courbes analytiques pour une augmentation des propriétés mécaniques	53
Tableau 3.5 Comparaison graphique des courbes analytiques pour une diminution des propriétés mécaniques	53
Tableau 3.6 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour le RMSE	54
Tableau 3.7 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur de la contrainte maximale ($E_{\sigma_{max}}$)	54
Tableau 3.8 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur de la pente de montée (E_{PM})	54
Tableau 3.9 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur de la pente de descente (E_{PD})	55
Tableau 3.10 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur du temps de relaxation (E_{trelax})	55

Tableau 3.11 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur reliée aux ajouts (E_{ajouts}).....	55
Tableau 3.12 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur totale (E_{totale})	56
Tableau 3.13 Schéma du plan factoriel 3^3 utilisé pour la détermination des paramètres de contrôle optimaux	58
Tableau 3.14 Valeurs du minimum et du maximum des propriétés mécaniques, obtenues à partir des données de la littérature.....	59
Tableau 3.15 Résultats de sept (7) meilleurs essais sur 27 pour le choix des paramètres de contrôle	60
Tableau 3.16 Bornes pour les paramètres à optimiser.....	62
Tableau 3.17 Valeurs des propriétés mécaniques pour les courbes analytiques.....	63
Tableau 3.18 Pourcentages de variation entre les paramètres connus et les paramètres optimisés des courbes analytiques.....	64
Tableau 3.19 Pourcentages de variation entre les valeurs connues et les paramètres de sortie obtenus pour l'optimisation des courbes analytiques et plusieurs formulations d'erreur	65
Tableau 3.20 Résultats des tests avec E_{mod1}	68
Tableau 3.21 Résultats des tests avec E_{mod2}	69
Tableau 3.22 Résultats des tests avec E_{mod3}	69
Tableau 3.23 Choix de la valeur de pondération 'c'	71
Tableau 3.24 Résumé des outils retenus pour la procédure d'optimisation	72
Tableau 4.1 Parameters chosen for Differential Evolution optimization algorithm	80
Tableau 4.2 Geometric and mechanical properties of porcine distal ulnae growth plates for each developmental stage (mean \pm 95% confidence interval). Results are presented for method 1 (grey) and for method 2 (white).	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Localisation de la plaque de croissance et de ses zones histologiques (image adaptée [16])	4
Figure 1.2 Structure de la plaque de croissance et ses zones histologiques	6
Figure 1.3 – Processus d’ossification endochondrale.....	10
Figure 1.4 Contribution de chaque zone à la croissance quotidienne pour quatre types différents d’os chez le rat (image adaptée de [38])	11
Figure 1.5 Réponse de la plaque de croissance au chargement mécanique selon Frost, 1990 (image adaptée de [15])	13
Figure 1.6 Différences entre genu valgum, un genou normal et genu varum (image adaptée de [78])	16
Figure 1.7 Différence entre spondylolyse et spondylolysthesis (adaptée de [85])	17
Figure 1.8 Colonne vertébrale scoliotique (gauche) et colonne vertébrale normale (droite)	18
Figure 1.9 Schéma démontrant le fluage (à gauche) et relaxation de contraintes (à droite)	19
Figure 1.10 Représentation schématique de la compression confinée	20
Figure 1.11 Représentation schématique de compression non-confinée.....	21
Figure 1.12 Représentation schématique de l’indentation des tissus cartilagineux	21
Figure 1.13 L’axe d’isotropie (3) et le plan transverse (1,2) pour la plaque de croissance.....	28
Figure 1.14 Classification des algorithmes d’optimisation	31
Figure 1.15 Processus d’optimisation des algorithmes génétiques	34
Figure 1.16 Processus d’optimisation de l’évolution différentielle (ED).....	36
Figure 3.1 Comparaison des courbes analytiques du modèle TIBPE	47
Figure 3.2 Effet de la variation de la perméabilité (k_1)	50
Figure 3.3 Effet de la variation du module d’Young transverse (E_1).....	50

Figure 3.4 Effet de la variation du coefficient de Poisson transverse (ν_{21})	51
Figure 3.5 Effet de la variation du coefficient de Poisson hors plan (ν_{31}).....	51
Figure 3.6 Effet combiné d'une variation négative de toutes les propriétés mécaniques	52
Figure 3.7 Effet combiné d'une variation positive de toutes les propriétés mécaniques	52
Figure 3.8 Région thermodynamiquement admissible pour les coefficients de Poisson	61
Figure 3.9 Exemple d'une courbe analytique hors de la région admissible	62
Figure 3.10 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et l'erreur des moindres carrés	66
Figure 3.11 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et E_{mod1}	67
Figure 3.12 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et E_{mod2}	67
Figure 3.13 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et E_{mod3}	68
Figure 3.14 Graphique des courbes expérimentales et analytiques optimisées avec différentes valeurs de 'c'	71
Figure 4.1 Schematic of the experimental procedure. Growth plate samples of 4 mm in diameter were obtained from porcine distal ulnae. All samples bathed in Hanks' balanced salt solution (HBSS), were subjected to a preload of 5%, which was followed by a 15% strain at a rate of $1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. An equilibrium relaxation criterion was set to 0.05 g/min.	78
Figure 4.2 Geometric and mechanical properties of the complete growth plate at all developmental stages (mean \pm 95% confidence interval). Results are presented for method 1 (grey) and method 2 (white). Significant differences with NB, 4W(a), 4W(b) or 8W are indicated by connecting lines ($p \leq 0.05$) for results of method 1.....	83
Figure 4.3 Average experimental stress relaxation curves (solid lines) and their respective 95% confidence intervals (dashed lines)	84
Figure 4.4 Comparison between analytical curves obtained from different methods of	

extracting mechanical properties. Average experimental curve, theoretical curve – method 2,	
theoretical curve (average of parameters) – method 1.	86

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ν_{21}	Coefficient de Poisson transverse
ν_{31}	Coefficient de Poisson hors plan
E_1	Module d'Young transverse
E_3	Module d'Young hors plan
k_1	Perméabilité transverse

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A - ÉTUDE DE SENSIBILITÉ.....	115
ANNEXE B - RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES.....	129

INTRODUCTION

La croissance longitudinale des os est coordonnée par les hormones, la génétique, la nutrition et les facteurs mécaniques, dont la régulation assure le développement normal des os [1-5]. Il est démontré cliniquement que les charges mécaniques sont essentielles à la croissance normale. Cependant, lorsqu'excessives, ces charges sont liées à la progression des difformités musculosquelettiques comme la scoliose idiopathique adolescente et le tibia vara. De plus, la progression rapide de ces difformités coïncide principalement avec des périodes de croissance accélérée comme la poussée de croissance juvénile et pubertaire [1, 3, 6, 7].

Les plaques de croissance sont le site de la croissance longitudinale des os. Ces disques de cartilage hyalin situés aux extrémités des os longs et des vertèbres sont responsables de la croissance osseuse jusqu'à l'ossification complète de la plaque de croissance à la maturité [1, 8, 9]. La plaque de croissance est séparée en trois zones histologiques distinctes – la zone de réserve, la zone proliférative et la zone hypertrophique - qui diffèrent par leur densité cellulaire, forme et fonction [2, 3, 10].

En considérant les plaques de croissance comme des tissus biphasiques et viscoélastiques, le comportement mécanique sous différentes conditions de chargement (tension, compression confinée, compression non confinée) peut être caractérisé en recalant des données expérimentales avec un modèle mathématique via une procédure d'optimisation. Des études antérieures ont caractérisé les propriétés mécaniques de la plaque de croissance ainsi que de ses trois zones histologiques. Après comparaison entre différentes études sur les plaques de croissances bovines, on remarque une diminution de la rigidité axiale et du module d'aggrégat entre 3-4 semaines et 12-18 mois [11-13]. De plus, on observe une augmentation de la perméabilité entre les stades de quatre mois et de 12-18 mois [11, 13]. Ces études suggèrent une variation des propriétés mécaniques avec l'âge, mais aucune d'entre elles n'a établi la relation entre cette variation et le stade développemental. D'un point de vue clinique, il serait d'un grand intérêt d'établir si le comportement mécanique de la plaque de croissance peut expliquer la progression rapide de déformations coïncidant avec des périodes de croissance accélérée. Des caractérisations mécaniques de la plaque de croissance en fonction du développement seraient également utiles pour investiguer ses effets sur les traitements existants, ainsi que pour exploiter directement le

processus physiologique de modulation mécanique de la croissance pour le développement de nouvelles approches de traitement pour les déformations musculosquelettiques progressives.

Compte tenu de l'effet des chargements mécaniques sur la croissance, il est évident que la modulation mécanique est un élément clé dans la progression de certaines anomalies musculosquelettiques pédiatriques. Il s'avère aussi que ce processus est important dans le développement de nouveaux traitements exploitant directement la modulation mécanique de la croissance pour renverser les déformations progressives. Les paramètres de chargement optimaux permettant de neutraliser et traiter ces anomalies, soit avec des traitements existants soit en créant de nouveaux traitements moins invasifs (i.e. alternatifs à la chirurgie de la colonne) restent cependant à déterminer. Les sections suivantes se concentrent sur le comportement mécanique des tissus cartilagineux.

L'objectif de ce projet consiste à déterminer la sensibilité biomécanique des plaques de croissance en fonction du stade développemental. Pour ce faire, il s'agit d'extraire les propriétés mécaniques de plaques de croissance porcines en recalant des données expérimentales avec un modèle mathématique via une procédure d'optimisation globale et ce, pour différents stades de développement d'un même modèle animal.

Ce mémoire est divisé en six chapitres. Le premier comprend une revue des connaissances requises pour parvenir à une compréhension suffisante de la problématique et des méthodes utilisées dans ce projet. Les sujets couverts sont l'anatomie et la physiologie de base des plaques de croissance, la modulation mécanique de la croissance et les pathologies associées, les modèles mathématiques du comportement mécanique des tissus cartilagineux, les techniques d'optimisation et, finalement, l'état des connaissances sur les propriétés mécanique des tissus cartilagineux sous différents modes de compression. Le deuxième chapitre décrit les objectifs et hypothèses du projet. Le troisième contient les méthodes et résultats de tests préliminaires et le quatrième comprend un article scientifique qui présente les principaux développements et résultats de ce projet. Les chapitres cinq et six contiennent respectivement une discussion générale et la conclusion, ainsi que des propositions de travaux futurs.

CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 Plaque de croissance et croissance osseuse

1.1.1 Localisation, structure et composition de la plaque de croissance

Les plaques de croissance sont des disques cartilagineux situés aux extrémités des vertèbres et os longs (Figure 1.1). Au niveau des os longs, elles sont situées entre l'épiphyse et la métaphyse, tandis que dans les corps vertébraux humains, où il n'existe pas d'épiphyse, elles sont localisées entre le disque intervertébral et la métaphyse, ainsi que dans les parties postérieures des vertèbres. Elles sont formées de trois zones histologiques distinctes: la zone de réserve, la zone proliférative et la zone hypertrophique (Figure 1.1). Elles sont responsables de la croissance en longueur des os, un processus qui continue jusqu'à la fermeture de la plaque de croissance à la maturité squelettique [2, 3, 14, 15]. Les sections qui suivent décrivent la structure de la plaque de croissance et de ses zones respectives, ainsi que leur composition et leur fonction.

1.1.1.1 Composition de la plaque de croissance

La plaque de croissance, comme le cartilage articulaire, est classifiée comme cartilage hyalin – un tissu conjonctif très flexible qui constitue le type de cartilage le plus abondant du système musculosquelettique [16-18]. Par conséquent, les deux tissus partagent certaines caractéristiques compositionnelles. Elles sont dépourvues de tout système vasculaire ou neuronal et, par conséquent, le transport des nutriments (protéines, vitamines A, C, D et solutés) et des gaz ainsi que la neurotransmission doivent être effectués en utilisant d'autres structures existantes au sein du cartilage [17, 19-21] comme par exemple la diffusion [16]. La structure globale est comparable à celle d'une éponge contenant des petites perforations et deux composants principaux à savoir les chondrocytes et la matrice extracellulaire.

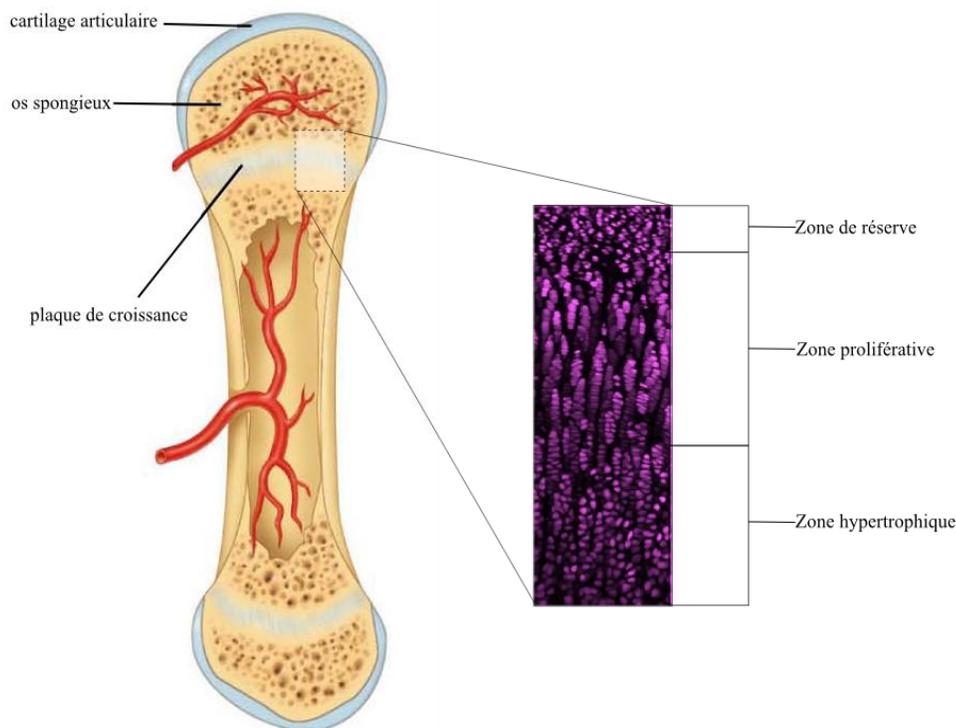


Figure 1.1 Localisation de la plaque de croissance et de ses zones histologiques (image adaptée de [16])

Les chondrocytes

Les chondrocytes sont des cellules que l'on trouve spécifiquement dans le cartilage. Leur fonction principale concerne la production et la dégradation de la matrice extracellulaire par synthèse de collagène et de protéoglycanes, ainsi que la sécrétion d'enzymes qui digèrent ces composants [17]. La forme et l'arrangement des chondrocytes dans la plaque de croissance diffèrent d'une zone à l'autre [2, 3, 9, 22].

La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est composée de fibrilles de collagène, de protéoglycanes et d'eau. Comme les chondrocytes, la concentration et la localisation de chaque composant diffèrent d'une zone à l'autre.

Collagène

Le collagène, protéine la plus répandue dans le corps humain, constitue le principal élément structural de la matrice extracellulaire. Le collagène est formé par polymérisation de

tropocollagène en fibrilles – une molécule composée de trois chaînes alpha arrangées en hélices [17]. Une telle structure confère au cartilage la capacité de résister aux chargements en tension, et de conserver les glucosaminoglycanes dans un tout cohérent. Cette structure offre aussi une perméabilité assurant un effet de traînée frictionnelle du fluide, qui contribue avec la matrice extracellulaire à la résistance en compression. Bien que plusieurs formes de collagène existent, le cartilage hyalin contient les types II, IX, X et XI et, parmi ces derniers, la concentration de type II est la plus élevée, sauf dans la zone hypertrophique. Cette concentration élevée aide à la prévention de la calcification prématurée et à la distribution efficace des chargements [17, 23-25]. Le collagène de type X, un collagène non fibrillaire, se trouve uniquement dans la zone hypertrophique et sert à faciliter la calcification de la matrice extracellulaire ainsi qu'à maintenir sa structure pour compenser la diminution des concentrations des autres collagènes [24, 26].

Protéoglycanes et eau

Les protéoglycanes sont des polysaccharides longs composés d'un noyau de protéines relié à des chaînes de glucosaminoglycanes. L'aggrégane, gigantesque assemblage de protéoglycanes, est le plus abondant du cartilage hyalin. En combinaison avec le collagène, il sert à retenir le fluide interstitiel dans le cartilage et donc à fournir la pression osmotique nécessaire pour assurer la résistance en compression du tissu cartilagineux [2, 17, 23]. L'eau est responsable de la circulation des gaz et nutriments dans le cartilage, ainsi que du contrôle du comportement mécanique et de la lubrification de la surface articulaire sous chargement à cause de son déplacement à l'intérieur du tissu [17].

1.1.1.2 Structure et fonction de la plaque de croissance

La plaque de croissance diffère considérablement du cartilage articulaire du point de vue de sa structure. Elle est très organisée et divisée en zones de réserve, proliférative et hypertrophique comme le montre la Figure 1.2. Chaque zone présente des variations au niveau de la taille des chondrocytes, leur forme, leur orientation et leur fonction. La proportion de chaque zone varie en fonction du modèle animal ainsi que du stade de croissance [9, 15, 22].

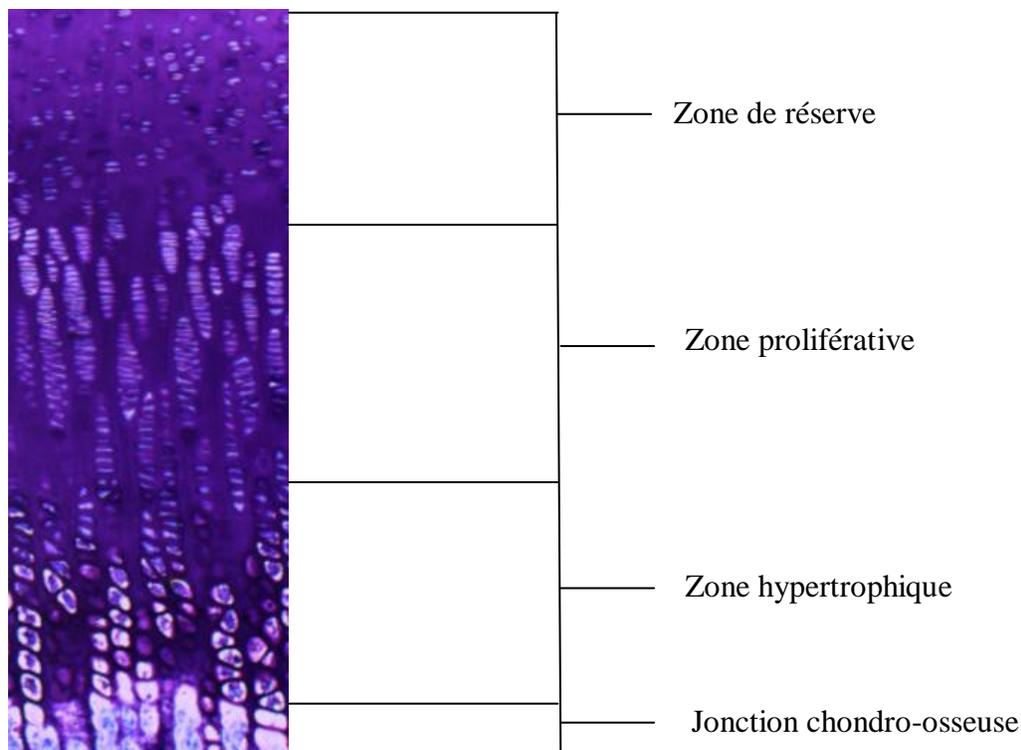


Figure 1.2 Structure de la plaque de croissance et ses zones histologiques

La zone de réserve

Structure

La zone de réserve est située entre la jonction chondro-osseuse de l'épiphyse de l'os et la zone proliférative. Elle est composée d'une distribution clairsemée et non homogène de chondrocytes, aussi appelés cellules souches, dans une matrice extracellulaire dense composée d'une forte concentration de fibrilles de collagène de type II positionnées de façon aléatoire, de protéoglycans et d'eau [22, 27-29]. En général, les groupements de chondrocytes sont plus organisés au fur et à mesure qu'on s'approche de la zone proliférative où ils commencent à s'aligner en colonnes. Dans les modèles animaux de plus grande taille, la zone de réserve occupe la plus importante proportion de la plaque de croissance (Figure 1.2), particulièrement au stade nouveau-né. L'épaisseur de cette zone varie avec le stade de croissance, en parallèle avec celle de la plaque de croissance complète [9, 10, 30].

Fonction

Les fonctions majeures de la zone de réserve peuvent être séparées selon le principal composant structural. La production et le maintien d'une matrice extracellulaire dense par les chondrocytes assurent le stockage de tous les nutriments et composants nécessaires au processus de croissance [2]. Les chondrocytes de cette zone servent de réservoir de cellules souches pour la plaque de croissance entière et passent par la suite dans un stade prolifératif [15, 22]. Finalement, les chondrocytes de la zone réserve secrètent deux facteurs, le premier servant à orienter les cellules en colonnes dans la zone proliférative et le second permettant de prévenir l'expansion prématurée des cellules (i.e. hypertrophie) durant le processus de croissance [29]. La quantité de chondrocytes et leurs capacités de différenciation, qui sont directement reliées au taux de croissance, diminuent avec l'âge [31]. La matrice extracellulaire de la zone de réserve occupe la partie la plus importante de la plaque complète et est la plus rigide, particulièrement chez les grands animaux [9, 10]. Elle servirait d'important support structural pendant la croissance longitudinale, surtout dans des espèces de grande taille où ce processus s'opère sur une plus longue période [9]. Abad a démontré que, suite à la séparation de la zone de réserve des deux autres zones, cette zone ainsi isolée est capable de régénérer les deux zones sous-jacentes proliférative et hypertrophique [29]. Par conséquent, la zone de réserve est primordiale pour la plaque de croissance; elle contribue à son organisation structurale globale et son endommagement engendre souvent une discontinuité de la croissance [28].

La zone proliférative

Structure

La zone proliférative est formée de chondrocytes aplatis, arrangés en colonnes parallèles à la direction de croissance longitudinale [9, 22, 32]. Le cycle cellulaire des chondrocytes est rapide, ce qui entraîne une concentration élevée de chondrocytes par rapport à celles des autres zones [22, 30, 33]. Cependant, la tendance observée change avec le stade développemental et, en règle générale, on note une augmentation du nombre de cellules au sein de ces colonnes pendant les périodes de croissance rapide [9, 34]. Avec l'âge, la quantité de chondrocytes et l'épaisseur de cette zone diminuent à cause d'une réduction de cellules souches de la zone de réserve et de leurs capacités prolifératives [31].

Cette diminution coïncide également avec l'arrondissement de la forme de ces cellules [22]. La matrice extracellulaire de cette zone est composée d'une forte concentration de collagène, surtout de type II, qui est orienté selon l'axe longitudinal de la plaque de croissance [8, 30, 35].

Fonction

Le rôle principal de cette zone réside dans la prolifération des chondrocytes, qui constitue l'un des principaux facteurs affectant le taux de croissance longitudinale. La prolifération cellulaire est nécessaire pour maintenir un équilibre entre la production de cartilage d'une part et, l'apoptose des chondrocytes et la calcification de la matrice à la jonction chondro-osseuse d'autre part [9, 32, 35]. Les cellules de cette zone contribuent aussi à la synthèse et à la dégradation de la matrice extracellulaire, en produisant du collagène de types II, IX et XI ainsi que des lipides nécessaires à la croissance [22, 28].

La zone hypertrophique

Structure

La zone hypertrophique, située entre la métaphyse et la zone proliférative, est souvent divisée en deux sous-zones : la zone pré-hypertrophique, ou zone de transition, et la zone hypertrophique. La zone de transition est formée de chondrocytes arrangés en colonnes qui commencent à s'accroître en volume [15, 36]. Cette augmentation de volume se poursuit dans la zone hypertrophique jusqu'à atteindre de cinq à dix fois la taille originale des chondrocytes en conjonction avec l'arrêt de la différenciation, la synthèse de collagène de type X et une diminution de collagène de type II [24, 28]. À cause de l'expansion cellulaire, la zone hypertrophique est la plus déficiente en matrice extracellulaire, ce qui la rend plus faible par rapport aux autres zones de la plaque de croissance [10] et, par conséquent, plus sensible aux fractures [28, 37]. En fin de zone hypertrophique, i.e. vers la jonction avec l'os diaphysaire, se trouve le site de mort cellulaire ou d'apoptose, où s'opère la calcification de la matrice, suivie de la vascularisation, produisant du nouvel os [9, 15, 22, 28].

Fonction

L'hypertrophie cellulaire, de concert avec la prolifération, est en grande partie responsable de la croissance longitudinale observée suite à l'expansion considérable du

volume des chondrocytes [9, 36, 38]. Le taux d'expansion, et donc le taux de croissance, varie dépendamment du site de la croissance, i.e. dans les petits ou grands os, de l'âge et de l'espèce animale [22, 36, 39].

1.1.2 Ossification endochondrale

La croissance longitudinale est réalisée par l'ossification endochondrale – un processus spatio-temporel complexe et continu qui transforme le cartilage en os par division cellulaire, hypertrophie, synthèse de matrice extracellulaire et apoptose. La régulation de ces étapes est contrôlée par une combinaison de facteurs : les hormones, la nutrition, l'environnement génétique et les chargements mécaniques. Toute variation anormale dans le fonctionnement physiologique normal de ces facteurs respectifs pourrait affecter la taille finale de l'individu [1, 3, 14, 19, 40-43]. En général, le taux de croissance diminue de façon constante de la naissance à la maturité, à l'exception des poussés de croissance juvénile et adolescente [31]. La fermeture de la plaque de croissance, i.e. la fusion de la plaque avec de l'os, détermine la fin de la croissance. Chez les humains, il s'agit typiquement du début de l'âge adulte [14, 15]

La section suivante décrit le processus d'ossification endochondrale en montrant l'interaction complexe entre les zones de la plaque de croissance et leurs composants respectifs. La Figure 1.3 résume le processus de croissance longitudinale démontrant la forme et l'arrangement des chondrocytes et indique les événements majeurs qui se produisent tout au long du processus.

1.1.2.1 Processus de croissance longitudinale

La croissance est le produit de l'interaction entre la division (zone proliférative) et l'expansion (zone hypertrophique) des chondrocytes ainsi que leur synthèse et dégradation de matrice extracellulaire dans les trois zones. La croissance commence dans la zone de réserve où les chondrocytes au repos commencent à se reproduire suite à leur stimulation par des facteurs de croissance et à s'organiser en colonnes (unités fonctionnelles de la plaque de croissance) au début de la zone proliférative [9, 14]. Les chondrocytes subissent par la suite une division rapide jusqu'au début de la zone pré-hypertrophique où ils commencent à se séparer les uns des autres. Dans la zone hypertrophique, la division cellulaire cesse et les

chondrocytes s'élargissent considérablement [15, 22]. Pendant cette hypertrophie, les chondrocytes absorbent des ions calcium (Ca^{2+}), secrètent du collagène de type X, la quantité d'organelles intracellulaires augmente et les vésicules de la matrice commencent à se former [28, 41]. Suite à l'apoptose des cellules, les vésicules digèrent les cellules mortes et libèrent le Ca^{2+} dans la matrice extracellulaire et donc engendrent sa calcification. Par la suite, cette structure est envahie par les systèmes vasculaires [15]. Donc, la division et l'hypertrophie d'une grande quantité de cellules au sein de leur matrice synthétisée, suivies de leur mort programmée et de la calcification de la matrice, créent l'échafaudage de base pour la croissance et la formation de l'os.

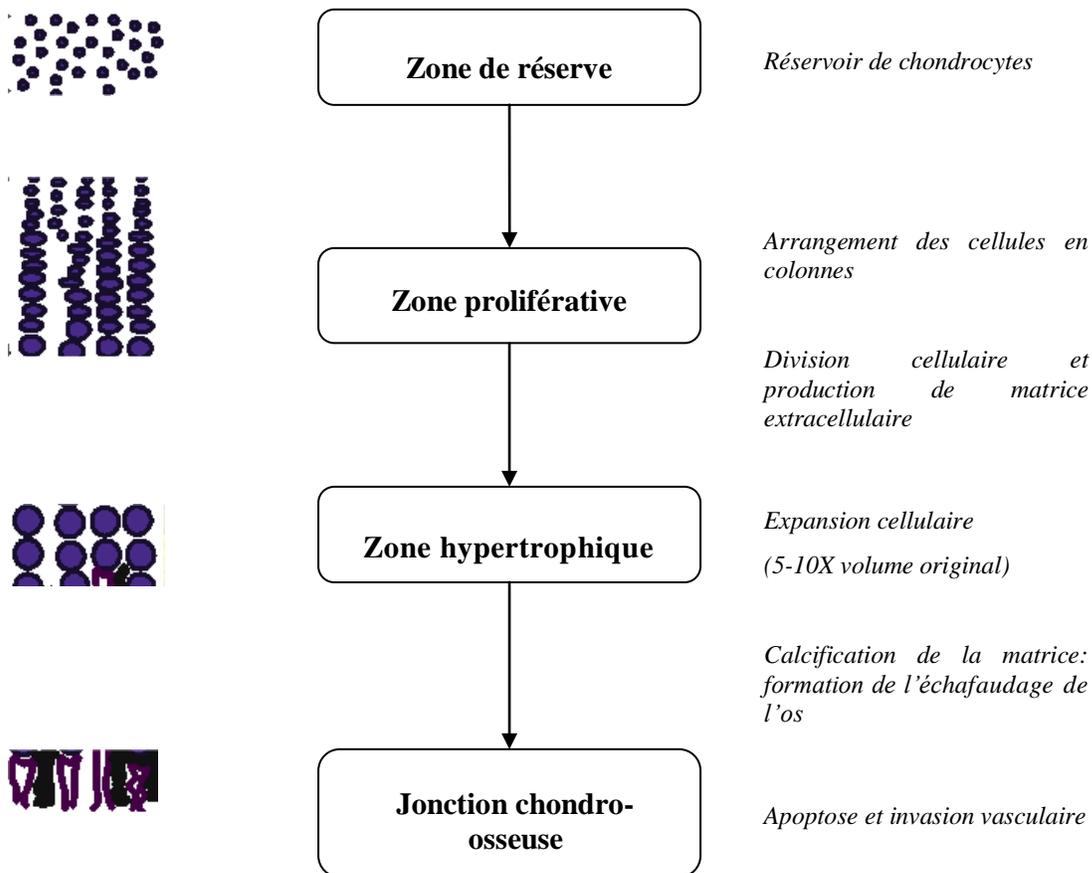


Figure 1.3 – Processus d'ossification endochondrale

1.1.2.2 Facteurs affectant le taux de croissance

Le taux de croissance dépend du taux de prolifération cellulaire, du degré d'hypertrophie cellulaire et de la production de matrice extracellulaire [30, 38, 41]. Dans une étude réalisée par Wilsman, la contribution de chacun de ces facteurs à la croissance quotidienne de quatre types d'os de rats a été quantifiée (Figure 1.4) [38]. Cette étude démontre que la contribution la plus importante à la croissance quotidienne dans l'ensemble des os provient de l'hypertrophie cellulaire et de la synthèse de matrice extracellulaire dans la zone hypertrophique, ce qui représente presque 75% de la contribution totale. La synthèse de matrice dans la zone proliférative et surtout la division cellulaire ont une influence minimale, mais quand même non négligeable sur la croissance.

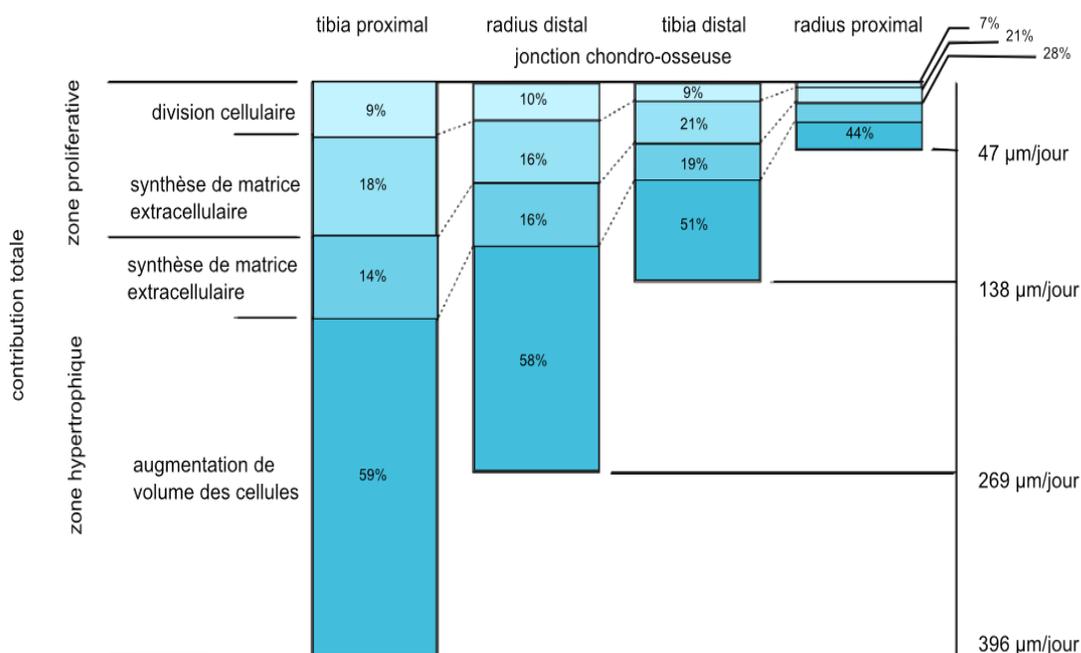


Figure 1.4 Contribution de chaque zone à la croissance quotidienne pour quatre types différents d'os chez le rat (image adaptée de [38])

1.1.2.3 Effet des hormones sur la croissance

Il est bien établi que la croissance varie selon le stade du développement qui est partiellement caractérisé par l'activation de certaines hormones. À partir de la naissance, le taux de croissance diminue jusqu'à la maturité sauf pendant les poussées de croissance

juvénile (âges de 6-8 ans) et adolescente (âges de 10-18 ans). Ces deux périodes sont caractérisées par une variation de la concentration des hormones sexuelles, soit les androgènes ou oestrogènes [44]. Généralement, on observe une augmentation de la concentration des androgènes pendant la poussée de croissance juvénile, ainsi que pendant la puberté, où on observe également une diminution de la quantité d'oestrogènes. Des récepteurs de ces deux hormones sont présents dans la plaque de croissance; les androgènes ont un effet stimulateur direct sur la croissance où la différenciation des chondrocytes est favorisée [14, 45-50]. Par contre, une augmentation de la concentration d'oestrogènes est associée avec une diminution du taux de croissance. En effet, les oestrogènes sont responsables de cette réduction de croissance après la puberté et de la fermeture de la plaque [14, 49-54]. Chez l'homme, pendant la puberté, on observe une concentration moindre des oestrogènes, ce qui engendre une augmentation de la concentration de l'hormone de croissance ainsi que de l'IGF ('insulin-like growth factor') qui stimulent la prolifération cellulaire [14, 52, 55]. Ces deux dernières sont considérées comme les hormones les plus importantes chez l'homme pour la croissance longitudinale des os [14, 56].

1.1.3 Modulation mécanique de la croissance et pathologies associés

La branche de la biomécanique qui étudie l'effet des chargements mécaniques sur les processus biologiques des organes et tissus est appelée la mécanobiologie [57, 58]. Dans le cas des plaques de croissance, il s'agit de l'étude de la relation entre différents types de chargements mécaniques et l'expression biologique résultant sur les composants de la plaque et, par conséquent, leur effet sur la croissance résultante. On nomme ce processus la modulation mécanique de la croissance. La compréhension de la relation entre ces deux aspects (environnement mécanique et biologique) permet de mieux appréhender le développement et la progression des maladies musculosquelettiques, ainsi que d'intervenir au niveau de la conception ou de l'amélioration des méthodes de traitement de ces maladies. La section suivante couvre différents aspects de la modulation mécanique de la croissance, ainsi que certaines pathologies associées au chargement non physiologique des plaques de croissance.

1.1.3.1 La modulation mécanique de la croissance

Les forces mécaniques sont essentielles au processus de croissance [1, 25, 59] et elles ont généralement un effet modulateur sur ce processus [60]. Plusieurs études définissent la modulation de croissance par la loi de Hueter-Volkman qui stipule que l'augmentation de pression sur les plaques de croissance diminue la croissance et, inversement, que la diminution de pression accélère la croissance [3, 15, 25, 59, 61, 62]. Plus spécifiquement, entre les limites physiologiques de chargements mécaniques, la croissance est stimulée et ces chargements ont peu d'effet comparé à d'autres facteurs. Cependant, au-delà d'un seuil critique, la croissance osseuse peut être supprimée (Figure 1.5) [14, 25]. Afin de déterminer la réponse de la plaque de croissance au chargement mécanique, on le caractérise selon le type de chargement, son amplitude et sa durée [60].

Type de chargement

Un chargement peut être appliqué en tension, compression, torsion et cisaillement et chaque type de chargement peut être statique ou dynamique (soit continu ou intermittent) [1, 25, 40].

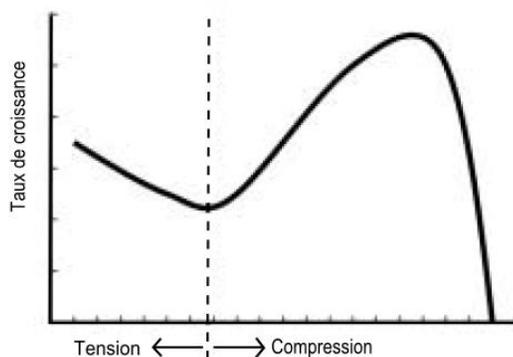


Figure 1.5 Réponse de la plaque de croissance au chargement mécanique selon Frost, 1990 (image adaptée de [15])

Une pression appliquée selon un axe parallèle à la direction de croissance aura typiquement pour effet de retarder ou stimuler la croissance. Si la pression est appliquée préférentiellement sur l'un des côtés de l'os, la croissance est réduite sur ce côté et le maintien de cette pression pourra engendrer des déformations squelettiques progressives [25,

62-64]. Les forces de cisaillement causeront une déviation horizontale de la plaque par rapport à son axe vertical pendant la croissance [1], tandis que les forces appliquées en torsion créent la plus grande instabilité au sein des plaques de croissance, causant une croissance de l'os en rotation [1].

Il est clairement démontré que les chargements statiques ont pour effet d'inhiber la croissance osseuse, particulièrement s'ils sont soutenus [3, 6, 61, 65-67]. Une augmentation de la magnitude d'une force dynamique semble inhiber le taux de croissance, mais les effets exacts ne sont pas clairement définis à ce jour [25, 60, 68-70].

Amplitude de chargement

L'effet d'un chargement varie selon son intensité. Typiquement, un chargement de plus haute intensité aura un effet modulateur plus important qu'un chargement de moindre intensité [7, 60].

Durée de chargement

Un chargement peut être appliqué sur une durée variable. Bien que l'augmentation de la durée de chargement ait davantage d'influence sur la croissance osseuse, un effet permanent peut également être observé sur des durées plus courtes de chargement, particulièrement pendant des périodes de croissance accélérée [1, 37, 71, 72].

Effet sur les paramètres de croissance

Les chargements mécaniques engendrent des modifications au niveau des processus de croissance qui sont régulés par la prolifération cellulaire, l'hypertrophie et la synthèse de matrice extracellulaire. Ces modifications ont été quantifiées par mesures directes de ces paramètres, du taux de croissance (longueur/temps) ou de l'histomorphométrie (hauteur des zones, quantité, forme et arrangement des chondrocytes) de la plaque de croissance.

Le chargement statique en compression entraîne des changements du taux de croissance, ainsi que de la forme et de l'arrangement des chondrocytes, et de la hauteur des zones proliférative et hypertrophique. Des études de Stokes et de Cancel ont démontré une diminution significative du taux de croissance des plaques de croissance sous compression statique [5, 6, 67]. De plus, il existe une corrélation entre le taux de croissance et les paramètres histomorphométriques, où l'hypertrophie semble avoir le plus d'effet sur la

croissance [6, 73]. En effet, on note une diminution de la hauteur de la plaque de croissance et, en particulier, des zones proliférative et hypertrophique, ainsi qu'une diminution de l'expansion et de la hauteur des chondrocytes de la zone hypertrophique, une réduction de la quantité des chondrocytes des zones prolifératives et hypertrophiques, et une perte de l'organisation en colonnes des chondrocytes [5-7, 65, 67, 73]. Malgré le nombre réduit de chondrocytes, on n'observe pas de cessation [7] mais seulement une réduction [65] de la prolifération cellulaire.

À l'inverse, une force statique appliquée en distraction (ou réduction de pression) n'a pas d'effet significatif sur le taux de croissance [5]. Globalement, on note une augmentation de l'épaisseur de la plaque de croissance, spécifiquement dans la zone hypertrophique et de façon moins prononcée dans la zone proliférative [6, 7, 65, 74]. Le mécanisme d'épaississement de la zone proliférative s'opère indépendamment des paramètres de croissance, car on n'observe pas de stimulation de l'activité dans la matrice, ni de la prolifération cellulaire, qui est même parfois inhibée [7]. Globalement, comme pour la compression, on observe une perte de l'arrangement en colonnes des chondrocytes [65]; [74]. Des perturbations de vascularisation à la région chondro-osseuse peuvent aussi contribuer à l'épaississement de la plaque de croissance à cause d'un délai de la calcification de la matrice, qui engendre également une accumulation des chondrocytes dans la zone hypertrophique [74].

Les effets de chargements dynamiques en tension ou en compression ne sont pas clairement définis. Des études de Akyuz (2006) et de Niehoff (2004) ont démontré qu'avec des chargements dynamiques, il y a un amincissement de la plaque de croissance et des zones proliférative et hypertrophique [25, 70]. De plus, on note moins de prolifération cellulaire, une réduction du nombre de chondrocytes et des colonnes organisées dans cette zone, ainsi qu'une réduction importante d'expansion cellulaire dans la zone hypertrophique [70, 75]. L'inverse a été observé par Othman, Wang et Mao, et Ohashi avec un épaississement de la plaque de croissance et de ses zones, une augmentation de la prolifération et de l'hypertrophie cellulaire, ainsi qu'une production de composants de matrice [68, 69, 75, 76]

1.1.3.2 Pathologies associées avec les chargements mécaniques

La croissance longitudinale est particulièrement sensible à son environnement mécanique pendant les stades de croissance rapide [25, 37, 60]. La section suivante décrit quelques exemples de déformations du système musculosquelettique qui résultent de chargements mécaniques non physiologiques appliqués sur le squelette immature pendant la croissance.

Déformations du genou: tibia vara, genu varum/valgum/recurvatum

Le tibia vara et le genu varum causent des difformités de jambes arquées chez le patient. Une rotation médiale du tibia est observée en tibia vara, tandis que le genu varum implique aussi le fémur, résultant dans une courbure de la jambe entière. Le genu valgum cause l'inverse avec le tibia et le fémur courbés vers l'intérieur. Ces anomalies sont typiquement développementales et sont en grande partie dues au chargement mécanique non physiologique continu sur un côté de la plaque durant la croissance [1, 5, 77]. Le genu recurvatum est essentiellement une hyperextension du genou lui imposant de se plier vers l'arrière. Il est dû aux anomalies positionnelles dans l'utérus [1].

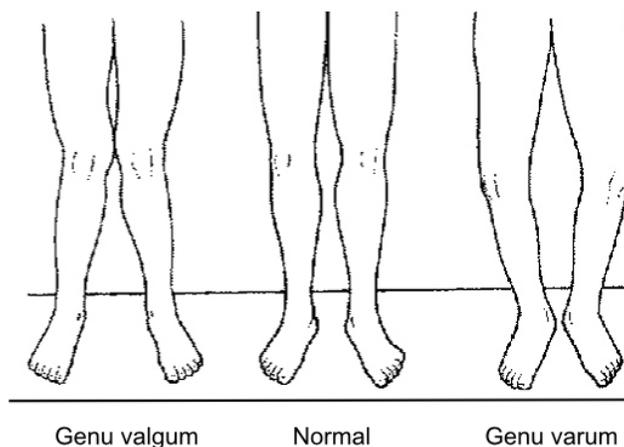


Figure 1.6 Différences entre genu valgum, un genou normal et genu varum (image adaptée de [78])

Déformations de la colonne vertébrale

Spondylolisthesis/Spondylolysis

La spondylolisthésis et la spondylolyse sont des déformations rachidiennes causées par un défaut non congénital de l'isthme vertébral (situé entre les processus articulaires inférieurs et supérieurs des vertèbres) [1, 79-81]. La spondylolyse est essentiellement une fracture de l'isthme vertébral, tandis que le spondylolisthésis comprend la fracture du susmentionné, ainsi que le glissement antérieur de la vertèbre affectée sur celle située en dessous. La spondylolyse est souvent un facteur précurseur de la spondylolisthésis [1, 79, 80]. La cause de la spondylolyse est souvent due aux chargements cycliques externes. La progression vers la spondylolisthésis peut être liée au fait que la plaque de croissance vertébrale est la partie la plus faible du rachis et est sensible aux contraintes, particulièrement en cisaillement antérieur, ce qui cause un glissement à ce niveau [82, 83]. On trouve fréquemment ces pathologies chez les enfants, notamment les mâles, qui pratiquent beaucoup d'activité physique comme la gymnastique, la natation, l'aviron et le ballet, où la cause de la fracture est probablement liée au chargement cyclique en hyperextension. La région lombaire du rachis est la plus affectée car elle supporte davantage de poids [1, 84].

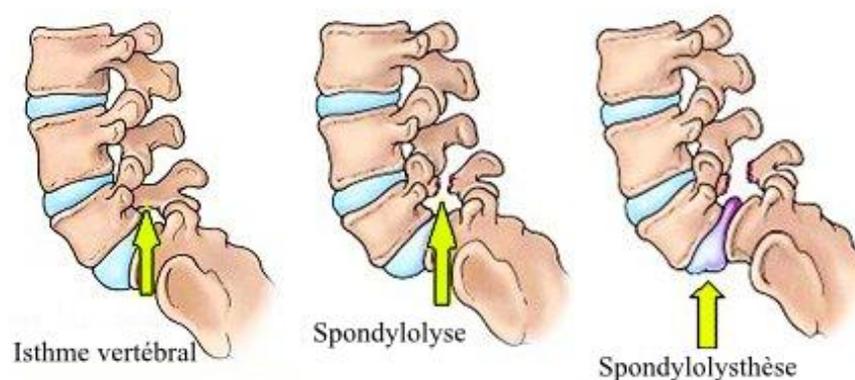


Figure 1.7 Différence entre spondylolyse et spondylolisthesis (image adaptée de [85])

Scoliose

La scoliose est une déformation rachidienne asymétrique et tridimensionnelle du rachis qui peut être d'origine congénitale, liée à des conditions neuromusculaires, ou bien

de nature idiopathique. Dans le cas de la scoliose adolescente idiopathique, la déformation se développe et progresse pendant la puberté, particulièrement chez les jeunes filles. Due à la forme courbée du rachis, la croissance est entravée sur les plaques de croissance de vertèbres situées du côté concave de la courbure scoliootique, alors qu'elle se poursuit sur l'autre côté, ce qui accentue davantage la déformation et la fait progresser de façon auto-entretenu [1, 40, 86].



Figure 1.8 Colonne vertébrale scoliootique (gauche) et colonne vertébrale normale (droite)
(image tirée de [87])

Compte tenu de l'effet des chargements mécaniques sur la croissance, il est évident que la modulation mécanique est un élément clé dans la progression de certaines anomalies musculosquelettiques pédiatriques. Il s'avère aussi que ce processus est également important dans le développement de nouveaux traitements exploitant directement la modulation mécanique de croissance pour renverser les déformations progressives. Les paramètres de chargement optimaux permettant de neutraliser et traiter ces anomalies, soit avec des traitements existants soit en créant de nouveaux traitements moins invasifs (i.e. alternatifs à la chirurgie de la colonne), restent cependant à déterminer. Les sections suivantes se concentrent sur le comportement mécanique des tissus cartilagineux.

1.2 Comportement mécanique des tissus cartilagineux en compression

Le comportement mécanique de tout matériau est caractérisé par ses propriétés mécaniques intrinsèques. Ces propriétés permettent de décrire la réponse du matériau sous

des conditions de chargements spécifiques [88, 89]. De manière générale, les propriétés mécaniques intrinsèques des tissus cartilagineux sont déterminés suivant trois étapes : 1) tests mécaniques expérimentaux sous compression; 2) modélisation du comportement mécanique avec une fonction mathématique et 3) recalage des courbes expérimentales avec le modèle en utilisant un algorithme d'optimisation. La section suivante couvre, pour les tissus cartilagineux, les différents types de tests mécaniques en compression, la modélisation du comportement mécanique ainsi le processus d'extraction des propriétés mécaniques.

1.2.1 Tests expérimentaux en compression

À la base, un test de compression comprend l'application d'un chargement axial comprimant l'échantillon [89]. Dans les cas du cartilage articulaire et de la plaque de croissance, trois principaux types de test sont utilisés, à savoir la compression confinée, la compression non confinée et l'indentation et ce, sous forme de deux techniques expérimentales: le fluage et la relaxation de contraintes. Dans un test de fluage, le matériau est soumis à une force constante et le déplacement (ou la déformation) est mesuré en fonction du temps (Figure 1.9). Dans le cas de la relaxation de contraintes, le matériau est soumis à un taux de déplacement (ou de déformation) contrôlé, suivi par un déplacement (ou une déformation) constant. La contrainte requise pour supporter ce déplacement (ou cette déformation) est alors mesurée en fonction du temps [88, 89] (Figure 1.9).

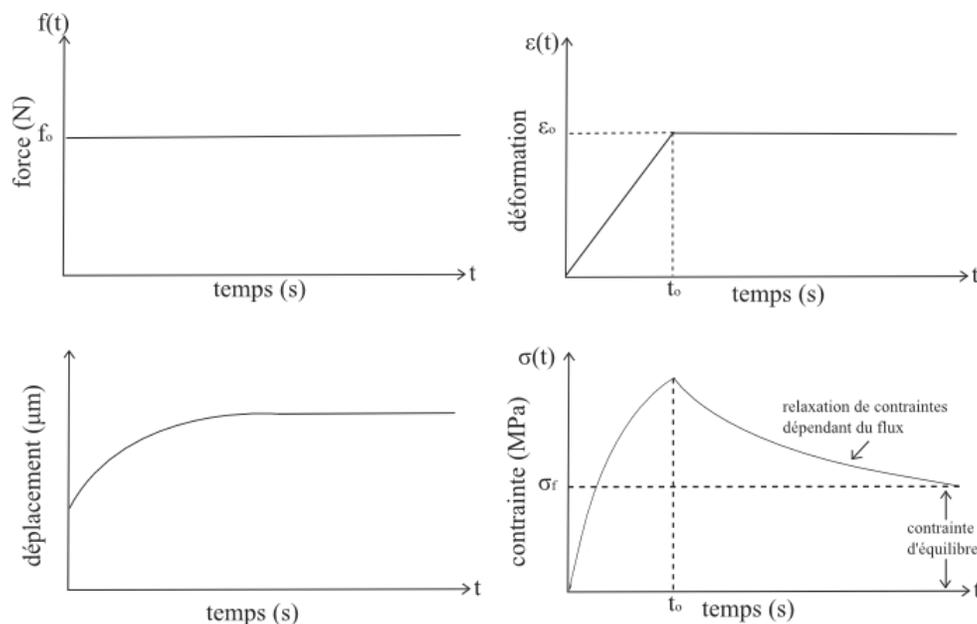


Figure 1.9 Schéma démontrant le fluage (à gauche) et relaxation de contraintes (à droite)

Pendant ces tests, les échantillons de tissus cartilagineux sont généralement immergés dans une solution saline, telle que les solutions salines de Hanks Balanced Salt Solution (HBSS). Le choix du test dépend de la problématique étudiée et des ressources techniques disponibles.

Compression confinée

En compression confinée, l'échantillon est placé dans une chambre fermée avec des dimensions fixes où il est comprimé avec un piston. Le fluide est exsudé longitudinalement (selon la direction de la compression), soit via un piston poreux, soit via un filtre placé entre l'échantillon de tissu et le piston imperméable (Figure 1.10).

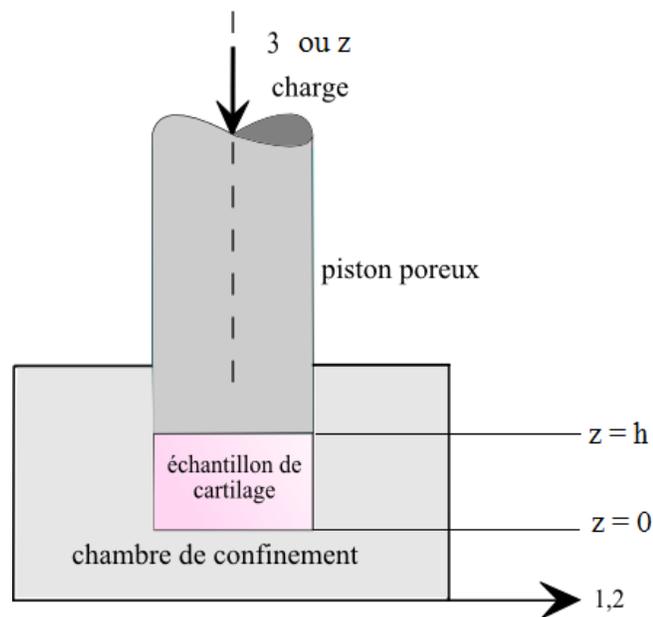


Figure 1.10 Représentation schématique de la compression confinée

Ces tests nécessitent le taillage des échantillons pour s'adapter aux dimensions de la chambre de confinement, ce qui rend ce test peu flexible et ne permet pas toujours sa mise en œuvre sur des animaux de petite taille. La chambre peut aussi ajouter des effets de friction pendant la compression et l'interdigitation du cartilage contre le filtre peut augmenter la résistance du tissu [88, 90-95].

Compression non confinée

Le test de compression non confinée n'utilise pas de chambre de confinement. L'échantillon est maintenu entre deux surfaces lisses imperméables et est soumis à une

charge compressive. La déformation latérale est permise, tout comme l'exsudation du fluide (Figure 1.11). Les échantillons doivent aussi être taillés, mais les dimensions sont moins strictes que pour le test de compression confinée.

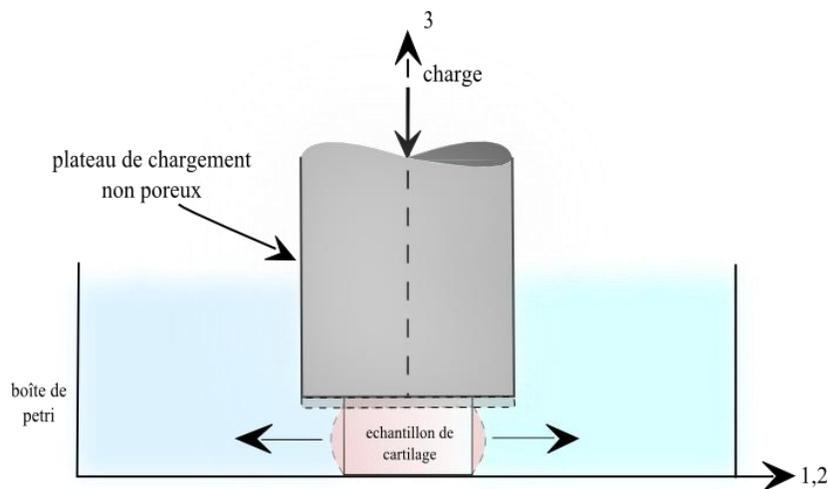


Figure 1.11 Représentation schématique de compression non-confinée

Indentation

L'indentation est un processus où un matériau est comprimé localement par un indenteur rigide. Lorsqu'on utilise des tissus biologiques, l'indenteur est souvent poreux et possède une extrémité arrondie, bien qu'elle puisse aussi être plate [88, 96, 97] (Figure 1.12).

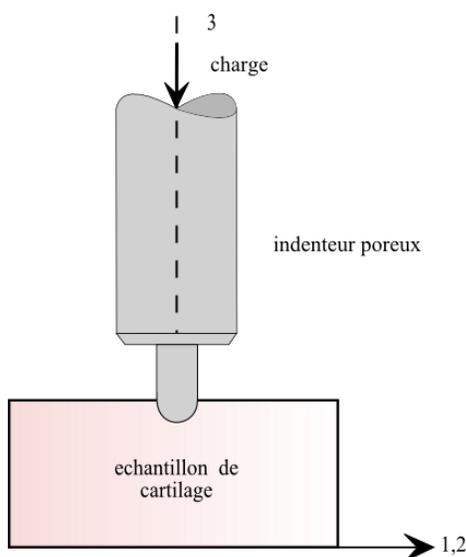


Figure 1.12 Représentation schématique de l'indentation des tissus cartilagineux

L'indentation est fréquemment utilisée grâce à sa facilité de mise en œuvre qui ne requiert pas de préparation préalable des tissus. Le test peut être effectué avec du cartilage toujours attaché à l'os sous-chondral, ce qui permet la détermination des propriétés mécaniques *in situ* [88, 98]. En revanche, il est difficile de standardiser les propriétés mécaniques déterminées à partir de ces tests car elles dépendent de la taille et de la forme de l'indenteur ainsi que de l'état de l'échantillon (intact ou sectionné). Pour les raisons mentionnées précédemment, les propriétés mécaniques obtenues par ce test concordent moins bien avec celles obtenues en comparant aux deux autres formes de compression [94, 97]. Il s'agit aussi du test le plus difficile à modéliser comparé avec les autres formes de compression [88].

D'autres formes d'indentation incluent la microindentation avec la microscopie à force atomique et la nanoindentation. Ces tests utilisent des indenteurs plus petits et des forces nettement plus faibles que pour les tests standards (micro ou nanonewtons), ce qui permet la simplification de la modélisation des tissus à cause des faibles magnitudes utilisées [23, 92, 99]. De plus, il est possible de réaliser des tests sur des échantillons plus petits ou sur différentes parties de l'échantillon, permettant par exemple de déterminer la variation des propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire en fonction de la profondeur.

1.2.2 Modélisation du comportement mécanique

Le comportement mécanique d'un matériau fait référence à la façon dont il réagit suite à l'application d'une charge et est décrit par sa réponse en contrainte-déformation ou en relaxation de contraintes. Lorsqu'on développe un modèle, il faut connaître le type de test utilisé ainsi que les caractéristiques mécaniques du tissu. Cependant, des hypothèses simplificatrices empêchent parfois de représenter toutes les caractéristiques réelles du matériau. Cette section décrit les caractéristiques mécaniques du tissu cartilagineux et, par la suite, résume brièvement l'évolution de la modélisation mathématique de son comportement mécanique.

1.2.1.1 Caractéristiques mécaniques du tissu cartilagineux

La plaque de croissance et le cartilage articulaire sont des tissus hétérogènes composés d'une phase solide et d'une phase liquide, toutes deux immiscibles et incompressibles ($\rho = \text{constant}$). La phase liquide est constituée essentiellement d'eau, de sels minéraux, de protéines et de lipides. La phase solide est constituée de collagène et de protéoglycanes. Grâce à la combinaison de ces deux phases, les tissus cartilagineux présentent des caractéristiques comportementales particulières sous chargement.

Viscoélasticité

Les tissus cartilagineux sont viscoélastiques, ce qui signifie que sous chargement mécanique, ils se comportent comme une combinaison d'un solide élastique et d'un liquide. Un matériau purement élastique répond instantanément à une contrainte appliquée et reprend sa forme originale quand la contrainte est retirée. En revanche, la déformation d'un matériau visqueux dépend du temps, en d'autres termes, il existe un délai entre l'application de la contrainte et la déformation observée. De plus, sa forme originale n'est pas rétablie après expérimentation. Ces deux éléments considérés conjointement constituent la réponse viscoélastique, où le matériau se déforme instantanément de façon élastique, suivi par une déformation visqueuse dépendant du temps jusqu'à l'équilibre. Cette viscoélasticité peut provenir soit d'une composante intrinsèquement visqueuse du matériau soit du flux du fluide interstitiel à travers la phase solide. Dans le cas des tissus cartilagineux, la viscoélasticité peut s'expliquer en grande partie par la traînée frictionnelle résultant du mouvement du liquide à travers la matrice extracellulaire poreuse. La viscosité intrinsèque des collagènes et des protéoglycanes jouent aussi un rôle, mais d'une moindre importance [17, 88, 89, 91].

Anisotropie

Pour les matériaux anisotropes, les propriétés mécaniques dépendent de la direction dans laquelle elles sont mesurées, contrairement aux matériaux isotropes, qui ont des propriétés identiques dans toutes les directions. Comme l'os, l'hypothèse d'isotropie pour la plaque de croissance ne constitue pas une bonne approximation, parce que la composition et la structure du matériau sont hétérogènes (cf, sections antérieures) [88, 89].

1.2.2.2 Modèles du comportement mécanique des tissus cartilagineux

Le modèle linéaire biphasique poroélastique (BPE) de Mow et al. en 1980 constitue le premier modèle développé pour les tissus cartilagineux, et plus précisément pour le cartilage articulaire. Ce modèle suppose que les effets visqueux de la phase liquide sont négligeables ($\mu = 0$) et que la phase solide, composée de collagène et de protéoglycanes, est linéaire élastique et poreuse, i.e. la contrainte et la déformation sont linéairement proportionnelles. De plus, ce modèle suppose que la perméabilité de la matrice ne change pas avec la déformation de l'échantillon de cartilage. Les équations fondamentales de ce modèle sont présentées ci-dessous ainsi que l'équation différentielle résultante:

$$\left. \begin{array}{l}
 \text{conservation de la masse} \\
 \Phi_f \operatorname{div} v_f + \Phi_s \operatorname{div} v_s = 0 \\
 \\
 \text{équilibre de la quantité de mouvement} \\
 \operatorname{div} \sigma_s + \left(\frac{\Phi_f^2}{k} \right) (v_f - v_s) = 0 \\
 \operatorname{div} \sigma_f - \left(\frac{\Phi_f^2}{k} \right) (v_f - v_s) = 0 \\
 \\
 \text{équations constitutives} \\
 \sigma^s = -\Phi_s p I + \lambda e I + 2\mu \varepsilon \\
 \sigma^f = -\Phi_f p I \\
 \sigma^t = \sigma^s + \sigma^f = -p I + \lambda e I + 2\mu \varepsilon
 \end{array} \right\} \text{équation différentielle: } \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} - \frac{1}{H_A k} \frac{\partial u}{\partial t} = 0$$

où est le k coefficient de perméabilité (m^4/Ns), Φ_i est la fraction volumique de la phase i , s est la phase solide, f est la phase liquide, v_i est la vitesse de la phase i , p est la pression du fluide, $H_A = \lambda + 2\mu$, et λ , μ sont les constantes de Lamé. De cette équation différentielle, les équations pour les cas de compression confinée et non confinée peuvent être déterminées en imposant les conditions frontières respectives et leurs profils de déplacement.

Pour le cas de compression confinée (cf Figure 1.10), on considère que le déplacement sur le pourtour de l'échantillon est nul avec un déplacement de type « rampe » et un taux de déplacement V_0 comme décrit ci-dessous [100] :

Conditions frontières :

$$u(z, 0) = 0$$

$$u(0, t) = 0$$

$$\text{Déplacement : à } z = h, u(h, t) = \begin{cases} -V_0 t & 0 \leq t < t_0 \\ -V_0 t_0 & t \geq t_0 \end{cases}$$

La solution résultante de l'équation différentielle est:

Pour $t < t_0$:

$$u(z, t) = \left(\frac{-V_0 t z}{h} \right) - \left(\frac{2V_0 h^2}{H_A k_0 \pi^3} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\left(\frac{(-1)^n}{n^3} \right) \left((1 - \exp[-Kn^2 t]) \left(\sin \left[\frac{n\pi z}{h} \right] \right) \right) \right) \right)$$

Pour $t \geq t_0$:

$$u(z, t) = \left(\frac{-V_0 t_0 z}{h} \right) - \left(\frac{2V_0 h^2}{H_A k_0 \pi^3} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\left(\frac{(-1)^n}{n^3} \right) \left((-1 + \exp[Kn^2 t_0]) \left(\exp[-Kn^2 t] \left(\sin \left[\frac{n\pi z}{h} \right] \right) \right) \right) \right) \right)$$

En compression confinée, sous des conditions de fluage ou de relaxation de contraintes, la constante de perméabilité k et le module d'agrégat H_A peuvent être déterminés à partir du recalage de la courbe expérimentale et du modèle, par optimisation (pour k) ou bien directement de la courbe expérimentale (pour H_A) via la contrainte résultante à l'équilibre [88, 101].

Pour le cas de compression non confinée (Figure cf 1.11), l'équation différentielle est modifiée pour la résoudre en coordonnées radiales [102]:

$$\frac{\partial v_r^f}{\partial r} + \frac{v_r^f}{r} + \frac{\partial v_z^f}{\partial z} + \alpha \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{\partial u}{\partial r} + \frac{u}{r} + \varepsilon(t) \right] = 0$$

avec les conditions frontières et profil de déplacement suivants :

$$v_r^f(0,t) = 0$$

$$v_r^s(0,t) = \frac{\partial u(0,t)}{\partial t} = 0$$

Déplacement:

$$\varepsilon(t) = \begin{cases} -\dot{\varepsilon}_0 t & 0 \leq t < t_0 \\ -\dot{\varepsilon}_0 t_0 & t \geq t_0 \end{cases}$$

La solution résultante de l'équation différentielle est:

Pour $t < t_0$:

$$\frac{F(t)}{E_s \pi a^2} = -\dot{\varepsilon}_0 t - \dot{\varepsilon}_0 \frac{a^2}{H_A k} \left[\frac{1}{8} \frac{(1-\nu_s)(1-2\nu_s)}{(1+\nu_s)} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{A_n}{\alpha_n^2} \exp \left[-\alpha_n^2 \frac{H_A k t}{a^2} \right] \right]$$

Pour $t \geq t_0$:

$$\frac{F(t)}{E_s \pi a^2} = -\dot{\varepsilon}_0 t_0 - \dot{\varepsilon}_0 \frac{a^2}{H_A k} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{A_n}{\alpha_n^2} \left\{ \exp \left[-\alpha_n^2 \frac{H_A k t}{a^2} \right] - \exp \left[-\alpha_n^2 \frac{H_A k}{a^2} (t - t_0) \right] \right\}$$

où E_s est la module d'Young de la phase solide, ν_s est le coefficient de Poisson de la phase solide, a est le rayon de l'échantillon, les α_n sont les racines de l'équation $J_1(x) - (1-\nu_s)xJ_0(x)/(1-2\nu_s) = 0$ où J_0 et J_1 sont des fonctions Bessel, et

$$A_n = \frac{(1-\nu_s)(1-2\nu_s)}{(1+\nu_s)} \cdot \frac{1}{[(1-\nu_s)^2 \alpha_n^2 - (1-2\nu_s)]}$$

Plusieurs variations de ce modèle ont été développées pour tenir compte des différentes hypothèses et configurations expérimentales. Le Tableau 1.1 montre les différents modèles développés et leurs caractéristiques respectives, ainsi que le type de tissu utilisé, les types de tests applicables et les paramètres à déterminer. Le modèle biphasique poroviscoélastique de Mak et al (1986) est une modification du modèle BPE qui suppose toujours que la matrice est isotrope, mais qui prend en compte la viscoélasticité intrinsèque des composantes solides de la matrice, qui est indépendante de la viscoélasticité de la phase liquide [91, 103, 104]. Les modèles renforcés de fibrilles considèrent que la rigidité totale du cartilage est due à une combinaison de la rigidité de la matrice isotrope et de la rigidité en tension de fibrilles

de collagène. De plus, ces modèles supposent que le collagène est en grande partie responsable de la viscoélasticité de la phase solide [103-107].

Tableau 1.1 Modèles existants du comportement mécanique des tissus cartilagineux

MODÈLE	TISSU	MATRICE	PARAMÈTRES	TESTS
Biphasique poroélastique <i>Mow, 1980</i> [101]	Cartilage articulaire	Isotrope Élastique Linéaire	k, H_A (ou E_s, ν_s)	Indentation Confinée Non confinée
Biphasique poroviscoélastique <i>Mak, 1986</i> [91]	Cartilage articulaire	Viscoélastique Linéaire	k, H_A (ou E_s, ν_s), c, τ_1, τ_2	Indentation Confinée Non confinée
Biphasique poroélastique non-linéaire <i>Cohen, 1994</i> [11]	Plaque de croissance	Isotrope Élastique Non-linéaire	k_0, M, H_A (ou E_s, ν_s)	Confinée
Biphasique poroélastique isotrope transverse <i>Cohen, 1998</i> [13]	Plaque de croissance	Isotrope transverse Élastique Linéaire	$k_1, k_3, E_1, E_3, \nu_{21}, \nu_{31}$	Indentation Confinée Non confinée
Biphasique renforcé de fibrilles <i>Soulhat, 1999</i> [105], <i>Fortin, 2000</i> [106]	Cartilage articulaire	Élastique renforcé de fibrilles Linéaire	k, E_m, E_f	Indentation Non confinée
Biphasique cône linéaire élastique–quasilinear viscoélastique <i>Huang, 2001</i> [108]	Cartilage articulaire	Viscoélastique Linéaire	$k, H_A, H_{+A}, \lambda_2, \mu$	Confinée Non confinée
Biphasique poroviscoélastique renforcé de fibrilles <i>Wilson, Donkelaar, 2005</i> [107]	Cartilage articulaire	Viscoélastique renforcé de fibrilles	$k, k_0, E_0, E_e, E_m, a_0, c, \eta$	Indentation Confinée Non confinée

Les modèles isotropes transverses prennent également en compte le fait que le cartilage se comporte différemment en tension et en compression, mais n'attribuent pas cette différence en rigidité à un composant en particulier [13, 103, 104]. Le modèle biphasique élastique isotrope transverse de Cohen et al (1998) a été spécifiquement développé pour décrire le

comportement mécanique des plaques de croissance en relaxation de contraintes sous compressions confinée et non confinée. Ce modèle suppose que la réponse mécanique observée (contrainte maximale élevée instantanée, suivi d'un temps de relaxation rapide) peut être expliquée par la résistance de déformation de la matrice extracellulaire suite à la force latérale résultant de la compression axiale [13]. En effet, la plaque de croissance se déforme davantage dans la direction axiale de compression à cause de l'alignement longitudinal des chondrocytes qui peut être supposé comme isotrope transverse (cf Figure 1.2). Ce comportement est modélisé avec six paramètres qui sont symétriques dans le plan transverse perpendiculaire à l'axe parallèle à la direction de la croissance, ou axe d'isotropie (Figure 1.13).

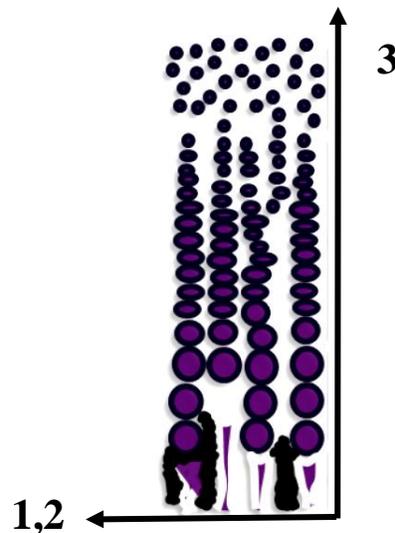


Figure 1.13 L'axe d'isotropie (3) et le plan transverse (1,2) pour la plaque de croissance

Les six propriétés de ce modèle sont les perméabilités (k), les modules d'Young (E) et les coefficients de Poisson transverse (ν) dans le plan d'isotropie (direction 1) et hors plan (direction 3). Le module d'Young hors plan (E_3), qui s'oriente selon l'axe de compression, peut être déterminé à partir des données expérimentales de compression non confinée et les autres paramètres peuvent être extraits à partir d'un recalage avec le modèle via un processus d'optimisation. La perméabilité k_3 hors plan peut être déterminée seulement par compression confinée et, de façon complémentaire et similaire, la perméabilité transverse k_1 est obtenue par compression non confinée. La réponse mécanique en relaxation de contraintes de la plaque de croissance sous compression non confinée, utilisée dans ce projet, est entièrement décrite par la fonction ci-dessous. La première expression décrit le

comportement jusqu'à l'obtention de la contrainte maximale qui a lieu à t_0 , et la deuxième partie décrit le comportement depuis ce temps jusqu'à l'équilibre.

$$\text{Pour } t \leq t_0$$

$$\sigma(t) = E_3 \dot{\epsilon}_0 t - E_1 \frac{\dot{\epsilon}_0 a^2}{C_{11} k} \Delta_3 \left\{ \frac{1}{8} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{-\alpha_n^2 C_{11} k t / a^2}}{\alpha_n^2 [\Delta_2^2 \alpha_n^2 - \Delta_1 / (1 + \nu_{21})]} \right\}$$

$$\text{Pour } t > t_0$$

$$\sigma(t) = E_3 \dot{\epsilon}_0 t_0 - E_1 \frac{\dot{\epsilon}_0 a^2}{C_{11} k} \Delta_3 \left\{ \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{(-\alpha_n^2 C_{11} k t / a^2)} - e^{[-\alpha_n^2 C_{11} k (t - t_0) / a^2]}}{\alpha_n^2 [\Delta_2^2 \alpha_n^2 - \Delta_1 / (1 + \nu_{21})]} \right\}$$

Le tableau ci-dessous détaille toutes les constantes utilisées dans ces équations.

Tableau 1.2 Paramètres utilisés dans le modèle TIBPE [13]

CONSTANT	DÉSCRIPTION
$\dot{\epsilon}_0$	taux de déformation
a	rayon de l'échantillon cylindrique
α_n	racines de l'équation (où J(x) est une fonction Bessel) $J(x) - \left(\frac{1 - \nu_{31}^2 E_1 / E_3}{1 - \nu_{21} - 2\nu_{31}^2 E_1 / E_3} \right)$
Δ_i	$\Delta_1 = 1 - \nu_{21} - 2\nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3}$, $\Delta_2 = \frac{\left(1 - \nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3}\right)}{(1 + \nu_{21})}$, $\Delta_3 = \left(1 - 2\nu_{31}^2\right) \frac{\Delta_2}{\Delta_1}$
C_{11}	$E_1 \frac{\left(1 - \nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3}\right)}{[(1 + \nu_{21}) \Delta_1]}$

1.2.2 Extraction des propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques détaillées dans les modèles mathématiques du comportement des tissus cartilagineux sont obtenues soit directement des courbes expérimentales soit par un recalage avec le modèle via un algorithme d'optimisation. Ce dernier constitue un programme qui utilise une procédure itérative visant à fournir les

propriétés mécaniques et qui donnera la valeur minimale d'une fonction objective dans une région prédéfinie. Le type d'algorithme d'optimisation utilisé dépend des caractéristiques de la fonction à optimiser. Par exemple, une fonction simple avec un ou deux paramètres à trouver pourrait utiliser un algorithme d'optimisation local, tandis qu'un algorithme global serait davantage adapté pour une fonction plus complexe. Les sections suivantes détaillent les différents types de fonctions d'erreur ainsi que les types d'algorithme d'optimisation.

1.2.2.1 Fonctions d'erreur

La fonction d'erreur définit l'objectif de l'utilisateur dans le processus d'optimisation. Elle peut aussi être nommée fonction objective. L'erreur des moindres carrés est souvent utilisée comme fonction d'erreur en optimisation, mais il en existe d'autres définitions.

Tableau 1.3 Résumé de quelques fonctions d'erreur

	ÉQUATION	DESCRIPTION	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
Erreur des moindres carrés	$\sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\theta_{\text{exp}} - \theta_{\text{th}})^2}{n}}$	Déviations moyennes entre les données expérimentales et analytiques		Interprétation portant à confusion: représente tendance centrale ou variabilité [109-111] Beaucoup de poids sur les données aberrantes à cause du carré [110]
Erreur des moindres carrés normalisés	$\sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\theta_{\text{exp}} - \theta_{\text{th}})^2}{n(\theta_{\text{exp}})^2}}$	Déviations moyennes entre les données expérimentales et analytiques, normalisées		Interprétation portant à confusion : représente tendance centrale ou variabilité [109-111] une valeur faible ne garantit pas que l'analyse est bonne [112].
Erreur moyenne carrée	$\sum_{i=1}^n \frac{(\theta_{\text{exp}} - \theta_{\text{th}})^2}{n}$	Déviations totales entre les données expérimentales et analytiques	Interprétation facile [111]	Beaucoup de poids sur les données aberrantes à cause du carré [110]
Erreur moyenne absolue	$\sum_{i=1}^n \frac{ \theta_{\text{exp}} - \theta_{\text{th}} }{n}$	Déviations totales entre les moyennes des données expérimentales et analytiques	Interprétation facile et utilisation de l'erreur réelle [110]	

Le tableau ci-dessus résume les fonctions les plus fréquemment utilisées, ainsi que leurs avantages et inconvénients respectifs. Ces fonctions d'erreur peuvent être modifiées en ajoutant des termes et/ou des poids à certains termes pour faciliter l'atteinte de l'objectif, i.e. la minimisation de l'erreur.

1.2.2.2 Algorithmes d'optimisation

Le choix de l'algorithme d'optimisation dépend en grande partie de la complexité de la fonction objective et également des attentes de l'utilisateur. Par exemple, s'il existe seulement une légère différence en termes d'optimalité entre un minimum global et local, mais sachant que le premier prend davantage de temps à obtenir, on choisira préférentiellement le minimum local. En ce qui concerne la fonction, on doit définir, entre autres, le nombre de paramètres à trouver, l'existence possible de plusieurs minimums, la différentiabilité et la séparabilité de la fonction. À partir de ces caractéristiques, les algorithmes d'optimisation peuvent être classifiés selon la différentiabilité et le nombre de minimums de la fonction à optimiser (Figure 1.14).

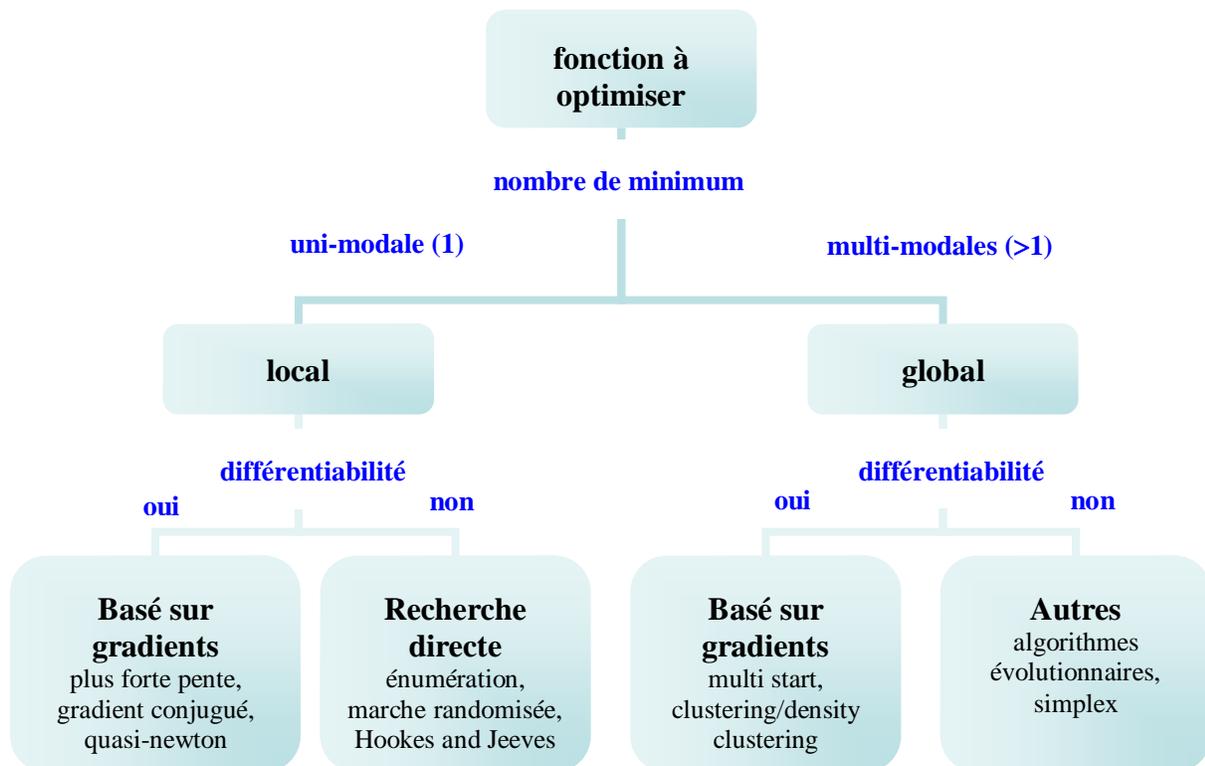


Figure 1.14 Classification des algorithmes d'optimisation

Algorithmes basés sur les gradients pour les fonctions uni-modales

L'algorithme basé sur les gradients est l'une des méthodes les plus rapides pour trouver le minimum d'une fonction. Il est pratique pour les problèmes dont la fonction est convexe lorsqu'on a seulement un minimum à chercher ou lorsque que l'on connaît approximativement les bornes autour desquelles se trouve le minimum. Généralement, comme pré requis, la fonction doit être différentiable une ou deux fois dépendamment de l'algorithme utilisé [113-116]. Les algorithmes de cette catégorie sont classifiés comme des méthodes de direction où on commence avec un point de départ sélectionné par l'utilisateur. L'algorithme choisit une direction de recherche à partir de ce point, et, basé sur la dérivée de la fonction, il essaie de trouver un autre point avec une valeur d'erreur inférieure à celle du point précédent, et ainsi de suite à chaque itération. On peut citer des exemples comme les méthodes de la plus forte pente, le gradient conjugué ou encore la méthode quasi newton [113, 114, 117, 118]. Si on a une bonne connaissance de la fonction, cette méthode est assez directe et on obtient la convergence relativement rapidement. Par contre, si on a plusieurs minima ou si la fonction est plus complexe, on ne trouve généralement pas le minimum global. L'obtention de la valeur minimale recherchée dépend aussi du point de départ car l'algorithme aura tendance à rester dans la région qui entoure ce point [114, 118-120]. On doit également considérer que le calcul des dérivés, particulièrement celles des fonctions compliquées, implique beaucoup de puissance de calcul de l'ordinateur [118].

Algorithmes basés sur la recherche directe pour les fonctions uni-modales

Contrairement à la méthode précédente, la méthode de la recherche directe n'utilise pas les dérivés de la fonction. On commence quand même avec un point de départ, mais les points de comparaison sont générés aléatoirement et le nouveau point est sélectionné si la valeur de la fonction d'erreur est inférieure à celle du point précédent. Des exemples de cette méthode sont l'énumération, la marche aléatoire et la méthode 'Hooke and Jeeves' [114, 117, 119]. Toutes ces méthodes utilisent un point de départ et l'ajout d'une déviation à ce point. La différence entre ces exemples se trouve dans la stratégie de recherche des nouveaux points et la taille de la déviation. Ces méthodes sont particulièrement utiles avec des fonctions non différentiables, soit à cause d'une expression trop complexe, soit par son absence de continuité sur certains intervalles [114, 117, 119]. Par ailleurs, on reste toujours

confronté au problème du choix du point de départ et également de la valeur de la déviation, car ces deux éléments changent la région de départ et le niveau d'exploration de ces algorithmes. De plus, beaucoup de mémoire est nécessaire pour stocker tous les points évalués et la comparaison est coûteuse en termes de temps [119].

Algorithmes basés sur les gradients pour les fonctions multimodales

Pour remédier au problème de choix du point de départ, ces algorithmes permettent d'investiguer l'existence d'un minimum à partir de plusieurs points de départ. La génération de ces points varie selon l'algorithme, mais cette étape est souvent suivie par une recherche locale, soit directe soit basée sur les gradients dépendamment de la fonction en question. 'Multi-start' et 'clustering' sont des exemples de ces types d'algorithmes [119, 121, 122]. 'Clustering' est une amélioration de 'multi-start' car au lieu de redémarrer l'optimisation à partir de n'importe quel point, l'algorithme vérifie que le nouveau point appartient bien à un autre groupement de points. Ainsi, on s'assure qu'on ne répète pas l'optimisation dans une même région [119, 121]. Cependant, ces méthodes prennent en général beaucoup de mémoire, particulièrement si on augmente le nombre de points de départ. Donc, ces algorithmes ne sont pas pratiques dans le cas de fonctions avec beaucoup de paramètres inconnus à déterminer, surtout si on n'a pas une bonne connaissance préalable de la localisation possible du minimum global [119].

Autres algorithmes pour les fonctions multi modales

Bien qu'il existe une grande variété d'algorithmes d'optimisation pour des fonctions multi-modales et non différentiables, tels que l'algorithme du simplexe, 'Particle Swarm' et 'Ant Colony' [118, 121-123], cette section se concentre surtout sur les algorithmes évolutionnaires. Ces derniers utilisent les principales caractéristiques de la théorie de l'évolution pour déterminer le minimum d'une fonction d'intérêt : la mutation, le croisement, la reproduction et la sélection, qui sont réglés par des paramètres de contrôle dans l'algorithme [121, 122]. Pour remédier au problème du point de départ, qui n'est pas requis dans ce cas, ces algorithmes lancent plusieurs simulations simultanément dans une région prédéfinie par des bornes (plus ou moins larges), tout en évaluant la valeur de la fonction objective jusqu'à ce que le minimum soit atteint ou bien après un certain nombre d'itérations fixé a priori [119, 121, 122]. Les algorithmes évolutionnaires incluent les

stratégies évolutionnaires (SE), les algorithmes génétiques (AG), la programmation génétique, la programmation évolutionnaire et les systèmes d'apprentissage classificateurs [119, 122]. Parmi ces techniques, les algorithmes génétiques et stratégies évolutionnaires, dont fait partie l'évolution différentielle (ED), sont souvent utilisés pour l'optimisation. Le processus d'optimisation des algorithmes génétiques est schématisé à la Figure 1.15.

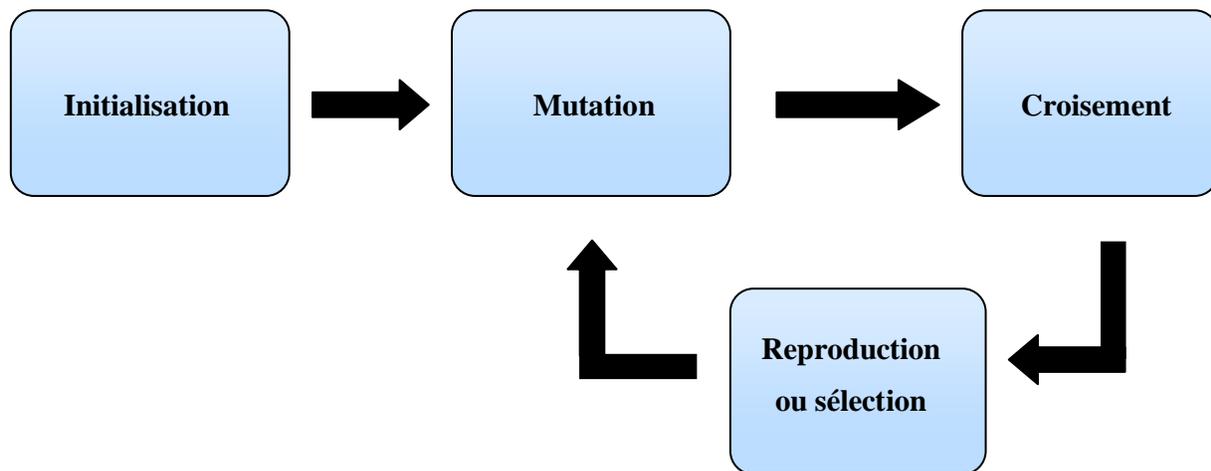


Figure 1.15 Processus d'optimisation des algorithmes génétiques

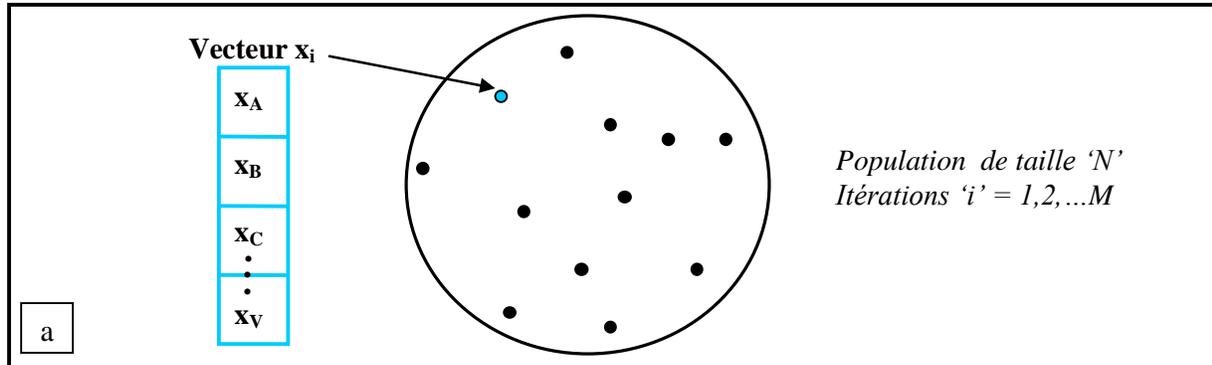
L'algorithme commence avec **l'étape d'initialisation**. Cette dernière comprend la génération d'une population d'individus (N), soit des vecteurs dans le cas des SE's ou bien des chaînes de caractères pour les AG's. Au cours de cette étape, on établit les bornes permises des paramètres à déterminer et on évalue la valeur de la fonction objective à minimiser. Par la suite, certains éléments des copies de l'individu sont modifiés. Cette étape, appelée la **mutation** est particulièrement importante dans les SE's, où seulement les vecteurs de faible valeur retournée par la fonction objective à minimiser sont sélectionnés et modifiés en multipliant chaque paramètre du vecteur par un facteur aléatoire provenant d'une distribution mathématique de type normal. L'échange des éléments des copies de deux individus (parents) constitue le **croisement**. Cette étape est la plus importante pour les AG's car les nouveaux individus créés par ce processus proviennent d'une proportion aléatoire de la population comprenant un mélange d'individus (qui ne font pas uniquement partie des meilleurs). Le croisement est seulement utilisé pour les SE si on a plus d'un parent. Pour les AG's, on utilise la **reproduction** pour générer une nouvelle population complète à la

prochaine itération à partir des enfants produits par mutation et croisement. Par conséquent, on ne garde jamais les parents pour l'itération qui suit. Pour les SE's, on utilise la **sélection**, qui est essentiellement la comparaison des valeurs de la fonction objective des enfants et parents. On conserve la meilleure des deux valeurs pour l'itération suivante [118, 119, 122].

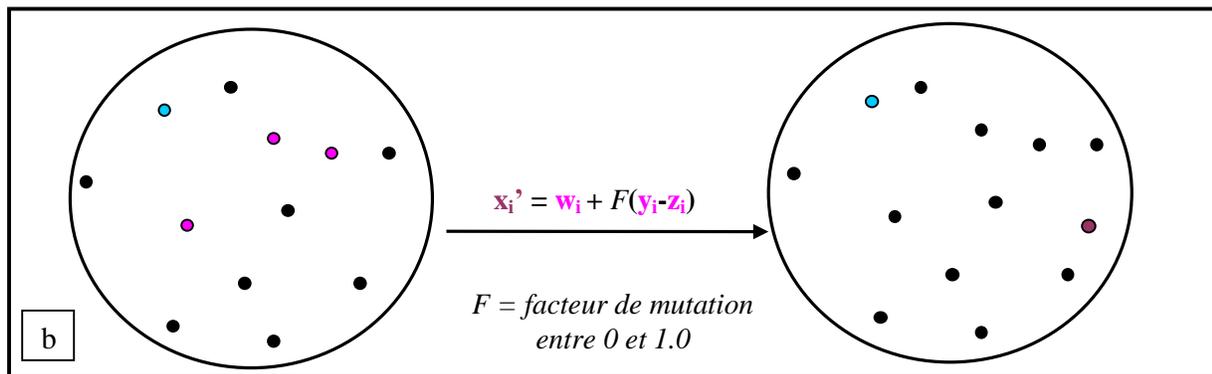
Les AG's ont l'avantage d'une grande puissance exploratoire de la région vu que l'on garde une variété d'individus pendant tout le processus d'optimisation. Par conséquent, il est plus probable de trouver le minimum global. En revanche, c'est précisément pour cette raison que cette méthode prend beaucoup de temps avant de converger [124]. Les SE's vont converger plus rapidement, mais à cause de l'exclusion de certains vecteurs moins bons, il est possible de converger vers un minimum local. L'ED combine des éléments de ces deux méthodes (AG et SE) pour créer un algorithme qui possède à la fois une grande puissance exploratoire et une rapidité de convergence vers le minimum global [119]. Le processus est détaillé à la Figure 1.16.

Comme pour les autres algorithmes mentionnés, l'ED commence par l'**initialisation** de la population (Figure 1.16a). Dans ce cas, la population comprend un nombre N de vecteurs contenant les V paramètres à optimiser. Les valeurs de ces paramètres sont choisies par l'utilisateur, ainsi que le nombre d'itérations i à compléter, la valeur de la fonction objective à atteindre et les bornes de chaque paramètre. Il faut aussi choisir la valeur du facteur de mutation F et de croisement Cr , qui varient tous deux entre 0 et 1. Les valeurs choisies pour F et Cr dépendent du problème analysé et sont généralement choisies sur la base de tests empiriques. Suite à l'initialisation, l'étape de **mutation** crée un nouveau vecteur x_i' en combinant trois vecteurs choisis aléatoirement (w_i, y_i, z_i) au sein de la population et le facteur de mutation F (Figure 1.16b). Le **croisement** comprend l'inclusion de certains paramètres du vecteur initial x_i et du nouveau vecteur x_i' créé par la mutation. La fonction *rand* produit un nombre entre 0 et 1 de façon aléatoire pour chaque indice de paramètre V . Si le nombre produit est supérieur à la valeur de Cr inscrite au préalable, on choisit le paramètre du vecteur initial x_i ; sinon, on prend le paramètre du nouveau vecteur x_i' (Figure 1.16c).

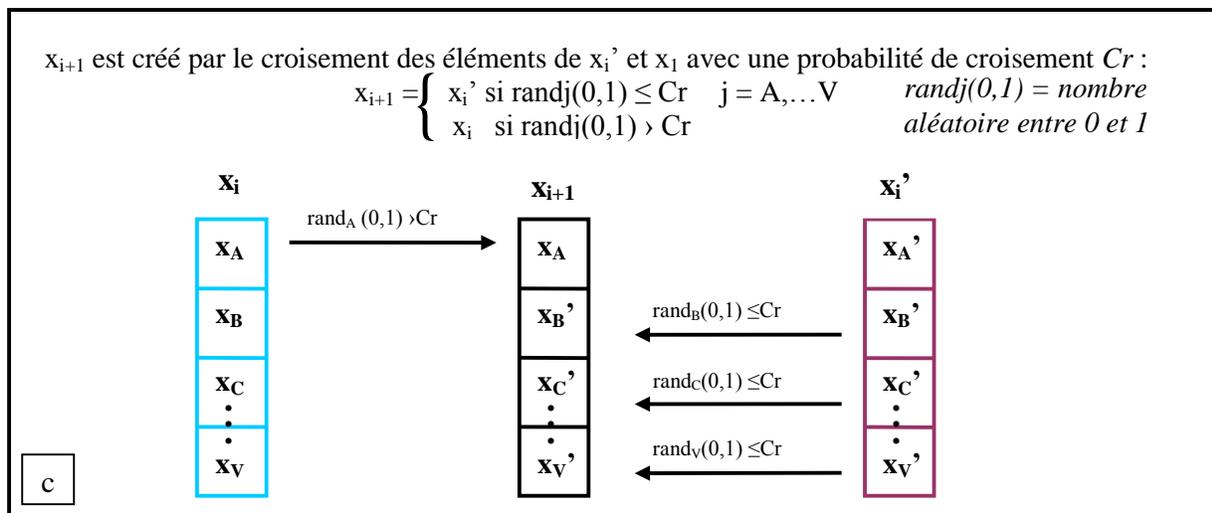
Initialisation



Mutation



Croisement



Sélection

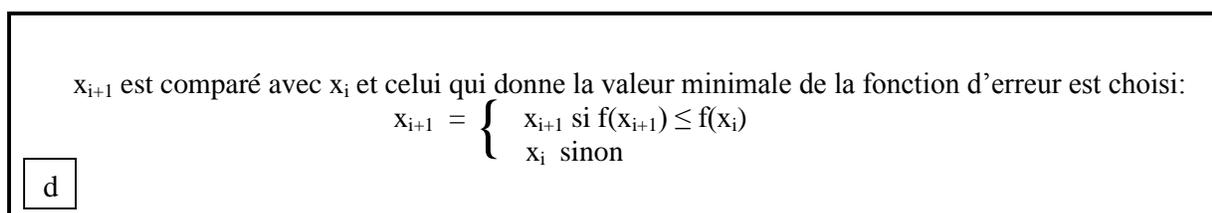


Figure 1.16 Processus d'optimisation de l'évolution différentielle (ED)

La **sélection** comprend la comparaison entre le vecteur initial et le vecteur obtenu après croisement (Figure 1.16d) : si la valeur de la fonction objective du nouveau vecteur est inférieure à celle de l'ancien, il est choisi pour la prochaine itération; sinon, on conserve celle de l'ancien. Ce processus est répété pour chaque vecteur de la population à chaque itération jusqu'à l'obtention de la valeur minimale de la fonction objective ou l'atteinte du nombre d'itérations maximal [118, 119, 123-127].

Choix des valeurs de paramètres de contrôle

Les paramètres de contrôle requis pour l'ED incluent la population N , le facteur de mutation F et le facteur de croisement Cr . La combinaison des valeurs optimales pour ces trois paramètres est généralement trouvée de façon empirique, mais il existe quand même des conseils généraux pour choisir ces valeurs [118, 119, 125].

- population N : La règle générale consiste à choisir une taille de population au moins cinq (5) à dix (10) fois plus grande que le nombre de paramètres à optimiser. Une plus grande population permet davantage d'exploration mais en même temps augmente le temps de calcul requis pour chaque itération[119].
- facteur de mutation F : Le rôle de F est d'augmenter la diversité dans la population et donc, pour éviter de tomber dans un minimum local, il faut prendre une valeur assez élevée [125]. Théoriquement, F varie entre 0 et 2. En pratique des valeurs testées inférieures à 0.4 et supérieures à 1 ne se sont pas révélées efficaces pour l'optimisation [118, 119].
- facteur de croisement Cr : Le facteur de croisement contrôle le nombre d'éléments provenant du vecteur muté qui seront inclus dans un nouveau vecteur. Si la fonction à optimiser comprend de nombreux paramètres dépendants, il est suggéré d'utiliser un Cr plus élevé [118, 119, 125].

Variations de l'algorithme

Les adaptations de l'algorithme ED produisent leurs solutions de différentes façons et le choix de l'adaptation dépend généralement du problème en question. La forme générale de chaque variation se présente comme suit : ED/ $\alpha/\beta/\gamma$ [118, 119, 127]. La variable α offre deux options pour la façon dont le vecteur initial est choisi, soit de façon aléatoire (rand),

soit par choix du meilleur vecteur (*best* : la meilleure valeur de $f(x)$). La variable β détermine le nombre de différences vectorielles utilisées pour la mutation. La variable γ décrit quatre façons dont le croisement peut être effectué, soit par un croisement binomial (*bin*), exponentiel (*exp*), l'un ou l'autre (*either-or*), où les vecteurs mutés sont générés tel que mentionné précédemment ou bien en ajoutant une autre différence vectorielle aléatoire (ex : $\mathbf{x}' = \mathbf{w} + 0.5 * (F + 1) * (\mathbf{y} + \mathbf{z} - 2 * \mathbf{w})$) [119].

L'ED classique, le ED/rand/1/bin, et une autre adaptation plus récente, le ED/rand/1/either-or, sont les variations les plus robustes. Ces deux dernières sont conseillées pour des fonctions avec de nombreux paramètres dépendants, mais la variante *either-or* est la plus rapide [119].

Comparativement à d'autres algorithmes performants pour les fonctions multimodales non-différentiables, l'ED est souvent capable de trouver le minimum global de façon efficace en explorant l'espace, sans prendre un temps de calcul excessif. Par contre, on ne peut généraliser à tout type de problèmes et le choix de l'adaptation optimale ainsi que des valeurs des paramètres de contrôle demeurent des éléments importants à définir pour une optimisation efficace.

1.3 Propriétés mécaniques des tissus cartilagineux en compression

La section suivante résume les propriétés mécaniques obtenues suite à des tests de caractérisation mécanique sur les tissus cartilagineux, notamment les plaques de croissance et le cartilage articulaire, en relaxation de contraintes, soit par indentation, compression confinée ou non confinée. Les tableaux 1.4 et 1.5 contiennent respectivement les propriétés mécaniques obtenues directement des données expérimentales et celles extraites par un recalage avec optimisation. Cependant, il convient de noter que les protocoles des tests mécaniques n'étaient pas identiques, ce qui a donc un effet sur les propriétés mécaniques respectives obtenues.

Tableau 1.4 Propriétés mécaniques obtenues des tests expérimentaux en compression sur la plaque de croissance (blanc) et le cartilage articulaire (gris)

	Modèle animal	Âge	Tissu	Protocole expérimental	k_1 [$\times 10^{-15}$ m^4/Ns]	E_3 [MPa]	H_A [MPa]
Sergerie 2009 [10]	Porcin	Nouveau-né	Ø 4 mm, frais, HBSS	précharge: 5% charge : 15% déformation à $1.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ relaxation : 0.05g/min		0.39-0.63	
Bursac 1999 [12]	Bovin	3-4 semaines	Ø 7mm, congelé à -20°C , PBS + inhibiteur de phosphate	précharge: 3% charge 0.115µm/s relaxation : 3kPa/16 min		0.46-2.00	0.67-2.44
Radhakrishnan 2004[23]	Lapin	6 semaines	10 mm x 10 mm x 6 mm, frais, PBS	rigidité de porte à faux: 0.12 N/m taux de balayage : 14 hz temps pour 1 cycle d'indentation et relaxation : 1.04 ± 0.6 ms		0.57-1.44	
Cohen 1998[13]	Bovin	4 mois	Ø 6.35mm, frais, 0.15 M NaCl non tamponnée	précharge:0.03 MPa charge : 10% déformation à $7.6 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$		0.36-0.58	
Cohen 1994[11]	Bovin	12-18 mois	Ø6.35 mm, frais, 0.15 M NaCl tamponnée + inhibiteur de phosphate	précharge: 0.03 MPa charge : 20% déformation			0.31-1.01
Julkunen 2009 [128]	Lapin	0-18 mois	-	précharge: 0.01 N charge 0.04 N à 15µm/s		0.6-2.04	

Reynaud 2006 [129]	Bovin	18 mois	Ø 4 mm, congelé, PBS	charge: 40% déformation	0.15-10.8		
Jurvelin 1997 [130]	Bovin	1-2 ans	Ø 3.7 mm, frais, PBS	charge: 20% déformation à 1 µm/s relaxation : 9.8mN/min		0.454-0.91	0.556-0.952
DiSilvestro 2001 [104]	Bovin	1-2 ans	Ø 2.8 mm, PBS	précharge: 5% charge : 5% déformation à 0.005 s ⁻¹		0.45-0.81	
Jin 2004 [97]	Bovin	n/d	20mmx20mm, congelé -20°C, PBS	charge: 1.5 mm/s jusqu'à 0.15 mm		0.646	
Williamson 2001 [131]	Bovin	Foetal 1-3 semaines 1.5-2 ans	Ø 4.8 mm, PBS	charge: 15% déformation relaxation : 0.003 MPa			0.08-0.16, 0.23-0.45, 0.3-0.42
Wong 2000 [132]	Bovin	Foetal veau adulte	Ø 2.7 mm	charge : 5% déformation à 1 µm/s relaxation : 0.1 g/min			0.36-1.08, 0.5-1.28, 0.49-1.43
Jurvelin 2003 [133]	Humain	23-50 ans	Ø 1.7 mm, frais	charge : 20% déformation à 1 µm/s relaxation : 1 h		0.473- 0.689	0.471- 1.237
Mansour 1976 [134]	Bovin	n/d	Ø 0.9 cm, congelé, solution de Ringer	application de pression pour mesurer la perméabilité	0.292-3.30		

Tableau 1.5 Propriétés mécaniques extraites par recalage et optimisation de tests en compression sur la plaque de croissance (blanc) et le cartilage articulaire (gris)

	Modèle animal	Âge	Tissu	Protocole expérimental	Modèle mathématique	Méthode d'optimisation	k_1 [x10 ⁷ /Ns]	E_1 [MPa]	ν_{21} [--]	ν_{31} [--]
Sergerie 2009[10]	Porcin	Nouveau-né	Ø 4 mm, frais, HBSS	précharge: 5% charge : 15% déformation à $1.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ relaxation : 0.05g/min	Biphasique poroélastique isotrope transverse	Erreur des moindres carrés	1.15-2.49	6.93-10.37	0.17-0.31	0.05-0.11
Cohen 1998[13]	Bovin	4 mois	Ø 6.35mm, frais, 0.15 M NaCl non tamponnée	précharge:0.03 MPa charge : 10% déformation à $7.6 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$	Biphasique poroélastique isotrope transverse	-	3.2-6.8	3.34-5.76	0.1-0.5	0*
Cohen 1994[11]	Bovin	12-18 mois	Ø6.35 mm, frais, 0.15 M NaCl tamponnée + inhibiteur de phosphate	précharge: 0.03 MPa charge : 20% déformation	Biphasique poroélastique non-linéaire	Erreur des moindres carrés combinée avec éléments finis	9.0-17.0			0.24-0.36
Gupta 2009[99]	Porcin	Immature	congelé, PBS	rayon de l'indenteur : 100 µm profondeur : 2.0 ou 3.1 µm taux : 0.2 ou 2 µm/s	Biphasique poroélastique renforcé de fibrilles	Surface d'interpolation	0.1 - 2.0	1.0-2.4		0.05-0.3
Julkunen 2009[128]	Lapin	0-18 mois	-	précharge: 0.01 N charge 0.04 N à 15µm/s	Biphasique renforcé de fibrilles	Erreur moyenne carrée	0.26-0.898			
Lu 2004	Bovin	18 mois	2cm x 2cm, congelé - 80°C, PBS	précharge: 5g charge : 20% déformation, 20g pour 3	Biphasique poro-élastique	-	2.182-3.87			0.047-0.287

				heures						
DiSilvestro 2001[104]	Bovin	1-2 ans	Ø 2.8 mm, PBS	précharge: 5% charge : 5% déformation à 0.005 s ⁻¹	Biphasique poroviscoélastique	Évolution différentielle	0.11-3.33			0.05-0.15
Jurvelin 1997[130]	Bovin	1-2 ans	Ø 3.7 mm, frais, PBS	charge: 20% déformation à 1 µm/s relaxation : 9.8mN/min	Biphasique poroélastique	-				0.068-0.28
Garcia 2000[135]	Lapin	Mature	Frais	profondeur : 0.1 mm taux : 2.22 mm/s	Biphasique hypoélastique isotrope transverse	-		2.38-4.36		0.09-0.17
Gardner 2003[136]	Humain	18-34 ans	Frais	Indentation, temps = 2500 seconds	Biphasique poroélastique isotrope transverse	Optimisation non-linéaire et éléments finis	1.337-3.883	5.73-13.88	-0.01-0.036	
Jurvelin 2003[133]	Humain	23-50 ans	Ø 1.7mm mm, frais, PBS	charge : 20% déformation à 1 µm/s relaxation : 1 h	Biphasique poroélastique	-				0.01-0.306
Jin 2004[97]	Bovin	n/d	20mmx20mm, congelé -20°C, PBS	charge: 1.5 mm/s jusqu'à 0.15 mm	Linéaire élastique isotrope transverse	-				0.504
Julkunen 2007[137]	Bovin	n/d	Ø 3.7 mm	charge: 5% déformation à 5 µm/s	Poroviscoélastique renforcé de fibrilles	-				0.1-0.28

* hypothèse

Le module d'Young hors plan (E_3) et le module d'agrégat (H_A) sont des mesures de la rigidité de l'échantillon et sont déterminés directement à partir des données expérimentales à l'équilibre. Le module d'Young (E_3) est déterminé par compression non confinée et le module d'agrégat (H_A) par compression confinée. La relation suivante relie les deux modules: $H_A = E(1 - \nu) / [(1+\nu)(1-2\nu)]$ [101].

L'écart confondu entre ces deux propriétés est à peu près de 0.3-2.44 MPa pour les deux types de tissus pour tous les âges et modèles animaux reportés. En général, on observe une bonne corrélation entre les résultats obtenus. Pour ce qui est de la plaque de croissance, on observe qu'il y a une diminution importante de E_3 et H_A pour le modèle bovin entre 3-4 semaines et 12-18 mois. Par contre, pour le cartilage articulaire, particulièrement dans les études de Williamson et Wong qui avaient respectivement réalisé des tests en compression confinée et non confinée à différents stades de développement, on observe une augmentation de la rigidité avec l'âge [72, 131].

Dans le Tableau 1.5, on observe pour la plaque de croissance une augmentation de la perméabilité (k_1) avec l'âge pour le modèle bovin. Pour le module d'Young transverse (E_1), il n'y a pas d'information pour un même modèle animal, mais si on compare les résultats entre une plaque porcine nouveau-née et bovine à 4 mois, on observe, comme pour E_3 , une diminution de la rigidité. Pour le cartilage articulaire, on note pour E_1 la même tendance que pour E_3 i.e. la rigidité augmente avec le stade développemental. On ne peut rien conclure pour la perméabilité, hormis le fait que tous les résultats sont compris dans la même plage de valeurs pour un même âge. Les coefficients de Poisson (ν_{21} , ν_{31}) n'ont pas de tendance spécifique et les deux valeurs varient généralement entre 0 et 0.5.

Bien que les plaques de croissance partagent certaines caractéristiques structurales et compositionnelles avec le cartilage articulaire, elles n'ont pas le même comportement mécanique, surtout si on compare l'évolution de ces propriétés avec l'âge. Cependant, aucune étude n'a établi pour la plaque de croissance la variation de propriétés mécaniques intrinsèques avec le stade développemental sous compression pour un même tissu osseux provenant d'un même modèle animal. Ces informations pourraient fournir des éléments de réponse aux difformités musculosquelettiques, qui progressent de manière important pendant les stades de croissance rapide.

CHAPITRE 2 RATIONELLE DU PROJET ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE

Les éléments clés de la revue des connaissances sont décrits ci-dessous :

- La plaque de croissance est responsable de la croissance longitudinale des os;
- La plaque de croissance est sensible à l'environnement mécanique, comme l'explique la loi de Hueter-Volkmann, et l'augmentation/réduction de pression sur la plaque peut ralentir/accélérer le taux de croissance ;
- La plaque de croissance est beaucoup plus sensible aux charges mécaniques pendant les périodes de croissance rapide, comme démontré par une progression des maladies musculosquelettiques, plus marquée pendant les poussés de croissance juvéniles et adolescentes;
- La plaque de croissance est un disque cartilagineux biphasique, viscoélastique et anisotrope dont les propriétés mécaniques sont obtenues à partir de données expérimentales combinées à un processus d'extraction utilisant un modèle mathématique et un algorithme d'optimisation;
- Les fonctions multimodales et non-différentiables sont difficiles à optimiser avec des algorithmes d'optimisation locaux qui fournissent souvent sur des minimums locaux;
- Les algorithmes génétiques permettent l'optimisation sur des fonctions non-différentiables et multimodales, sans définition de point de départ et ont une plus grande probabilité de trouver le minimum global;
- L'erreur des moindres carrés et l'erreur quadratique moyenne sont difficiles à interpréter et attribuent un poids important aux données aberrantes;
- L'erreur moyenne absolue permet d'interpréter plus aisément les résultats car elle est basée sur la déviation réelle;
- Aucune étude n'a établi pour la plaque de croissance la variation de propriétés mécaniques intrinsèques avec le stade développemental sous compression avec des paramètres d'expérimentation rigoureusement contrôlés pour un même tissu osseux provenant d'un même modèle animal.

L'analyse de ces éléments mène à l'hypothèse de recherche suivante :

Sachant que la zone de réserve, caractérisée chez le nouveau-né comme la zone la plus rigide comparativement aux zones proliférative et hypertrophique, diminue en épaisseur pendant le développement, alors la flexibilité et la perméabilité des plaques de croissance augmentent avec le stade développemental.

Pour vérifier cette hypothèse, l'objectif principal de cette étude a été établi comme suit :

Extraire et analyser comparativement les propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissances porcines à quatre stades (nouveau-né, 4, 8, 18 semaines) pour déterminer la variation de ces propriétés au cours du développement.

Cette hypothèse sera testée à l'aide des trois objectifs spécifiques ci-dessous :

- O1) Améliorer la procédure d'extraction des propriétés mécaniques des courbes de relaxation de contraintes ;
- O2) Extraire les propriétés mécaniques intrinsèques des courbes expérimentales à chaque stade de croissance en utilisant la procédure améliorée ;
- O3) Compléter une analyse comparative des propriétés mécaniques pour chaque stade développemental.

La réalisation des objectifs susmentionnés est présentée au chapitre 4 par l'entremise d'un article scientifique. Cet article résume les aspects méthodologiques implémentés dans ce projet, les résultats de l'effet des charges mécaniques en compression non confinée aux quatre stades développementaux, ainsi que les principales conclusions tirées à partir des tendances observées. Le chapitre 3 explique les démarches méthodologiques complémentaires et préalables ainsi que les résultats correspondants. Les derniers chapitres (5 et 6) comprennent la discussion générale et la conclusion puis des recommandations complètent ce mémoire.

CHAPITRE 3 ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Ce chapitre présente les méthodes développées afin d'améliorer la procédure d'extraction des propriétés mécaniques intrinsèques de plaques de croissance à partir d'un modèle mathématique représentant une loi de comportement biphasique élastique isotrope transverse (TIBPE). Chaque section contient un aspect méthodologique et les résultats correspondants. La première section résume l'étude de sensibilité qui détaille la procédure pour déterminer les paramètres d'influence dans le modèle TIBPE. La deuxième section détaille toutes les étapes impliquées dans le choix des paramètres et des bornes de l'algorithme d'optimisation évolution différentielle ainsi que la modification de la fonction d'erreur pour permettre l'extraction des propriétés mécaniques intrinsèques.

3.1 Étude de sensibilité des paramètres du TIBPE

Tel que détaillé dans la revue de littérature, les algorithmes d'optimisation locaux peuvent produire différents résultats en faisant varier les valeurs de départ attribuées aux paramètres à optimiser. De plus, des études antérieures utilisant ces méthodes avec la fonction TIBPE pour extraire les propriétés mécaniques des plaques de croissance [10, 13] ont démontré qu'une bonne corrélation graphique n'est pas toujours obtenue, en particulier au niveau de l'atteinte de la contrainte maximale. Cette étude de sensibilité avait pour but de déterminer les paramètres d'influence dans le modèle TIBPE et leur effet sur le modèle. Si un paramètre s'avère plus influent, un poids plus important pourra y être associé dans la fonction d'erreur afin d'augmenter l'efficacité de la procédure d'optimisation, sans nécessairement changer d'algorithme.

Méthodologie

La Figure 3.1 illustre la procédure utilisée pour la comparaison des courbes analytiques TIBPE pour l'analyse de sensibilité. Les courbes analytiques sont créées en entrant des valeurs choisies par l'utilisateur pour les propriétés mécaniques et l'épaisseur avec le modèle TIBPE. Deux types de courbes analytiques, expliquées ci-après, ont été générées : une courbe de référence et une courbe modifiée. La courbe de référence a d'abord été créée basé sur les propriétés mécaniques moyennes des plaques de croissance porcines au stade nouveau-né tirées de [10]. À partir de cette courbe, des courbes modifiées ont été générées en faisant varier les

propriétés mécaniques d'un pourcentage précis. Le Tableau 3.1 détaille les propriétés mécaniques utilisées, ainsi que le niveau de variation appliqué. L'écart type des propriétés moyennes correspond à 37%, 19.8%, 29% et 38% pour k_1 , E_1 , ν_{21} et ν_{31} respectivement.

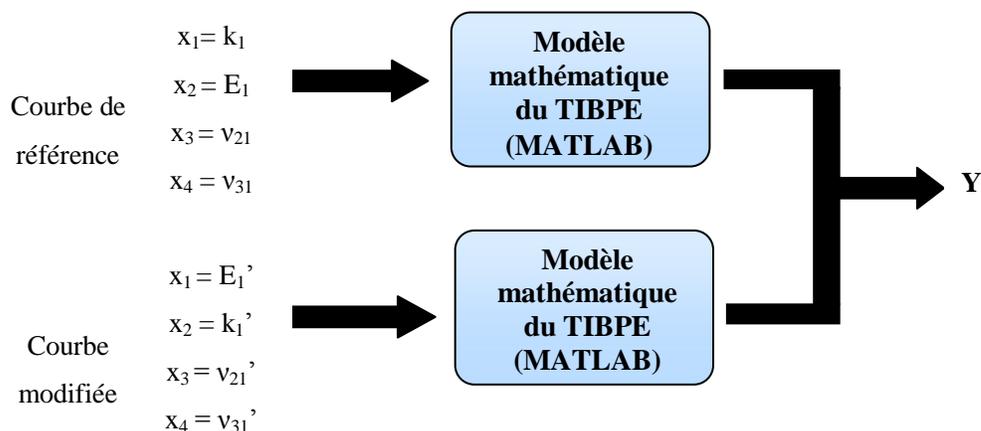


Figure 3.1 Comparaison des courbes analytiques du modèle TIBPE

Tableau 3.1 Valeurs des paramètres d'entrée pour les courbes analytiques TIBPE

	PARAMÈTRES D'ENTRÉE			
	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]
Courbe de référence* (moyenne \pm écart type)	1.82 ± 0.67	8.65 ± 1.72	0.24 ± 0.07	0.08 ± 0.03
Pourcentage de variation	k_1'	E_1'	ν_{21}'	ν_{31}'
-10%	1.640	7.79	0.216	0.072
+10%	2.000	9.52	0.264	0.088
-20%	1.456	6.920	0.192	0.064
+20%	2.184	10.38	0.288	0.096
-25%	1.365	6.488	0.180	0.060
+25%	2.275	10.81	0.300	0.100
- écart type*	1.150	6.930	0.170	0.050
+ écart type	2.490	10.37	0.310	0.110

* Tiré de Sergerie et coll. 2009

La valeur du module d'Young hors plan E_3 , qui est obtenu directement des données expérimentales sans optimisation, était fixée à 0.51 MPa. Pour ces tests, l'épaisseur a été fixée à 1800 μm . Le coefficient de perméabilité hors plan (k_3) n'était pas étudié car il n'est pas obtenu de la compression non confinée, qui est le cas dans ce projet. Par la suite, la différence entre la courbe de référence et les courbes modifiées a été évaluée à partir des définitions d'erreur 'Y'. Y correspondait au RMSE, ou l'un des critères d'ajouts basés sur les propriétés de la courbe (Tableau 3.2), ou une combinaison de ces erreurs comme définie ci-dessous:

$$E_{\text{ajouts}} = E_{\sigma_{\text{max}}} + E_{PM} + E_{PD} + E_{t_{\text{relax}}} \quad (3.1)$$

$$E_{\text{totale}} = RMSE + E_{\sigma_{\text{max}}} + E_{PM} + E_{PD} + E_{t_{\text{relax}}} \quad (3.2)$$

Tableau 3.2 Définitions d'erreur basées sur les propriétés de la courbe

CRITÈRE D'AJOUT	DÉFINITION	ÉQUATION
Contrainte maximale σ_{max}	contrainte maximale = contrainte à 100s	$\left \frac{\sigma_{\text{exp}}(100) - \sigma_{\text{th}}(100)}{\sigma_{\text{exp}}(100)} \right $
Pente de montée (PM)	Approximation numérique de la dérivée à un temps spécifié t h = incrément (fixé à 1s)	$f'(t) = \frac{-f(t+2h) + 8f(t+h) - 8f(t-h) + f(t-2h)}{12h} *$
Pente de descente (PD)		$\sum_{i=125,225,325} \left \frac{PM_{\text{exp}}(t_i) - PM_{\text{th}}(t_i)}{PM_{\text{exp}}(t_i)} \right $
Temps de relaxation t_{relax}	Temps où la courbe atteint l'équilibre $t_{\text{relax}} = t$ où $\left \frac{f(t+5) - f(t)}{5} \right \leq 0.0001$	$\sum_{i=125,225,325} \left \frac{PD_{\text{exp}}(t_i) - PD_{\text{th}}(t_i)}{PD_{\text{exp}}(t_i)} \right $ $\left \frac{t_{\text{relax}}(\text{exp}) - t_{\text{relax}}(\text{th})}{t_{\text{relax}}(\text{exp})} \right $

* équation tirée de [138]

Toutes les combinaisons de paramètres ont été testées en suivant un plan factoriel 4^2 (Tableau 3.3) pour chaque niveau de variation ($\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$, \pm écart-type). Plus précisément, 16 courbes ont été créées en variant chaque paramètre de plus ou moins la valeur du pourcentage. Une analyse graphique a été réalisée pour investiguer l'effet de la variation de chacun des paramètres individuellement, ainsi que leur effet combiné sur la variation de forme de la courbe. Par la suite, une analyse Pareto a été complétée pour déterminer si la variation des paramètres

avait une influence statistiquement significative sur le modèle TIBPE. L’histogramme issu de l’analyse Pareto permet de classer les paramètres par ordre d’influence avec un seuil fixé à $p \leq 0.05$.

Tableau 3.3 Schéma du plan factoriel 4^2

Essai	k_1	E_1	v_{21}	v_{31}
1	-	-	-	-
2	+	-	-	-
3	-	+	-	-
4	+	+	-	-
5	-	-	+	-
6	+	-	+	-
7	-	+	+	-
8	+	+	+	-
9	-	-	-	+
10	+	-	-	+
11	-	+	-	+
12	+	+	-	+
13	-	-	+	+
14	+	-	+	+
15	-	+	+	+
16	+	+	+	+

Résultats

Comparaison graphique

La variation individuelle de chaque propriété mécanique est montrée aux figures 3.2 à 3.5 pour le pourcentage de 25% - un pourcentage relativement élevé – qui permet de bien illustrer les changements de forme des courbes modifiées comparé à la courbe de référence. Les variations pour les pourcentages de 10% et 20% ainsi que celles de l’écart type ont produit des tendances semblables (Annexe A). Les figures 3.6 et 3.7 montrent l’effet combiné de la variation de toutes les propriétés mécaniques, à tous les niveaux négatifs et positifs respectivement. Les points de

comparaison sont la contrainte maximale (à 100 secondes) et le temps de relaxation, i.e. le temps requis pour atteindre l'équilibre (expérimentalement, correspond à l'obtention d'un critère de pente de 0.05g/min) [11]. Les tableaux 3.4 et 3.5 résument les résultats de ces comparaisons graphiques.

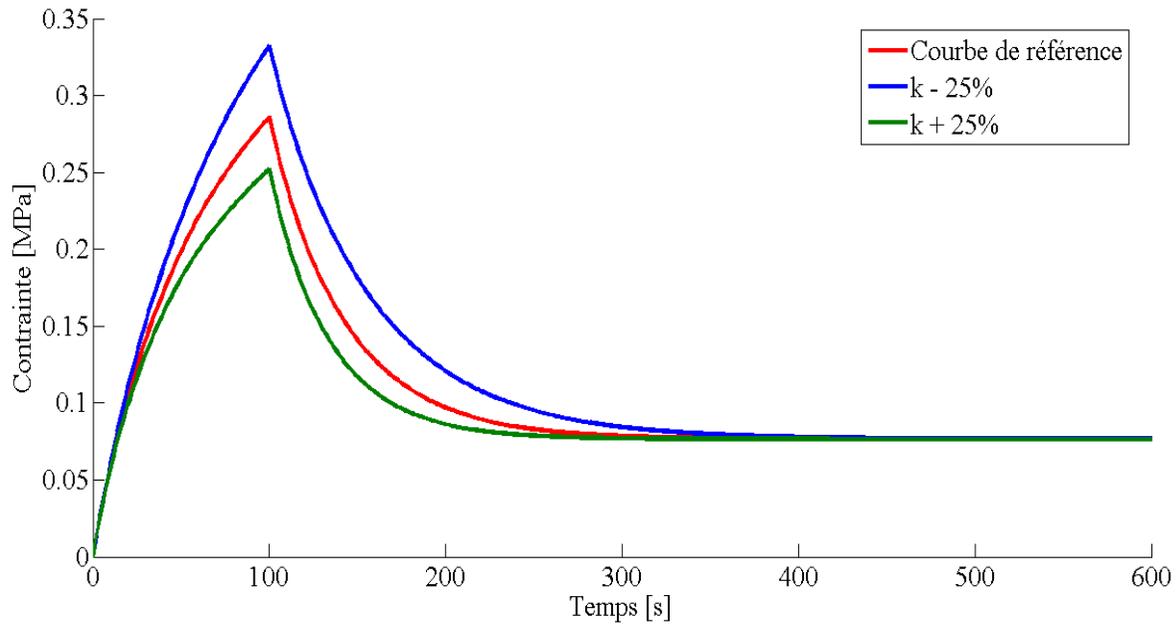


Figure 3.2 Effet de la variation de la perméabilité (k_1)

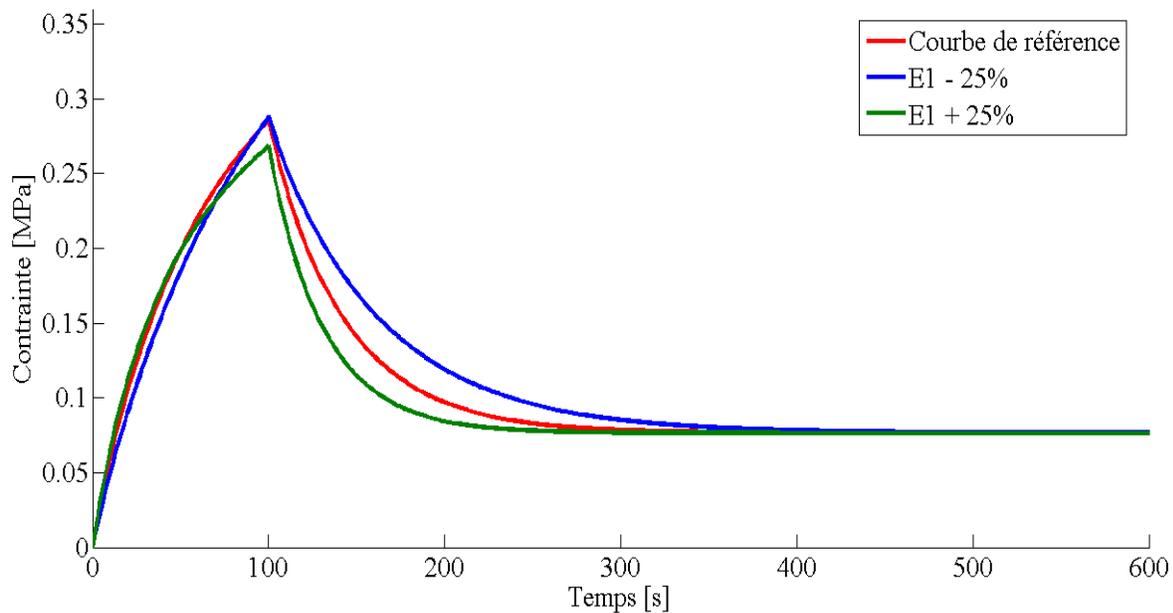


Figure 3.3 Effet de la variation du module d'Young transverse (E_1)

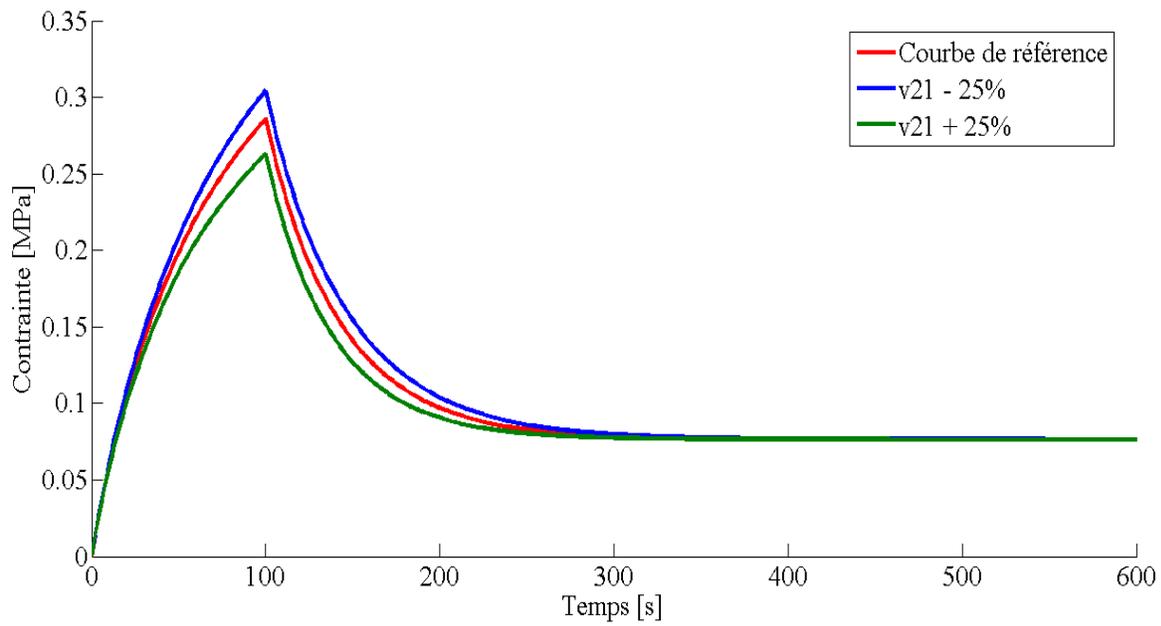


Figure 3.4 Effet de la variation du coefficient de Poisson transverse (ν_{21})

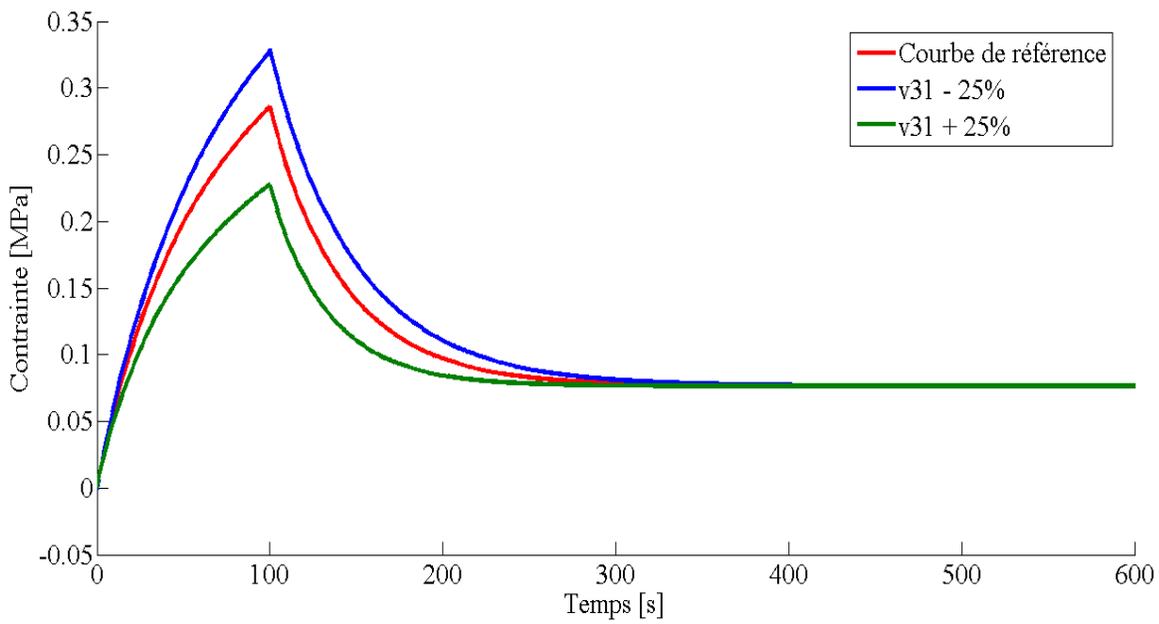


Figure 3.5 Effet de la variation du coefficient de Poisson hors plan (ν_{31})

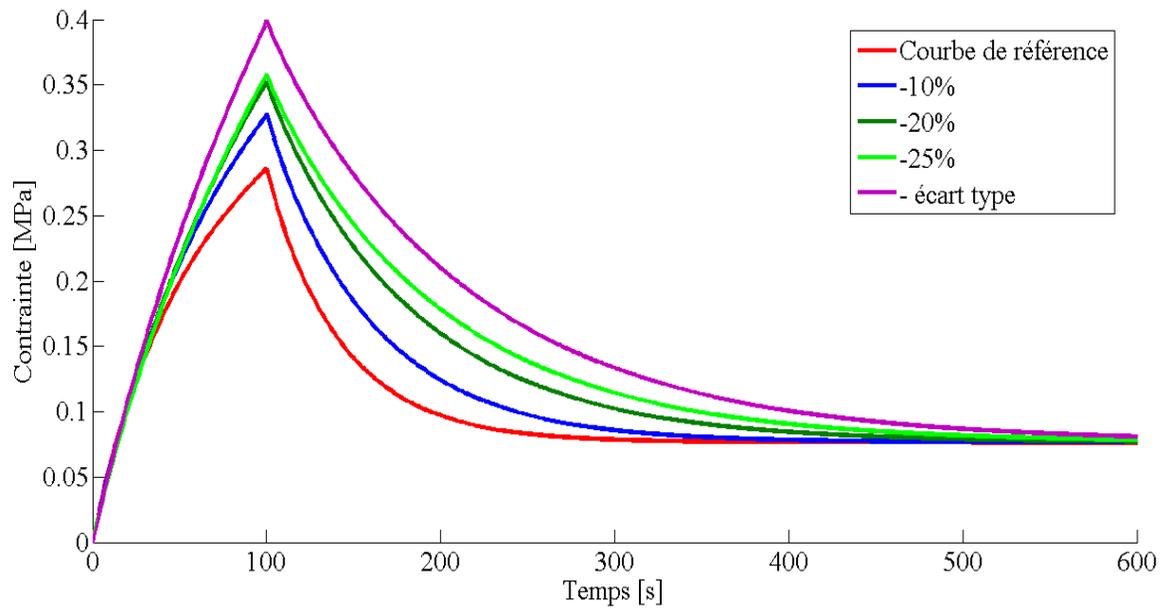


Figure 3.6 Effet combiné d'une variation négative de toutes les propriétés mécaniques

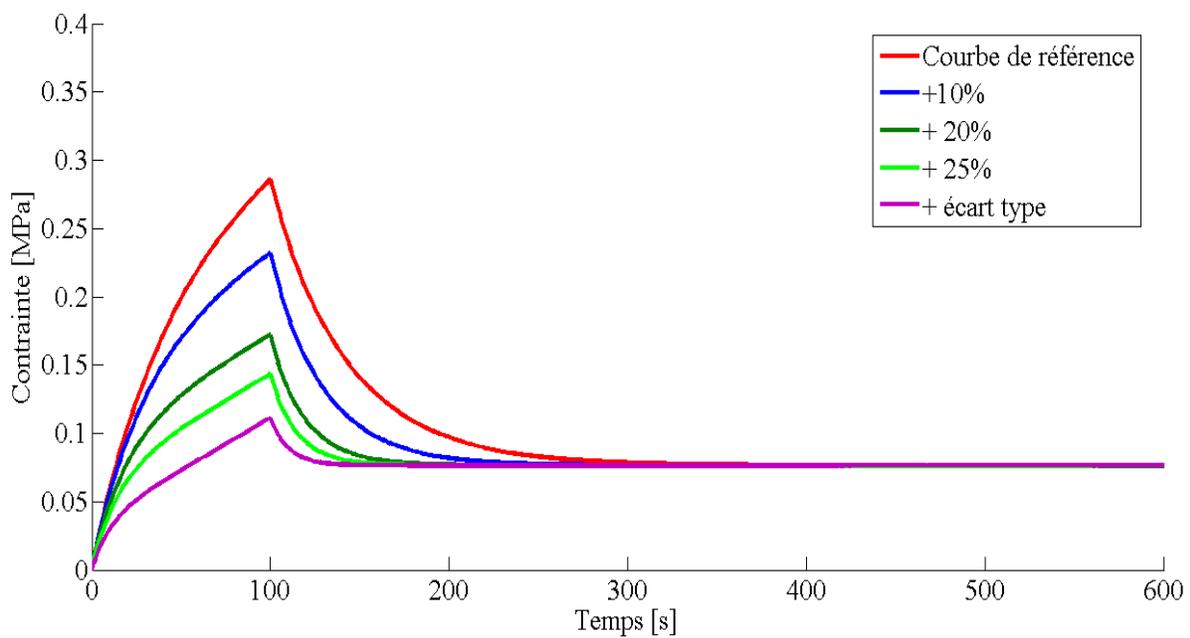


Figure 3.7 Effet combiné d'une variation positive de toutes les propriétés mécaniques

Tableau 3.4 Comparaison graphique des courbes analytiques pour une augmentation des propriétés mécaniques

AUGMENTATION DE	k_1	E_1	ν_{21}	ν_{31}	TOUS LES PARAMÈTRES
Contrainte maximale	↓	↓	↓	↓	↓
Temps de relaxation	↓	↓	↓	↓	↓

L'augmentation individuelle et combinée des propriétés mécaniques produit une diminution de la contrainte maximale et du temps de relaxation. Généralement, la perméabilité (Figure 3.2) et le coefficient de Poisson hors plan (Figure 3.5) semblent avoir le plus d'influence sur la modification visuelle des courbes analytiques.

Tableau 3.5 Comparaison graphique des courbes analytiques pour une diminution des propriétés mécaniques

DIMINUTION DE	k_1	E_1	ν_{21}	ν_{31}	TOUS LES PARAMÈTRES
Contrainte maximale	↑	-	↑	↑	↑
Temps de relaxation	↑	↑	↑	↑	↑

Globalement, on observe une augmentation de la contrainte maximale et du temps de relaxation avec une diminution des propriétés mécaniques, soit individuellement ou considérés ensemble. L'exception est la diminution du module d'Young transverse qui n'a aucun effet sur la contrainte maximale. Une diminution de la perméabilité (Figure 3.2) et le coefficient de Poisson hors plan

(Figure 3.5), comme avec l'augmentation, semblent avoir le plus d'influence sur la modification visuelle des courbes.

Comparaison statistique – analyse Pareto

Les histogrammes des analyses de Pareto sont détaillés dans l'Annexe A. Les tableaux 3.6 à 3.10 résument les résultats des analyses Pareto. Les cases foncées signifient que le paramètre était statistiquement significatif pour le niveau de variation. Dans tous les cas, les paramètres étaient classifiés selon leur ordre d'influence.

Tableau 3.6 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour le RMSE

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	2	2	2	2
v_{21}	4	4	4	3
v_{31}	3	3	3	4
k_1	1	1	1	1

Tableau 3.7 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur de la contrainte maximale ($E_{\sigma_{\max}}$)

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	1	1	1	1
v_{21}	3	3	3	4
v_{31}	2	2	2	3
k_1	4	4	4	2

Tableau 3.8 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur de la pente de montée (E_{PM})

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	1	1	1	1
v_{21}	4	4	4	3
v_{31}	2	3	3	4
k_1	3	2	2	2

Tableau 3.9 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur de la pente de descente (E_{PD})

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	2	1	1	1
v_{21}	4	4	4	3
v_{31}	3	3	3	4
k_1	1	2	2	2

Tableau 3.10 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur du temps de relaxation (E_{trelax})

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	2	2	2	3
v_{21}	4	4	4	4
v_{31}	3	3	3	2
k_1	1	1	1	1

Tableau 3.11 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur liée aux ajouts (E_{ajouts})

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	2	2	2	4
v_{21}	4	4	4	3
v_{31}	3	3	3	2
k_1	1	1	1	1

Tableau 3.12 Ordre d'influence des propriétés mécaniques pour l'erreur totale (E_{totale})

Paramètre	Variation			
	10%	20%	25%	Écart type
E_1	2	2	2	4
ν_{21}	4	4	4	3
ν_{31}	3	3	3	2
k_1	1	1	1	1

Les analyses Pareto démontrent qu'aucune des propriétés mécaniques ne possède une influence statistiquement significative sur toutes les définitions d'erreur. Contrairement à la comparaison graphique, le module d'Young transverse (E_1) a une influence plus marquée que le coefficient de Poisson hors plan (ν_{31}) pour tous les cas. La perméabilité demeure l'une des propriétés les plus influentes et elle est la seule qui a une influence significative, plus précisément sur les définitions d'erreur E_{ajouts} et E_{totale} . Avec l'étude de sensibilité, on peut conclure que la variation des critères analysés est due à l'effet combiné de la variation des propriétés mécaniques et non d'une propriété considérée séparément.

Les définitions d'erreur, E_{ajouts} et E_{totale} , ont été par la suite testées avec dix courbes expérimentales et l'algorithme d'optimisation local '*Least Square Fit*'; les résultats d'optimisation n'ont cependant pas montré d'amélioration au niveau de la corrélation graphique par rapport aux résultats avec l'erreur de type RMSE. Par conséquent, en tenant compte du fait qu'en général aucune des propriétés n'était statistiquement significative pour ces deux définitions d'erreur (E_{ajouts} et E_{totale}) et qu'elles n'apportaient pas d'amélioration notable, l'erreur de type RMSE a été retenue pour la suite des développements.

3.2 Algorithme d'optimisation : évolution différentielle

Suite aux résultats de l'étude de sensibilité et de la revue de littérature, l'algorithme d'optimisation globale « Évolution différentielle » (ED) a été choisi pour extraire les propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissance porcines. La version *DE/rand/1/either-or* de l'ED a été retenue à cause de sa robustesse et de sa rapidité, ainsi que pour son fonctionnement efficace et adapté aux fonctions non séparables, ce qui est le cas ici. À moins d'indication contraire, l'erreur des moindres carrés (RMSE) a été utilisée comme fonction d'erreur pour l'intégralité des tests avec l'algorithme. Les critères d'arrêt de l'optimisation à savoir la valeur de la fonction d'erreur à atteindre ou le nombre maximal d'itérations, étaient de 1.0×10^{-5} et de 1000 itérations respectivement.

3.2.1 Choix des paramètres de contrôle

Méthodologie

Tel que détaillé dans la revue de littérature, l'évolution différentielle est essentiellement contrôlée par trois paramètres : le nombre de vecteurs dans la population N , le facteur de mutation F et le facteur de croisement Cr . Typiquement, le choix des valeurs est réalisé de façon empirique. Selon Storn et Price [119] :

- N devrait avoir une valeur au moins cinq (5) à dix (10) fois supérieure au nombre de paramètres à optimiser, qui est de quatre (4) dans ce projet;
- F est typiquement compris entre 0.4 et 1;
- Cr varie généralement entre 0 et 1, mais une valeur plus élevée augmente le taux de convergence.

Un plan factoriel de 3^3 , détaillé dans le Tableau 3.13, a été utilisé pour déterminer la combinaison optimale de paramètres en faisant varier chacun des susmentionnés avec les trois niveaux ci-dessous :

- $N = 60, 80, 100$
- $F = 0.55, 0.65, 0.75$
- $Cr = 0.75, 0.85, 0.95$

Chacune des combinaisons a été testée en effectuant l'optimisation sur une courbe analytique créée à partir de paramètres connus. Les bornes pour cette partie étaient basées sur les points de départ utilisés auparavant pour l'algorithme d'optimisation locale 'Least square fit' et sont les suivantes : $\{k, E_1, v_{21}, v_{31}\}$: borne inférieure = $\{1.0E-15, 3.0E6, 0.15, 0.04\}$

borne supérieure = $\{10E-15, 13.0E6, 0.35, 0.15\}$

Tableau 3.13 Schéma du plan factoriel 3^3 utilisé pour la détermination des paramètres de contrôle optimaux

ESSAI	N	F	CR
1	60	0.75	0.55
2	60	0.75	0.65
3	60	0.75	0.75
4	60	0.85	0.55
5	60	0.85	0.65
6	60	0.85	0.75
7	60	0.95	0.55
8	60	0.95	0.65
9	60	0.95	0.75
10	80	0.75	0.55
11	80	0.75	0.65
12	80	0.75	0.75
13	80	0.85	0.55
14	80	0.85	0.65
15	80	0.85	0.75
16	80	0.95	0.55
17	80	0.95	0.65
18	80	0.95	0.75
19	100	0.75	0.55
20	100	0.75	0.65
21	100	0.75	0.75
22	100	0.85	0.55
23	100	0.85	0.65
24	100	0.85	0.75
25	100	0.95	0.55
26	100	0.95	0.65
27	100	0.95	0.75

La combinaison optimale des paramètres de contrôle N , F et Cr , était celle qui donnait la plus petite valeur de RMSE, qui s'approchait le plus des valeurs des paramètres (erreur relative entre valeur connue et valeur obtenue) et qui était la plus rapide en termes de temps de calcul.

Résultats

Le Tableau 3.15 résume les meilleurs résultats des tests d'optimisation pour la détermination de la meilleure combinaison des paramètres de contrôle. L'essai no. 4 a été choisi parce qu'il donnait de bons résultats en un temps très inférieur à ceux des essais avec un N plus élevé.

3.2.2 Choix des bornes

3.2.2.1 Revue de littérature

Les études antérieures sur le comportement mécanique de la plaque de croissance et du cartilage articulaire sous compression ont été consultées pour déterminer les bornes à utiliser dans l'algorithme d'optimisation (cf Revue de littérature, section 1.3, tableaux 1.4 et 1.5). À partir de ces tableaux, les valeurs suivantes du minimum et du maximum de chacun des paramètres du modèle TIPBE ont été identifiées:

Tableau 3.14 Valeurs du minimum et du maximum des propriétés mécaniques, obtenues à partir des données de la littérature

	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]
Minimum	0.1	1.0	-0.01	0
Maximum	17.0	13.88	0.5	0.504

3.2.2.2 Justification théorique des bornes

Méthodologie

Après des essais d'optimisation avec les bornes trouvées ci-dessus, il a été observé que le programme s'arrêtait lorsque ν_{31} était supérieur à 0.15 et, comme résultat, la mention '*not a number*' s'affichait pour le RMSE.

Tableau 3.15 Résultats de sept (7) meilleurs essais sur 27 pour le choix des paramètres de contrôle

		k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]						
Courbe connue		1.82	8.65	0.24	0.08						
No. essai	Paramètres de contrôle {N, Cr, F}	k_1' [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1' [MPa]	ν_{21}' [-]	ν_{31}' [-]	RMSE	% k_1	% E_1	% ν_{21}	% ν_{31}	Temps (heures)
4	60, 0.85, 0.55	1.97	8.45	0.23	0.075	0.00025	8.09	2.36	2.72	5.01	6-7
7	60, 0.95, 0.55	1.97	8.43	0.23	0.075	0.00025	8.35	2.49	2.13	5.47	6-7
13	80, 0.85, 0.55	2.00	8.38	0.24	0.073	0.00029	9.63	3.08	0.81	7.79	8-9
17	80, 0.95, 0.65	1.91	8.52	0.23	0.077	0.00016	5.08	1.53	1.67	3.09	8-9
18	80, 0.95, 0.75	1.84	8.66	0.22	0.082	0.00011	1.07	0.07	5.61	1.45	8-9
22	100, 0.85, 0.55	1.94	8.51	0.22	0.078	0.00029	6.49	1.59	6.28	2.31	9-11
25	100, 0.95, 0.55	1.85	8.58	0.24	0.078	0.00007	1.60	0.83	3.91	2.77	9-11

Afin de mieux circonscrire et de justifier les bornes des coefficients de Poisson, les équations de Lemprière (équations 3.3 et 3.4) ont été utilisées pour déterminer si les valeurs des propriétés mécaniques étaient thermodynamiquement admissibles pour les matériaux isotropes transverses [139].

$$1 - \nu_{21}^2 - 2\nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3} - 2\nu_{21}\nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3} > 0 \quad (3.3)$$

$$(1 - \nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3}), (1 - \nu_{21}^2) > 0 \quad (3.4)$$

Différentes combinaisons de valeurs des propriétés mécaniques ont été implémentées dans ces équations pour vérifier si la valeur de chacune des expressions (3.3) et (3.4) ci-dessus était supérieure à zéro. Leurs graphiques respectifs ont été tracés pour visualiser l'effet de ces paramètres sur la forme de la courbe TIBPE.

Résultats

La Figure 3.8, ci-dessous montre la région admissible, i.e. respectant les équations (3.3) et (3.4), pour les valeurs des coefficients de Poisson.

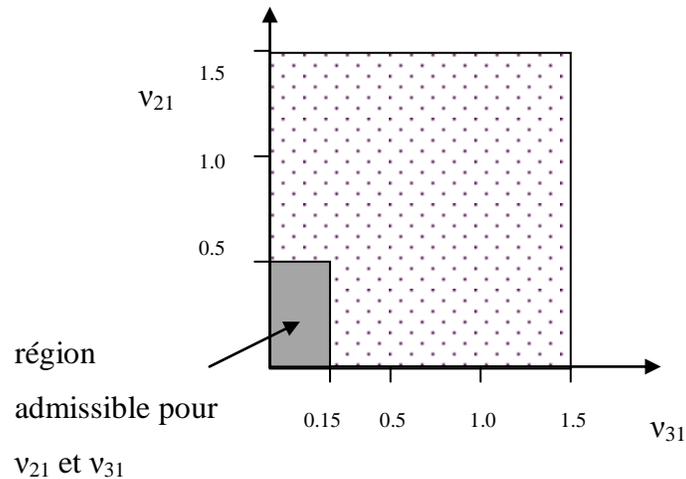


Figure 3.8 Région thermodynamiquement admissible pour les coefficients de Poisson

L'exemple d'une courbe de relaxation de contraintes hors de la région admissible pour les coefficients de Poisson est montré sur la Figure 3.9. Les valeurs des paramètres de ν_{21} et ν_{31} étaient 0.7 dans cet exemple. De manière générale, des valeurs hors la région admissible produisaient des courbes semblables.

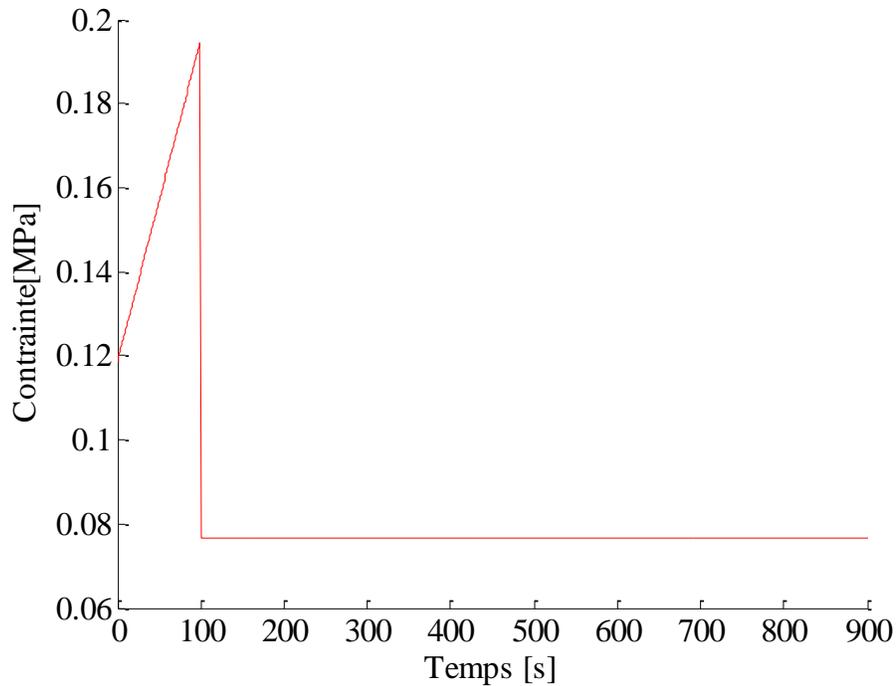


Figure 3.9 Exemple d'une courbe analytique hors de la région admissible

À partir des différents tests et des vérifications complétés, les bornes suivantes ont donc été fixées :

Tableau 3.16 Bornes pour les paramètres à optimiser

	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]
Minimum	0.1	0.1	0.01	0.01
Maximum	130	14	0.49	0.15

Ces bornes ont aussi été testées à l'aide du RMSE et de l'algorithme d'évolution différentielle (avec $N = 60$, $F = 0.55$ et $Cr = 0.85$) en utilisant des courbes analytiques. Ces courbes ont été générées par un plan factoriel 4^2 comme illustré dans le Tableau 3.3 en faisant varier sur une plage de +/- 40% les valeurs moyennes des propriétés mécaniques (tirées de Sergerie et al. [11]) (Tableau 3.17), tout en s'assurant que ces valeurs respectaient a priori les bornes détaillées dans le Tableau 3.16.

Tableau 3.17 Valeurs des propriétés mécaniques pour les courbes analytiques

PARAMÈTRES D'ENTRÉE				
	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]
Courbe de référence*	1.82	8.65	0.24	0.08
+40%	1.09	5.19	0.144	0.048
-40%	2.55	12.11	0.336	0.112

* Tiré de Sergerie et coll. 2009 [10]

La plupart des optimisations avec le RMSE donnaient de bons résultats, avec des petites erreurs (Tableau 3.18), ainsi qu'une corrélation graphique satisfaisante avec un chevauchement complet des courbes analytiques. Cependant, dans certains cas, il y avait un pourcentage de variation très élevé. Ce problème a été partiellement résolu par une augmentation du nombre d'itérations à 2000 au lieu de 1000, donc permettant à l'algorithme d'explorer davantage l'espace délimité par les bornes. Le pourcentage de différence entre les valeurs connues et les valeurs de sorties demeurent élevées pour les coefficients de Poisson (ν_{21} , ν_{31}) par rapport aux pourcentages pour la perméabilité (k_1) et le module d'Young transverse (E_1). Il est possible que ce soit lié au fait que la perméabilité (k_1) et le module d'Young transverse (E_1) ont plus d'influence sur le RMSE que les coefficients de Poisson, même si ces influences ne se sont pas révélées significatives.

Tableau 3.18 Pourcentages de variation entre les paramètres connus et les paramètres optimisés des courbes analytiques

VARIATION DES PARAMÈTRES DE SORTIE					
Pourcentage de variation	% k_1	% E_1 [MPa]	% v_{21} [-]	% v_{31} [-]	RMSE moyenne
Plupart des cas	<30%	<15%	<30%	<40%	<0.001
Maximal	250%	40%	112%	54%	0.0018762
Après l'augmentation du nombre d'itérations	5%	4%	29%	62%	0.0001

3.2.3 Choix de la fonction d'erreur

3.2.3.1 Tests avec des courbes analytiques

Les résultats des tests avec les bornes ont démontré qu'il y avait toujours une erreur plus marquée pour les coefficients de Poisson. Ce problème, qui peut être lié à la définition de la fonction d'erreur, a mené à des tests avec plusieurs formulations d'erreur afin d'obtenir moins de variation entre les valeurs des courbes analytiques connues et les valeurs qui résultent de l'optimisation.

Méthodologie

Trois formulations d'erreur ont été testées avec quelques courbes provenant des 16 courbes du plan factoriel avec les valeurs détaillées dans le Tableau 3.17 (avec $N = 60$, $F = 0.55$ et $Cr = 0.85$ et 2000 itérations). Ces erreurs correspondent au RMSE normalisée (cf Revue de Littérature section 1.2.2.1), E_{ajouts} (équation 3.1) et E_{totale} (équation 3.2).

Résultats

Les résultats des tests avec quatre des 16 courbes analytiques sont résumés dans le Tableau 3.19 ci-dessous.

Tableau 3.19 Pourcentages de variation entre les valeurs connues et les paramètres de sortie obtenus pour l'optimisation des courbes analytiques et plusieurs formulations d'erreur

VARIATION DES PARAMÈTRES DE SORTIE					
Formulation d'erreur	% k_1	% E_1 [MPa]	% v_{21} [-]	% v_{31} [-]	Valeur d'erreur moyenne
RMSE normalisée	<13%	<3%	<20%	<49%	2.69E-6
E_{ajouts}	<6.27%	<3.52%	<12.24%	<47.9%	8.96E-5
E_{totale}	<7.5%	<3.6%	<25.3%	<35.7%	1.26E-4

Comparé avec le RMSE et le RMSE normalisé, les E_{ajouts} et E_{totale} produisent de meilleurs résultats au niveau des coefficients de Poisson, et des résultats à peu près semblables pour la perméabilité et le module d'Young transverse. Entre ces deux dernières formulations d'erreur, E_{totale} fournit les meilleurs résultats concernant les coefficients de Poisson (pour le v_{21} , tous les cas, sauf un, avaient un pourcentage de différence de 5%). Donc, E_{totale} a été utilisée pour les prochains tests avec les courbes expérimentales (et non analytiques) provenant de tests réalisés en laboratoire.

3.2.3.2 Tests avec des courbes expérimentales

Contrairement aux tests effectués avec des courbes analytiques, des tests d'optimisation de courbes expérimentales réelles montraient systématiquement une contrainte maximale non atteinte avec l'erreur des moindres carrés (Figure 3.10) et même avec les formulations d'erreur testées dans la section précédente. Ainsi, d'autres formulations d'erreur ont été investiguées afin d'obtenir une meilleure corrélation graphique.

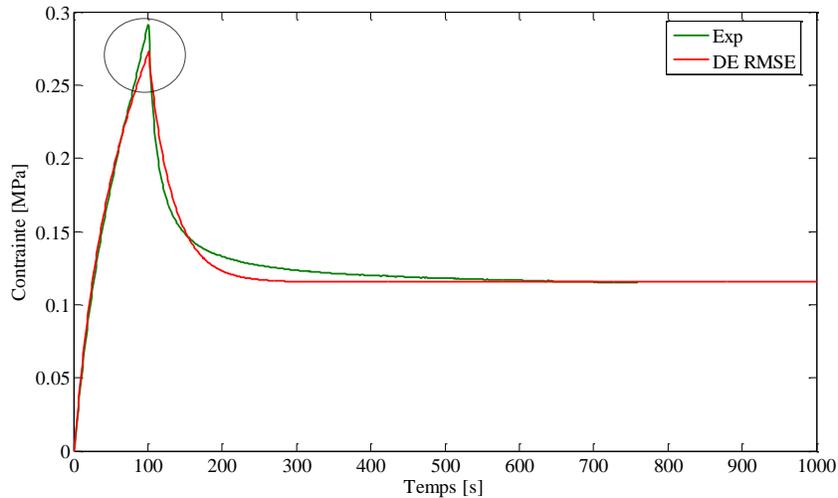


Figure 3.10 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et l'erreur des moindres carrés

Tests avec des différentes formulations d'erreur

Méthodologie

D'abord, des formulations d'erreur ont été créées en utilisant quelques critères d'ajout, notamment : la contrainte maximale, la pente de montée et la pente de descente avec une pondération de cinq (5) choisie empiriquement à partir de l'erreur relative sur les ajouts. Ces critères d'ajout ont été implémentés de façon séparée avec le RMSE pour évaluer leurs effets respectifs sur le processus d'optimisation. Les définitions testées sont détaillées ci-dessous :

$$E_{\text{mod1}} = RMSE + 5E_{\sigma_{\text{max}}} \quad (3.5)$$

$$E_{\text{mod2}} = RMSE + 5E_{PM} \quad (3.6)$$

$$E_{\text{mod3}} = RMSE + 5E_{PD} \quad (3.7)$$

Ces formulations ont été comparées graphiquement pour évaluer la corrélation entre les courbes expérimentales et les courbes optimisées.

Résultats

Les erreurs avec les critères d'ajout montraient une bonne corrélation sur leur 'section' de la courbe, i.e. la pente de montée ou de descente, et la contrainte maximale, mais pas sur l'ensemble des sections. Parmi tous les critères d'ajout, la contrainte maximale donnait les

meilleurs résultats graphiques (Figures 3.11 à 3.13), ainsi que les meilleurs résultats numériques en comparant les valeurs obtenues des courbes optimisées pour la contrainte maximale (Tableaux 3.20 à 3.22). Des exemples sont présentés sur les figures ci-dessous pour la courbe NN32. De plus, E_{mod1} donnaient des meilleurs résultats au niveau de la valeur d'erreur, tandis que E_{mod2} et E_{mod3} donnaient généralement des erreurs supérieures à 0.5. Par conséquent, E_{mod1} a été retenu pour les tests ultérieurs.

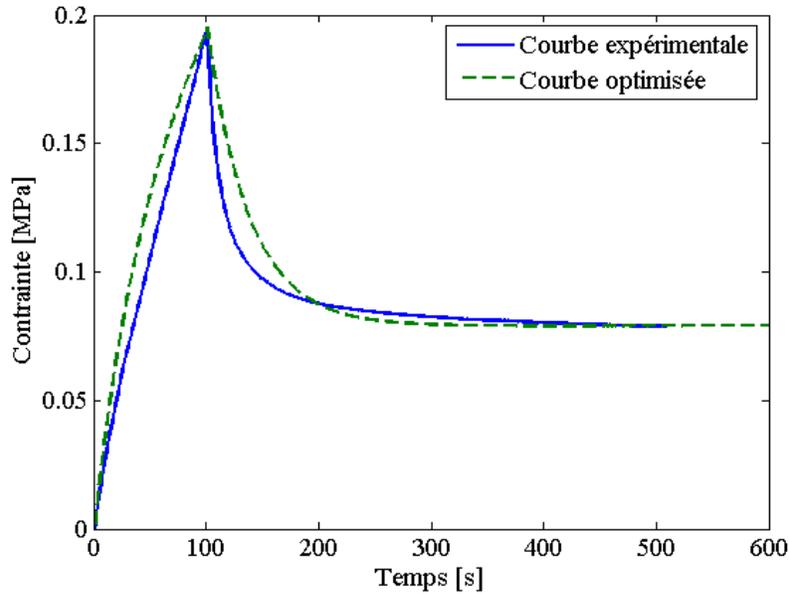


Figure 3.11 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et E_{mod1}

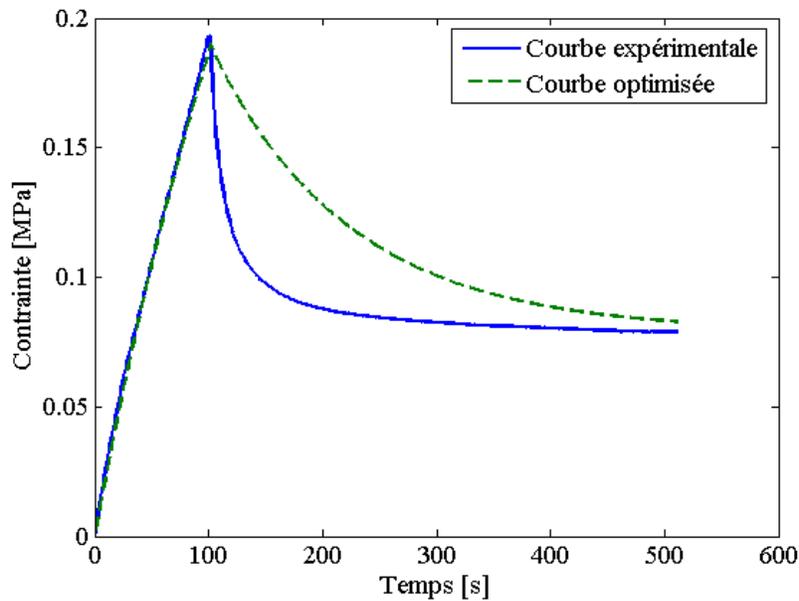


Figure 3.12 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et E_{mod2}

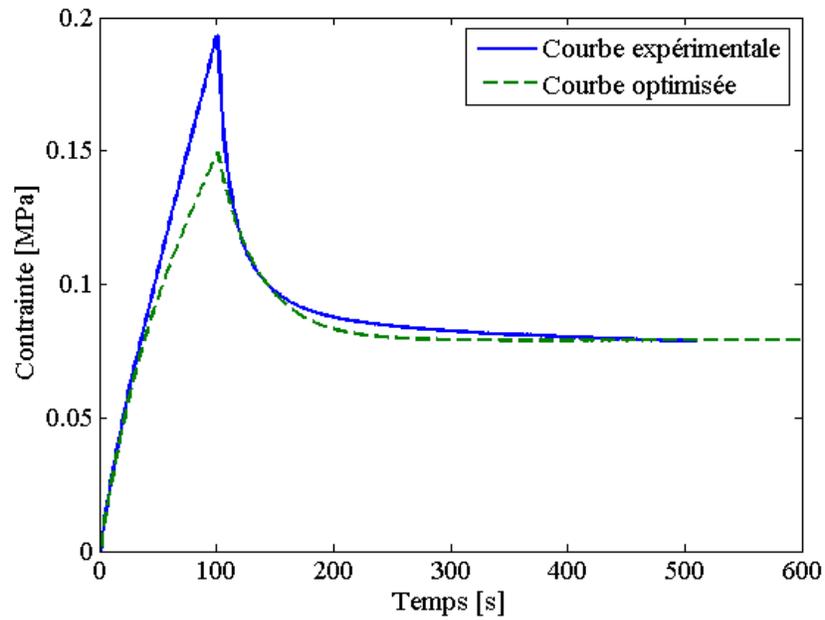


Figure 3.13 Exemple d'optimisation avec une courbe expérimentale et $E_{\text{mod}3}$

Tableau 3.20 Résultats des tests avec $E_{\text{mod}1}$

courbe	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]	$E_{\text{mod}1}$	$\sigma_{\text{max}(\text{exp})}$ [MPa]	$\sigma_{\text{max}(\text{th})}$ [MPa]	% erreur sur σ_{max}
NN32	4.84	5.06	0.192	0.069	0.24151	0.19327	0.19511	-0.95203
NN36	3.25	8.11	0.217	0.055	0.26403	0.29123	0.2942	-1.01981
NN42	4.88	4.812	0.203	0.044	0.05797	0.25423	0.255	-0.30287
NN45	1.90	9.76	0.141	0.017	0.10614	0.36841	0.37276	-1.18074
NN52	1.67	8.43	0.278	0.061	0.082636	0.3572	0.36012	-0.81746

Tableau 3.21 Résultats des tests avec $E_{\text{mod}2}$

courbe	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]	$E_{\text{mod}2}$	$\sigma_{\text{max}(\text{exp})}$ [MPa]	$\sigma_{\text{max}(\text{th})}$ [MPa]	% erreur sur σ_{max}
NN32	3.79	2.52	0.011	0.014	0.71496	0.19327	0.19025	1.56258
NN36	4.43	6.85	0.140	0.019	0.227	0.29123	0.269	7.6331
NN42	5.29	7.14	0.011	0.029	0.86463	0.25423	0.24979	1.74645
NN45	7.85	6.19	0.462	0.036	0.48169	0.36841	0.34704	5.8006
NN52	1.74	7.16	0.444	0.092	1.58740	0.3572	0.345	3.41545

Tableau 3.22 Résultats des tests avec $E_{\text{mod}3}$

courbe	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]	$E_{\text{mod}3}$	$\sigma_{\text{max}(\text{exp})}$ [MPa]	$\sigma_{\text{max}(\text{th})}$ [MPa]	% erreur sur σ_{max}
NN32	6.00	3.17	0.427	0.058	1.1037	0.19327	0.1496	22.5953
NN36	7.45	1.64	0.278	0.027	0.61286	0.29123	0.175	39.9100
NN42	6.99	2.24	0.393	0.066	1.7976	0.25423	0.175	31.1646
NN45	1.75	7.81	0.468	0.037	1.5236	0.36841	0.2515	31.7336
NN52	1.74	7.16	0.444	0.092	1.5874	0.3572	0.2255	36.8701

Tests pour déterminer la pondération sur l'erreur

La formulation d'erreur E_{modl} produisait les meilleurs résultats parmi les formulations testées. Par contre, cette formulation comprend le RMSE et l'erreur relative sur la contrainte maximale, et donc la définition d'erreur n'est pas normalisée. De plus, dans les tests précédents, une pondération de cinq (5) a été utilisée pour mettre plus du poids sur les critères d'ajout. Cependant, la pondération optimale i.e. celle qui produit les meilleurs résultats, n'a pas été encore établie.

Méthodologie

Pour normaliser la définition de E_{modl} (équation 3.5), l'erreur relative (équation 3.8) a été testée sur toute la courbe vu que l'ensemble des critères d'ajout est basé sur celle-ci.

$$E_{\text{relative}} = \sum_{i=1}^M \left| \frac{\sigma_{\text{exp}}(t_i) - \sigma_{\text{th}}(t_i)}{\sigma_{\text{exp}}} \right| \quad (3.8)$$

Cette erreur testée séparément donnait des résultats graphiques similaires à ceux de RMSE, tels que mentionnés précédemment (Figure 3.10), mais cette définition d'erreur a l'avantage d'une facilité d'interprétation comparée à RMSE (cf Revue de Littérature section 1.2.2.1).

Pour ces raisons, l'erreur relative entre les contraintes expérimentales et théoriques a été utilisée avec l'ajout d'une pondération selon :

$$\Phi = w(t_i) \sum_{i=1}^M \left| \frac{\sigma_{\text{exp}}(t_i) - \sigma_{\text{th}}(t_i)}{\sigma_{\text{exp}}} \right| \quad (3.9)$$

avec la fonction $w(t_i)$ définie comme l'erreur relative entre la contrainte maximale expérimentale et théorique (à 100 secondes dans les courbes utilisées), avec l'ajout d'une pondération 'c'.

$$w(t_i) = \begin{cases} c & \text{pour } t_i = 100 \\ 1 & \text{autrement} \end{cases} \quad (3.10)$$

Plusieurs valeurs de 'c' comprises entre 0 et 10 ont été testées avec l'algorithme d'évolution différentielle (avec N=60; F=0.55; Cr=0.85 et les bornes détaillées au Tableau 3.16) pour identifier celle qui donnait la plus petite erreur totale, le plus petit pourcentage d'erreur entre la contrainte maximale expérimentale et la meilleure corrélation graphique.

Résultats

Les résultats des tests avec différentes valeurs de pondération sont montrés ci-dessous (Tableau 3.23 et Figure 3.14).

Tableau 3.23 Choix de la valeur de pondération ‘c’

c	k₁ [x10 ⁻¹⁵ m ⁴ /Ns]	E₁ [MPa]	v₂₁ [-]	v₃₁ [-]	Erreur Φ	σ_{max(exp)} [MPa]	σ_{max(th)} [MPa]	% erreur sur σ_{max}
2	6.00	5.10	0.018	0.014	0.073565	0.19327	0.19507	-0.931%
4	5.44	5.04	0.061	0.062	0.073588	0.19327	0.19509	-0.942%
6	5.08	4.65	0.249	0.037	0.073612	0.19327	0.19418	-0.469%
8	4.43	4.94	0.198	0.082	0.073666	0.19327	0.19513	-0.962%
10	5.44	4.70	0.179	0.037	0.073594	0.19327	0.19502	-0.905%

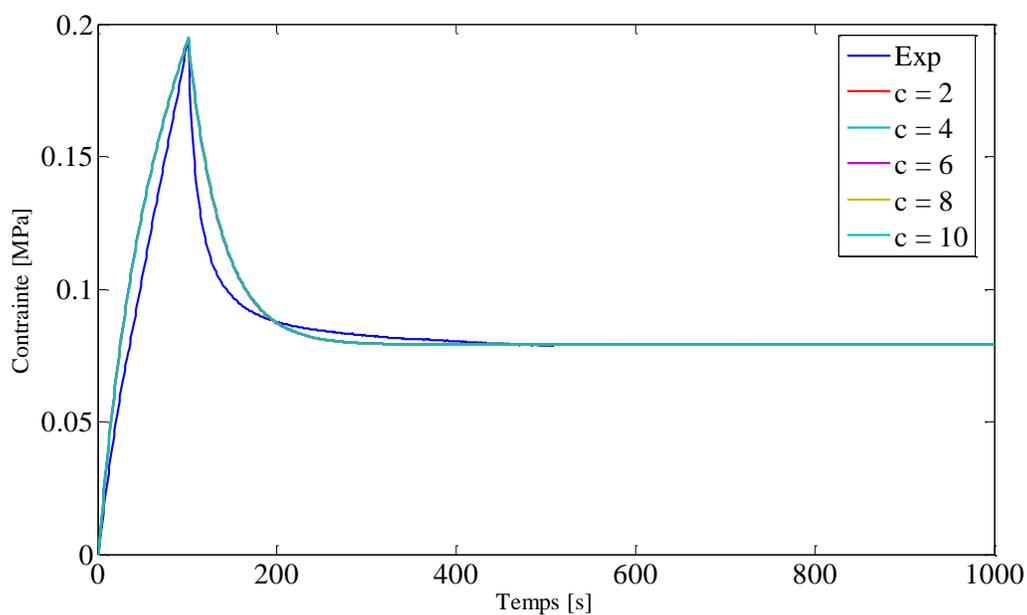


Figure 3.14 Graphique des courbes expérimentales et analytiques optimisées avec différentes valeurs de ‘c’

La Figure 3.14 montre que toutes les courbes analytiques produisent des résultats semblables. Cependant, basé sur Tableau 3.23, on observe qu'une valeur de $c = 6$ donne la meilleure valeur d'erreur totale et d'erreur relative de la contrainte maximale. Cette valeur a donc été conservée pour la suite des analyses.

3.3 Procédure d'optimisation

Basé sur les développements préliminaires complétés, les critères conservés pour la procédure d'optimisation utilisée pour l'extraction des propriétés mécaniques intrinsèques des courbes expérimentales sont les suivants :

- valeur de la fonction d'erreur : 1×10^{-5} ;
- nombre d'itérations : 2000;

Tableau 3.24 Résumé des outils retenus pour la procédure d'optimisation

PARAMÈTRES	VALEUR OU DÉFINITION	
{N, F, Cr}	60, 0.55, 0.85	
Bornes	Minimum	Maximum
Perméabilité $k_1 [x 10^{-15} m^4/Ns]$	0.1	130
Module d'Young transverse E_1 [MPa]	0.1	14
Coefficient de Poisson transverse ν_{21} [-]	0.01	0.49
Coefficient de Poisson hors plan ν_{31} [-]	0.01	0.15
Définition de la fonction d'erreur	$\Phi = w(t_i) \sum_{i=1}^M \left \frac{\sigma_{exp}(t_i) - \sigma_{th}(t_i)}{\sigma_{exp}} \right $ où $w(t_i) = \begin{cases} 6 & \text{pour } t_i = 100 \\ 1 & \text{autrement} \end{cases}$	

Ces paramètres pour la procédure de recalage des courbes fonctionnent correctement pour d'autres stades de développement (4, 8, 18 semaines), qui ont aussi été testés avant de procéder à toutes les optimisations.

CHAPITRE 4 ARTICLE SCIENTIFIQUE : MECHANICAL PROPERTIES OF THE PORCINE GROWTH PLATE VARY WITH DEVELOPMENTAL STAGE

La contribution du premier auteur à la rédaction de l'article est d'environ 85%. L'article a été soumis le 1^{er} décembre 2010 pour publication dans la revue scientifique *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* chez © Springer.



MECHANICAL PROPERTIES OF THE PORCINE GROWTH PLATE VARY WITH DEVELOPMENTAL STAGE



Roxanne Wosu¹; Kim Sergerie^{1,2}, Martin Lévesque³, Isabelle
Villemure^{1,2}

¹*Department of Mechanical Engineering, École Polytechnique de Montréal
P.O. Box 6079, Station Centre-Ville
Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada*

²*CHU Sainte-Justine Research Center
3175 Côte-Ste-Catherine Rd.
Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada*

³*Center for Applied Research on Polymers and Composites, École Polytechnique de Montréal
P.O. Box 6079, Station Centre-Ville
Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada*

Authors' email addresses:

Roxanne Wosu roxanne.wosu@polymtl.ca
Kim Sergerie kim.sergerie@polymtl.ca
Martin Lévesque martin.levesque@polymtl.ca
Isabelle Villemure isabelle.villemure@polymtl.ca

Address for notification, correspondence and reprints:

Isabelle Villemure, P.Eng., Ph.D.

Associate Professor
École Polytechnique de Montreal
Department of Mechanical Engineering
P.O. Box 6079, Station “Centre-Ville”
Montreal (Quebec), H3C 3A7 CANADA
Phone: 1 (514) 340-4711 ext. 4900
Fax: 1 (514) 340-4176
E-mail: isabelle.villemure@polymtl.ca

4.1 Abstract

The objectives of this study were to extract the intrinsic mechanical properties of the growth plate at four different stages of growth and to compare two different methods of extracting these properties. Porcine distal ulnar growth plate samples were obtained from newborn (NB), 4, 8 and 18 weeks (W) pigs, and were tested using stress relaxation tests under unconfined compression. A four parameter curve fitting procedure was developed to extract mechanical properties using the *Transversely Isotropic Biphasic Elastic model* (TIBPE) (Cohen et al. 1998) and the *Differential Evolution* (DE) optimization algorithm (Storn et al. 2005). Optimization was done on all experimental curves for the first method and on one average experimental curve per developmental stage in the second. The 4 week stage was studied in two subgroups (a) and (b) due to distinct differences in mechanical properties. Intrinsic mechanical properties of the growth plate varied non-linearly with developmental stage. Both methods showed that transverse and out-of-plane Young's moduli (E_1 , E_3) decrease with developmental stage, whereas transverse permeability (k_1) increases. The exception is a sharp increase in stiffness and reduction in permeability at the 4W(a) stage, which may be associated with rapid porcine developmental changes at the 3-4 week period. The second method provides a more reliable representation of the average mechanical behavior, whereas the first method allows statistical comparison of optimized mechanical properties. This study characterizes, for the first time, the variation of growth plate mechanical properties for the same animal (porcine) and bone (ulna) model with developmental stage and provides new insight into the progression of musculoskeletal diseases during growth spurts in response to mechanical loading.

Keywords: *growth plate, unconfined compression, developmental stage, mechanical properties, transversely isotropic, biphasic model, differential evolution*

4.2 Introduction

Bone growth in length is achieved by endochondral ossification, a complex and continuous spatio-temporal process that transforms cartilage into bone through cellular division, enlargement and apoptosis as well as matrix synthesis and degradation (Hunziker & Schenk, 1989; Wilsman et al. 1996). This process occurs in growth plates, which are thin disks of hyaline cartilage located at the ends of long bones and vertebrae, and continues until skeletal maturity (Farnum & Wilsman 1998; Van der Eerden et al. 2003; Rauch et al. 2005). Each growth plate is highly organized and divided into the reserve, proliferative and hypertrophic zones, which differ in cellular density, form and function (Farnum & Wilsman 1998; Ballock & O’Keefe 2003). Compressive forces maintained within physiological limits stimulate longitudinal growth; however, above a critical load, they are linked to the progression of infantile and juvenile musculoskeletal deformities, particularly during periods of rapid growth i.e. the juvenile and adolescent growth spurts (Duval-Beaupère 1971, Bonnel et al. 1984; Leveau & Bernhardt 1984; Ylikoski 1993, Stokes et al. 1994; Tanck et al. 2006; Sanders et al. 2008). An example of this is the marked progression of adolescent idiopathic scoliosis during puberty (between 9-15 years of age) with a prevalence of 1-5% (Dickson 1983; Morais et al. 1985; Soucacos et al. 1997; Yawn et al. 1999).

The mechanical behavior of growth plates has been previously characterized *in vitro* under compression. In a study by Cohen et al. (1998), reserve zone/chondroepiphysis and proliferative/hypertrophic zone samples from four month old bovine growth plates were subjected to unconfined uniaxial compression. The mechanical properties, obtained using the transversely isotropic biphasic elastic model (TIBPE) (Cohen et al. 2008), showed that the reserve zone/chondroepiphysis was the least permeable and transverse and axial Young’s moduli were approximately twice as large as the other regions of the growth plate. Investigating the three zones separately, Sergerie et al. (2009) obtained similar results for the same model with newborn porcine growth plates. Radhakrishnan et al. (2004) used microindentation to determine the variation of the Young’s modulus of the extracellular matrix along the growth plate thickness in six week old rabbit growth plates. It was found that the matrix stiffness increased non-linearly from the reserve zone to the mineralization zone. Using a smaller animal model, Villemure et al. (2007) measured the strain distribution in pubertal rats and showed that the proliferative zone

deformed least under compression and was therefore the most rigid. Despite varying animal models, these studies suggest that the mechanical properties of each zone and, consequently, of the whole growth plate may vary with developmental stage. While Villemure et al. (2004) demonstrated that the effective stiffness increased with age in rats, no study has explicitly characterized the intrinsic mechanical properties, and as such the biomechanical sensitivity of growth plates to mechanical loading at different stages of growth.

In this context, extraction of mechanical properties is accomplished by fitting a mathematical model of cartilaginous tissue behavior with experimental data, typically with an optimization algorithm. In general, each experimental curve is fitted to the model and all mechanical properties are averaged (Mow et al. 1980, Cohen et al. 1998, Bursac et al. 1999, Fortin et al. 2000, Disilvestro et al. 2001, Sergerie et al. 2009). However, the combination of averaged mechanical properties may not necessarily reproduce the average experimental mechanical behavior since most models are nonlinear with respect to their input. In addition, the properties obtained by nonlinear optimization may not be those leading to the global minimum. An alternative could be to determine the set of mechanical properties that best fit the average experimental response, for a given test.

Most optimization algorithms used for determining the mechanical properties of cartilaginous tissues are local and gradient-based (Cohen et al. 1998; Fortin et al. 2000; Sergerie et al. 2009). Such algorithms are well suited to analytically differentiable functions with few minima. However, mathematical models of growth plate and articular cartilage behavior are frequently multi-modal complex functions. In these cases, the robustness of gradient based methods is reduced due to their high dependency on the choice of initial parameters, often leading to local minima unless the approximate location of the global minimum is known (Kelley 1999; Storn et al. 2005; Kajee-Bagdadi 2007). The Differential Evolution algorithm prescribes a set of parameters and boundaries through which the algorithm searches for the global minimum. This method does not require the definition of initial parameters or that the function be differentiable and, as such, is well suited to the kind of problems studied in this paper.

This study has two objectives. The first is to obtain the intrinsic mechanical properties of porcine growth plates at different developmental stages using unconfined compression tests on complete porcine growth plate samples according to the TIBPE model. The second objective is to

compare two methods for extracting mechanical properties: (1) using optimization on all experimental curves and averaging resulting properties per developmental stage or (2) using optimization of one average experimental curve per developmental stage. In both methods, mechanical properties are extracted from stress relaxation data using the Differential Evolution global optimization algorithm. The results of this study are essential in determining if there is an explicit relationship between developmental stage and the variation of mechanical properties, particularly during periods of rapid growth. These results will provide relevant insight into the progression of musculoskeletal diseases in response to mechanical loading.

4.3 Methods

4.3.1 Tissue preparation and mechanical testing

Samples of porcine growth plates at the newborn (NB), 4, 8 and 18 week (W) stages were prepared from 4mm biopsy punches of distal ulnae within 3h of slaughter. These stages were chosen as they cover different stages of growth corresponding to newborn, infancy, childhood and pre-pubescence. The ends of each sample were trimmed using a Vibratome (Vibratome 1500 Sectioning System) to ensure parallelism between the upper and lower surfaces and to provide the thickness of the complete growth plate sample (repeatable height adjustment of 5 μm). In uniaxial unconfined compression, the cylindrical samples were placed between two impermeable smooth platens and subjected to stress relaxation using a micromechanical testing system (MACH-1, Biosyntech Inc) (Figure 4.1).

Loads were recorded with a load cell, whose range and resolution were 17 N and 0.026 N respectively. Axial displacements were controlled via an encoder of 100 mm range and 0.5 μm resolution. Specimens were initially prestrained at 5% strain, followed by 15% strain at a rate of $1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, as previously done in similar experiments (Sergerie et al., 2009). A relaxation criterion of 0.05 g/min was used to allow samples to reach equilibrium. All samples were bathed in Hank's Balanced Salt Solution (HBSS, physiological pH and osmotic pressure) throughout the tests.

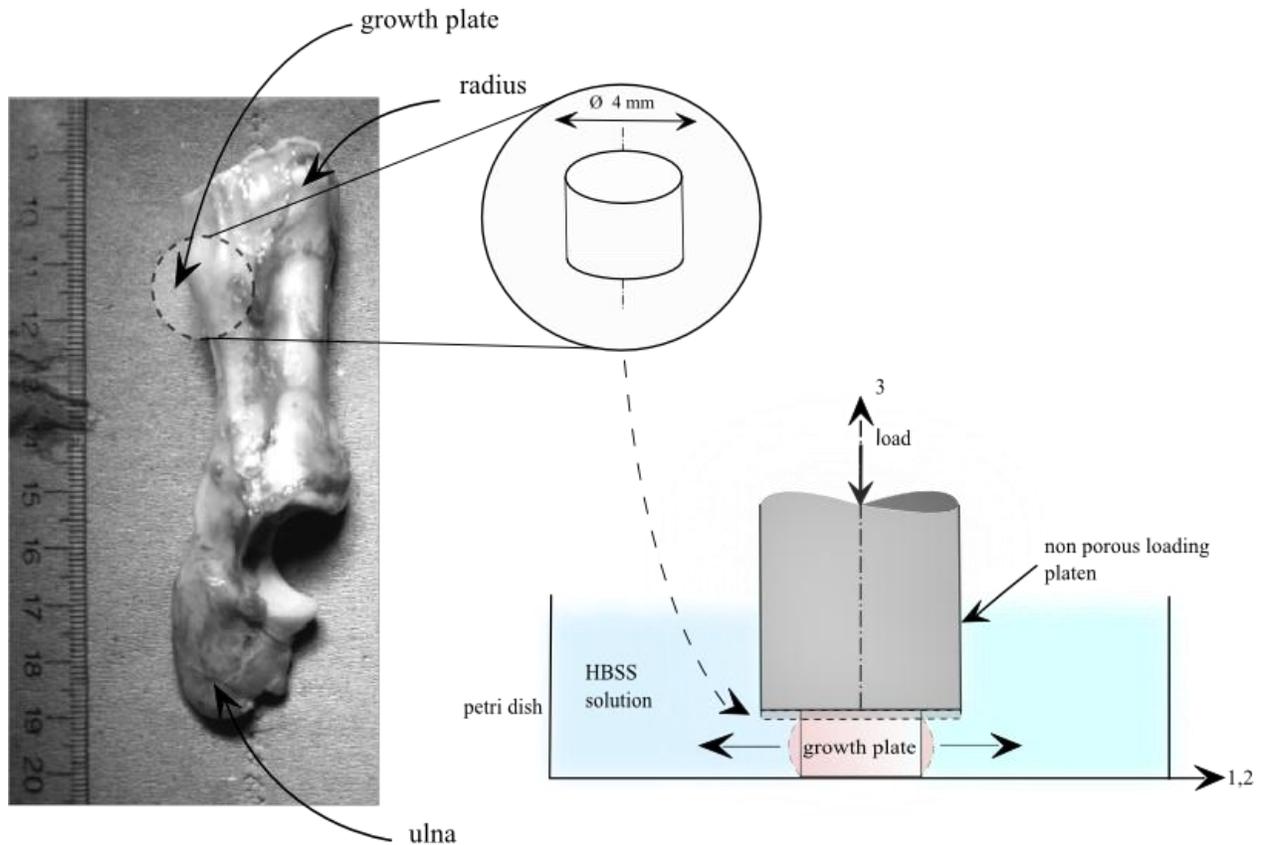


Figure 4.1 Schematic of the experimental procedure. Growth plate samples of 4 mm in diameter were obtained from porcine distal ulnae. All samples bathed in Hanks' balanced salt solution (HBSS), were subjected to a preload of 5%, which was followed by a 15% strain at a rate of $1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. An equilibrium relaxation criterion was set to 0.05 g/min.

4.3.2 Extraction of Mechanical Properties

The TIBPE model derived by Cohen et al. (1998) was used to determine the intrinsic mechanical properties of the porcine samples. This model is an adapted version of Mow et al.'s (1980) *linear biphasic poroelastic model* (BPE) to account for the assumed transverse isotropy of the growth plate where the axis of transverse isotropy is aligned with the direction of growth. Unconfined compression stress relaxation behavior is represented by the TIBPE model with five properties: E_1 and ν_{21} are the Young's modulus and Poisson's ratio in the transverse plane, E_3 and ν_{31} are the out-of-plane Young's modulus and Poisson's ratio and k_1 is the transverse permeability coefficient. It is possible to determine the out-of-plane permeability coefficient k_3 from confined compression tests.

A curve fitting procedure was developed to extract k_1 , E_1 , ν_{21} and ν_{31} , while E_3 was determined from the applied strain and the resulting experimental stress at equilibrium. The Differential Evolution (DE) global optimization algorithm (Storn et al. 2005) was used to extract these four mechanical properties with a custom designed Matlab 7.0 application (Mathworks Inc). A cost function, boundaries and three control parameters that are the number of vectors in the population N , mutation factor F , and crossover probability Cr , are required for algorithm initialization. The control parameters (N , F , Cr) were empirically found using a 3^3 factorial test scheme with user created stress relaxation curves. The set of optimal parameters was the combination that provided the lowest value of the root mean square error between user created and resulting optimized curves. The bounds of each property (k_1 , E_1 , ν_{21} , ν_{31}) were determined from previous studies providing experimentally and analytically determined results on cartilaginous tissues (Mansour et al. 1976; Cohen et al. 1994; Cohen et al. 1998; DiSilvestro et al. 2001; Lu et al. 2004; Reynaud et al. 2006; Gupta et al. 2009; Isaksson et al. 2009; Sergerie et al. 2009). In addition, the bounds of each parameter had to meet

$$(1 - \nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3}), (1 - \nu_{21}^2) > 0 \quad (4.1)$$

$$1 - \nu_{21}^2 - 2\nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3} - 2\nu_{21}\nu_{31}^2 \frac{E_1}{E_3} > 0 \quad (4.2)$$

in order to be thermodynamically admissible (Lemprière 1968). The optimal set of bounds was also determined using user defined analytical stress relaxation curves and a similar procedure as described for control parameters with a 4^2 factorial test scheme. The values of all chosen optimization parameters are summarized in Table 4.1.

The cost function Φ was defined as the relative error between the experimental and theoretical curves, with the addition of an error term to account for the maximum peak stress obtained at 100 seconds as:

$$\Phi = w(t_i) \sum_{i=1}^M \left| \frac{\sigma_{\text{exp}}(t_i) - \sigma_{\text{th}}(t_i)}{\sigma_{\text{exp}}} \right| \quad (4.3)$$

where σ_{exp} and σ_{th} are the experimentally measured and theoretically predicted stresses, t_i are discrete times at which σ_{exp} and σ_{th} are evaluated, M is the total number of discrete times and $w(t_i)$ is defined as

$$w(t_i) = \begin{cases} 6 & \text{for } t_i = 100 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.4)$$

Optimization ceased once the cost function converged to a value below 1×10^{-5} or 2000 iterations had been executed. For most cases, the cost function remained under 0.10.

Tableau 4.1 Parameters chosen for Differential Evolution optimization algorithm

PARAMETER	VALUE	
Population size N	60	
Mutation factor F	0.55	
Crossover probability Cr	0.85	
Bounds	Minimum	Maximum
Permeability $k_1 [x10^{-15} m^4/Ns]$	0.1	130
Transverse Young's modulus E_1 [MPa]	0.1	14
Transverse Poisson's ratio ν_{21} [-]	0.01	0.49
Out-of-plane Poisson's ratio ν_{31} [-]	0.01	0.15

4.3.2.1 Method 1

Optimization was done for all obtained experimental samples ($n_{NB} = 24$, $n_{4W} = 26$, $n_{8W} = 28$, $n_{18W} = 16$), where n is the number of samples. Following this, the means and 95% confidence intervals were calculated for the obtained TIBPE model parameters to determine the basic trends between each developmental stage. To ensure normality, the data had to be logarithmically transformed and then analyzed using one-way ANOVA for repeated measures and post-hoc Newman-Keuls tests to determine if there was a significant difference between stages for each

property, and at what stage the difference was statistically significant, respectively. The level of significance was set to $p \leq 0.05$. All analyses were done using STATISTICA 7.0 (Statsoft, Inc.).

4.3.2.2 Method 2

Average experimental curves were created by calculating the mean stress at each sampling time using all samples from the experimental stress relaxation data at each developmental stage. The 95% confidence intervals were calculated for these curves and further compared graphically based on peak stresses (at 100 s) and equilibrium stresses. Significant differences between developmental stages existed if confidence intervals did not overlap graphically. One optimization was done on the average experimental curve of each developmental each to determine average mechanical properties.

4.4 Results

Growth plate thickness was measured prior to mechanical testing and was found to steadily decline with developmental stage, as detailed in Table 4.2 and Figure 4.2. Average experimental stress relaxation curves are shown in Figure 4.3. There was a clear difference between NB and 8W, 18W curves, with NB curves reaching higher peak stress and experiencing longer relaxation times. It was observed that the 4 week old porcine growth plate samples had two distinct subgroups (a) and (b), where 4W(a) behaved more like NB growth plates and 4W(b) behaved like growth plates at later stages of development. This division, clearly illustrated in Figure 3, lead to the further classification of all obtained experimental and analytical results. The intrinsic mechanical properties of the porcine growth plate at its different developmental stages are summarized in Table 4.2 and graphically in Figure 4.2.

Tableau 4.2 Geometric and mechanical properties of porcine distal ulnae growth plates for each developmental stage (mean \pm 95% confidence interval). Results are presented for method 1 (grey) and for method 2 (white).

	EXPERIMENTAL		ANALYTICAL			
	Thickness [μm]	E_3 [MPa]	k_1 [$\times 10^{-15} \text{m}^4/\text{Ns}$]	E_1 [MPa]	ν_{21} [-]	ν_{31} [-]
Newborn $n_{\text{NB}} = 24$	3508 \pm 146	0.52 \pm 0.051	3.50 \pm 0.69	5.72 \pm 0.51	0.25 \pm 0.06	0.042 \pm 0.008
			2.89	6.71	0.17	0.033
4 week old $n_{4\text{W}} = 26$	2323 \pm 204	0.71 \pm 0.104	12.9 \pm 5.67	4.36 \pm 2.01	0.34 \pm 0.057	0.067 \pm 0.012
			2.81	5.61	0.03	0.055
4 week old (group A) $n_{4\text{W}(a)} = 11$	2523 \pm 328	0.95 \pm 0.14	2.04 \pm 0.606	9.74 \pm 2.11	0.28 \pm 0.075	0.066 \pm 0.019
			1.40	12.57	0.18	0.027
4 week old (group B) $n_{4\text{W}(b)} = 15$	2299 \pm 257	0.57 \pm 0.085	20.9 \pm 7.62	0.41 \pm 0.067	0.38 \pm 0.078	0.07 \pm 0.0015
			9.04	0.56	0.42	0.057
8 week old $n_{8\text{W}} = 28$	2007 \pm 162	0.49 \pm 0.052	41.3 \pm 10.37	0.39 \pm 0.056	0.31 \pm 0.059	0.063 \pm 0.013
			10.8	0.49	0.47	0.056
18 week old $n_{18\text{W}} = 14$	1800 \pm 308	0.34 \pm 0.066	33.5 \pm 14.13	0.39 \pm 0.105	0.28 \pm 0.113	0.047 \pm 0.014
			10.4	0.52	0.48	0.059

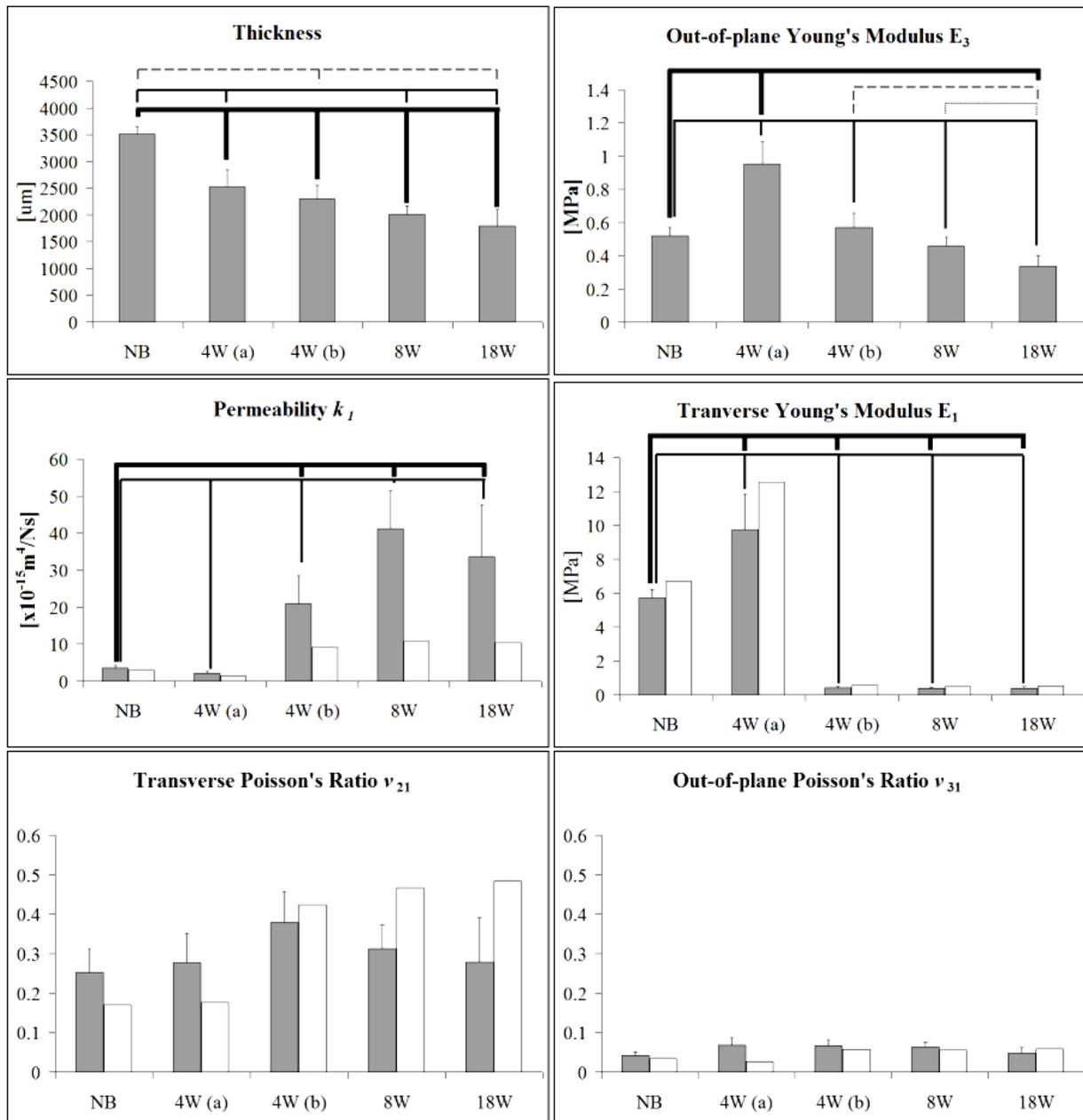


Figure 4.2 Geometric and mechanical properties of the complete growth plate at all developmental stages (mean \pm 95% confidence interval). Results are presented for method 1 (grey) and method 2 (white). Significant differences with NB (—), 4W(a) (—), 4W(b) (---) or 8W (.....) are indicated by connecting lines ($p \leq 0.05$) for results of method 1.

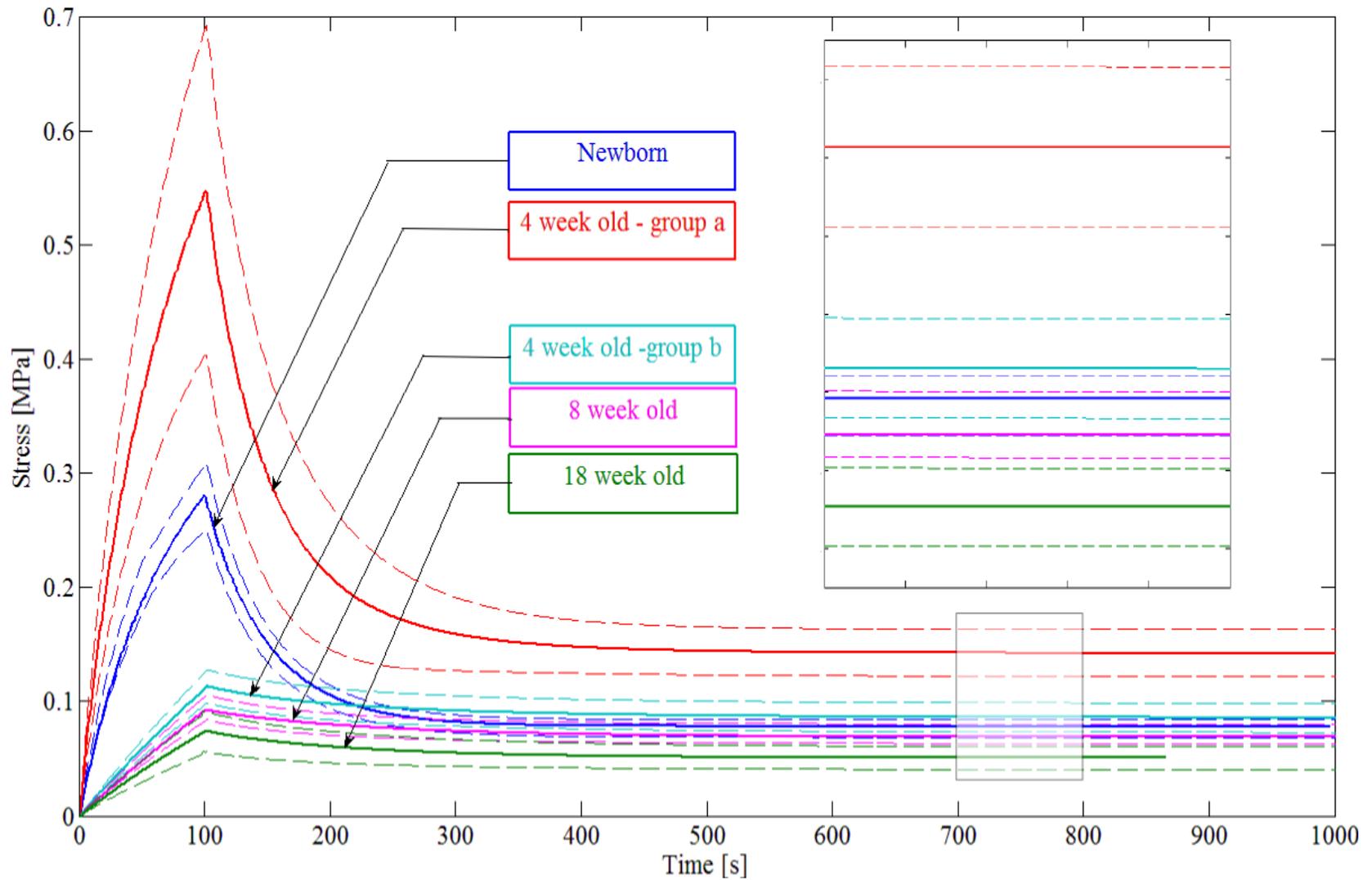


Figure 4.3 Average experimental stress relaxation curves (solid lines) and their respective 95% confidence intervals (dashed lines)

Overall, 4W(a) experimental curves were stiffer and less permeable than growth plates at all other stages of growth. Following the 4W(a) stage, growth plates became less rigid and generally increased in permeability over time. Very good agreement was generally obtained between experimental and analytical curves, particularly for the last three stages and the maximum stress was reached in all cases.

Using one-way ANOVA, statistically significant differences were found between developmental stages for thickness and intrinsic mechanical properties (E_3 , k_1 , E_1) with the exception of the Poisson's ratios (ν_{21} and ν_{31}), where no statistical difference was identified. For growth plate thickness, post-hoc Newman-Keuls tests indicated significant differences between NB and all stages of growth, as well as between 4W(a) and 8W/18W, and between 4W(b) and the 18W stage. For the out-of-plane Young's modulus (E_3), significant differences were found between 4W(a) and all stages. In addition, differences were found between NB/4W(b)/8W and the 18W stage. For the transverse Young's modulus and permeability (E_1 , k_1), significant differences were globally found between the NB/4W(a) stages and all stages of growth.

Average experimental curves and their respective confidence intervals are shown in Figure 3. For peak stress, significant differences were found between NB/4W(a) and all stages of growth, as well as between 4W(b) and the 18W stage. For equilibrium stress, significant differences were found between 4W(a) and all stages, as well as between NB/4W(b)/8W and the 18W stage. Figure 2 shows the differences between values of average mechanical properties (k_1 , E_1 , ν_{21} , ν_{31}) obtained from methods 1 and 2. Overall, there was an increase in permeability (k_1); however there was large difference between values obtained from methods 1 and 2, particularly for stages 4W(b), 8W and 18W, where method 1 produced larger magnitudes. Transverse Young's modulus (E_1) overall decreased with developmental stage, and there was generally less variation between values obtained from the two methods. There were differences between numerical values of Poisson's ratio obtained, but no particular trend was observed using either method. Average experimental curves and their respective optimized analytical curves, as well as analytical curves determined from the combination of optimized parameters obtained from method 1 are shown in Figure 4.4. Curves from method 2 correlate very well with the average experimental behavior, whereas curves from method 1 do not fit as well, especially for peak stresses, for all developmental stages.

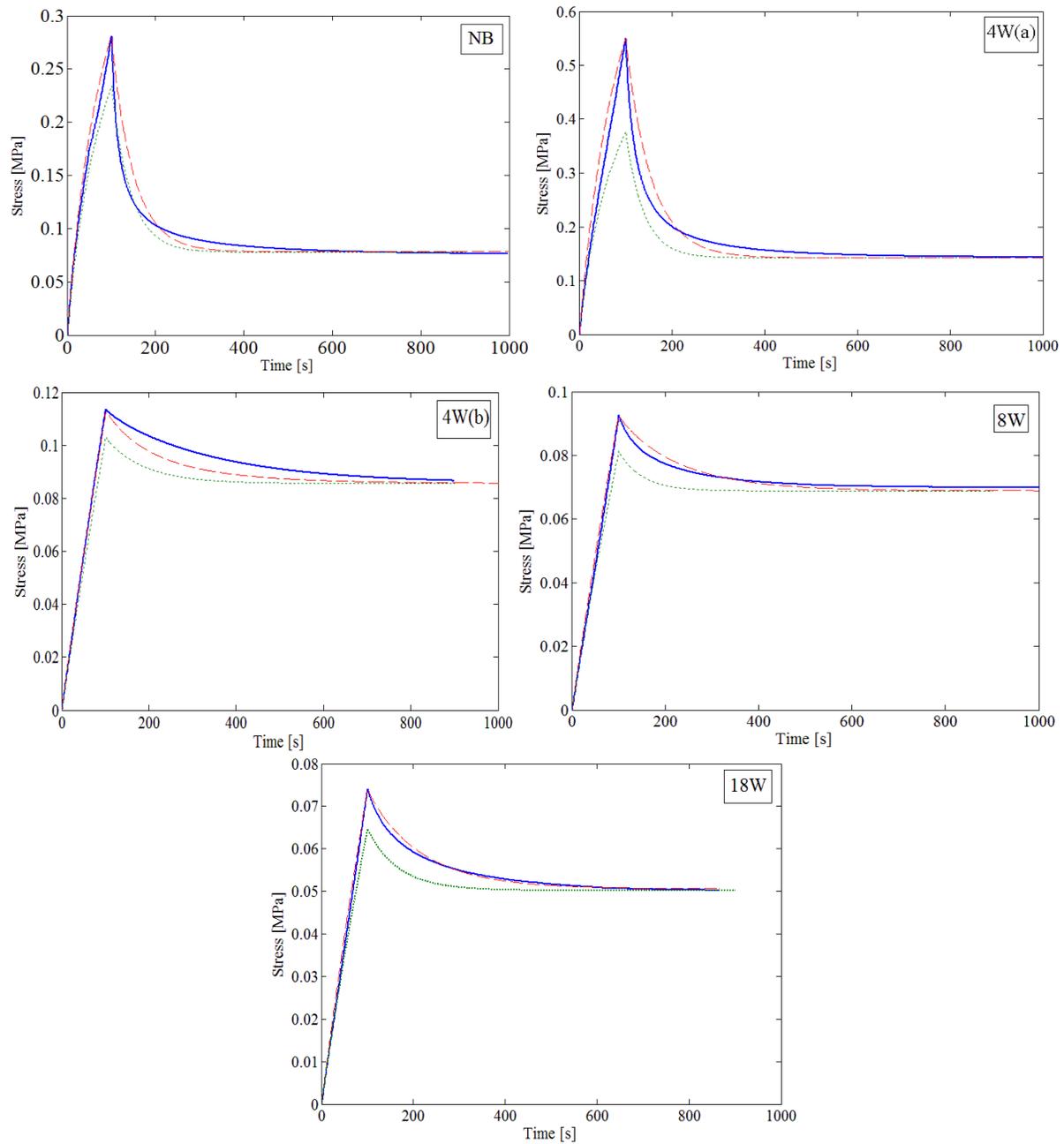


Figure 4.4 Comparison between analytical curves obtained from different methods of extracting mechanical properties. Average experimental curve (—), theoretical curve – method 2 (---), theoretical curve (average of parameters) – method 1 (.....).

4.5 Discussion

The purpose of this study was to characterize the mechanical behavior of porcine growth plates at four developmental stages through the extraction of their intrinsic mechanical properties from experimental stress relaxation curves, using the TIBPE model and the Differential Evolution algorithm. Previous studies have used the TIBPE model with different cost function definitions and local optimization algorithms; while curve fits were adequate, they did not necessarily reach the maximum stress (Cohen et al. 1998; Fortin et al. 2000; Sergerie et al. 2009). The curve fitting procedure implemented for this study provided very good graphical correlation between experimental and analytically determined curves. In addition, repeated optimization produced the same results, which is not the case for local optimization, where a change in initial starting parameters changes the final result (Storn et al. 2005; Kajee-Bagdadi 2007). Numerical results obtained are comparable to previous studies investigating the mechanical properties of cartilaginous tissues. Out-of-plane (E_3) and transverse (E_1) Young's moduli as well as permeability (k_1) are similar in order of magnitude to those presented by Sergerie et al. (2009) for newborn porcine growth plates and Cohen et al. (1998) for four month old bovine growth plates.

Intrinsic mechanical properties of the growth plate vary non-linearly with developmental stage. Globally, porcine growth plates become more flexible and permeable over time with the exception of the 4W(a) stage, where growth plates are stiffer and less permeable. Mechanical properties of cartilaginous tissues at various ages have previously been investigated. A comparison between bovine growth plates samples aged 3-4 weeks (Bursac et al. 1999), 4 months (Cohen et al. 1998) and 12-18 months (Cohen et al. 1994) indicates an increase in permeability (k) and a decrease in both the out-of-plane Young's moduli (E_3) and aggregate moduli (H_A), which are obtained from equilibrium stress relaxation data in unconfined and confined compression respectively. These trends correlate well with results of the current study and may be explained by a combination of two factors. Firstly, in larger animals, the reserve zone, which is mainly comprised of dense extracellular matrix and is the stiffest region of the growth plate, takes 70% of the total volume at the newborn stage (Sergerie et al. 2009) and gradually decreases in size with age (data not shown). Secondly, a high rate of growth as indicated by rapid weight gain (Corson et al. 2008), particularly towards the pubertal stage, is associated with increased cellular hypertrophy (Alexander et al. 1976). As the hypertrophic zone is the weakest zone of the

growth plate, the consequent increase cell/matrix volume ratio could also explain the observed decrease in stiffness with developmental stage (Sergerie et al. 2009; Mehlman et al. 2010). It is also interesting to note the opposing trends in variation of mechanical properties with developmental stage between growth plates and articular cartilage, both cartilaginous tissue types. Studies by Wong et al. (2000) and Williamson et al. (2001) with bovine articular cartilage samples from immature and adult cows in confined compression showed that the stiffness (H_A) increases and permeability (k) decreases with increasing age. As the two tissues share many compositional characteristics, this may suggest that their structural differences, such as cell/matrix volume ratios, zonal organization and columnar arrangement, could be responsible for the changes in mechanical behavior with age.

A marked difference was found in the mechanical behavior of porcine growth plates in the four week sample group. None of the experimental stress relaxation curves obtained in this study fit with the analytical curve resulting from the average mechanical properties in the initial 4W sample group. This results from the large variability in mechanical properties and it is for this reason that the subgroups 4W(a) and 4W(b) were studied separately. This difference in mechanical properties may be attributed to rapid porcine developmental changes at the 3-4 week period, where it was shown that pigs experience a mass increase at 3 weeks followed by a decrease at 4 weeks. Indeed, between 2 and 3 weeks, pigs increase by about 60% in mass, followed by a 20% decrease between 3 and 4 weeks (Davies et al. 1984, Corson et al. 2008). Bone growth is directly stimulated by increased levels of testosterone and decreased levels estrogen due to the presence of receptors within the growth plate, or indirectly by stimulating growth hormone which increases cellular proliferation (Peralta et al. 1984; Maor et al. 1999; Juul et al. 2001; Phillip et al. 2001; Van der Eerden et al. 2002; Irie et al. 2005; Savendahl et al. 2005; Chagin et. al. 2007). Coincidentally, peaks in testosterone levels (França et al., 2000) and in luteinizing hormone (which stimulates the production of testosterone) appear in pigs at 3 weeks of age (Trudeau et al. 1992), followed by a decrease until another peak at approximately 19 weeks, corresponding to puberty. Given this information, the distinction between the two subgroups 4W(a) and 4W(b), and therefore the observed reduction in both transverse and out-of-plane Young's moduli (E_1 , E_3) as well as the increase in permeability (k_1) may be due to an inter-animal difference in the development of the pigs used in this study at around four weeks of age, some being at the 3 week stage and some being at the 4 week stage.

The two methods of extracting mechanical properties produce different results. Graphically, method 2 provided the best fit, whereas method 1 did not correlate well with average experimental curves for all developmental stages. From this, it is evident that average mechanical behaviour is not accurately represented by the averaged mechanical properties obtained from method 1 and is a result of the inherent nonlinearity of the TIBPE model. For both methods, the same significant differences were found for out-of-plane Young's modulus (E_3) and equilibrium stress. In this case, one method supports the conclusions of the other, but these results are not obtained via optimization since they are determined directly from the experimental results. The same overall trends are obtained using both methods for transverse Young's modulus (E_1) and permeability (k_1); however there is a noticeable variation between numerical values for the latter. An alternative may be to directly measure permeability through separate experiments rather than obtaining this parameter through optimization. An additional benefit of this method is the reduction of parameters to extract during optimization, making the procedure not only faster, but likely more accurate.

Both methods provide important information on the mechanical behavior of growth plates, but are individually incomplete. The advantage of performing optimization on all experimental samples (method 1) is that one can obtain a range of mechanical properties rather than just an average set of parameters for each developmental stage. In addition, statistical analyses can be done to establish significant differences on individual mechanical properties. As such, method 1 provides a means for detailed numerical analysis of the variation of each mechanical property with developmental stage. The drawback is that the combination of these average properties does not represent the actual mechanical behavior, which is apparent from the aforementioned graphical comparison (Figure 4.4). For this reason, method 2, which directly compares average experimental curves and their respective confidence intervals, is more reliable in determining the existence of significant differences between developmental stages. The downside of this method is that it is difficult to determine for which mechanical properties there is a significant difference, with the exception of the out-of-plane Young's modulus (E_3), which is directly related to the equilibrium stress. However, the interpretation of a significant difference in peak stress is not clear as it is affected by a combination of mechanical properties. For these reasons, the use of both methods would provide a more complete representation of average mechanical behavior of the growth plate coupled with information on the variation of individual

mechanical properties and the differences between developmental stages. In addition, these methods can support the conclusions of the other if trends are similar.

In summary, this study characterizes, for the first time, the variation of growth plate intrinsic mechanical properties with developmental stage for the same animal (porcine) and bone (distal ulna) model. Overall, transverse and out-of-plane Young's moduli decrease with increasing age, whereas transverse permeability increases, indicating that the growth plate becomes more flexible and more permeable with age. Rapid developmental changes occurring during the 3-4 week period are reflected by significant differences in mechanical properties. The above mentioned trends are supported by both methods of extracting mechanical properties. Method 2 is a more accurate representation of average mechanical behavior, but method 1 allows for the comparison individual properties. However, the best method to determine the permeability (k_1) would likely be to measure it directly from experiments, thus reducing the number of properties to be extracted through optimization. The use of both methods of extraction would offer the most complete analysis. Additional growth plate samples, with the corresponding growth rates and weights of swine, would be required at smaller sampling intervals (1-2 weeks for example) and for later stages of growth to confirm the aforementioned trends and to investigate the possibility of rapid changes in mechanical properties during the pubertal growth spurt. Results of these studies will prove useful in acquiring a better understanding of the relationship between mechanical loading and variations in growth at different stages, as well as providing quantitative data for pediatric biomechanical modeling.

4.6 Acknowledgements

The authors acknowledge the participation of Marc-Olivier Lacoursière, Bianca Gennaro, Marie-Claude Dubois-Rioux and Anne-Sophie Eveno in the experimental work. This research project was funded by the Canada Research Chair in Mechanobiology of the Pediatric Musculoskeletal System (I.V.), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, M.-O. L., K.S., R.W.) and the Pierre Arbour University Foundation (R.W.).

4.7 References

- Alexander CJ (1976) Effect of Growth Rate of Strength of the Growth Plate-Shaft Junction. *Skeletal Radiology* 1:67-76
- Asher M, Burton, D.C. (2006) Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects. *Scoliosis* 1 (2)
- Ballock R, O'Keefe R (2003) Physiology and Pathophysiology of the Growth Plate. *Birth Defects Research* 69:123-143
- Bonnel F, Dimeglio A, Baldet P, Rabischong P (1984) Biomechanical Activity of the Growth Plate. *Reviews of clinical anatomy* 6:53-61
- Bursac PM (1999) Confined and unconfined stress relaxation of cartilage: appropriateness of a transversely isotropic analysis. *J Biomech* 32:1125-1130
- Chagin AS, Savendahl, L. (2007) Oestrogen Receptors and Linear Bone Growth. *Acta Pædiatrica* 96:1275-1279
- Cohen B, Chorney GS, Phillips DP, Dick HM, Mow VC (1994) Compressive Stress-Relaxation Behavior of Bovine Growth-Plate may be Described by the Nonlinear Biphasic Theory. *J Orthop Res* 12 (6):804-813
- Cohen B, Lai WM, Mow VC (1998) A transversely isotropic biphasic model for unconfined compression of growth plate and chondroepiphysis. *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the ASME* 120 (4):491-496
- Corson AM, Laws, J, Laws, A, Litten, JC, Lean, IJ, Clarke, L (2008) Percentile growth charts for biomedical studies using a porcine model. *Animal* 2 (12):1795-1801
- Davies AS, Tan, Y. Broad, TE. (1984) Growth Gradients in the Skeleton of Cattle, Sheep and Pigs. *Vet Med C Anat Histol Embryol* 13:222-230
- Dickson, RA (1983) Scoliosis in the community. *Br Med J* 286: 615-619
- Disilvestro MR, Zhu QL, Wong M, Jurvelin JS, Suh JKF (2001) Biphasic poroviscoelastic simulation of the unconfined compression of articular cartilage: I - Simultaneous prediction of reaction force and lateral displacement. *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme* 123 (2):191-197
- Duval-Beaupère G Pathogenic relationship between scoliosis and growth. In: *Scoliosis and Growth, Proceedings of the Third Symposium*, Churchill Livingstone, Edinburgh London, 1971. Pp 58-64

- Farnum CE, Wilsman NJ (1998) Growth Plate Cellular Function. In: J.A. Buckwalter et al, eds (ed) Skeletal Morphogenesis and Growth. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL, pp 203-224
- Fortin MS, J; Shirazi-Adl, A; Hunziker, E.B.; Buschmann, M.D. (2000) Unconfined Compression of Articular Cartilage: Nonlinear Behavior and Comparison with a Fibril-Reinforced Biphasic Model. *Journal of Biomechanical Engineering* 122:189-195
- França LR, Silva, V.A., Chiarini-Garcia, h, Garcia, S.K., Debeljuk, L. (2000) Cell Proliferation and Hormonal Changes During Postnatal Development of the Testis in the Pig. *Biology of Reproduction* 63:1629-1636
- Fujii T, Takai S, Arai Y, Kim W, Amiel D, Hirasawa Y (2000) Microstructural properties of the distal growth plate of the rabbit radius and ulna: Biomechanical, biochemical, and morphological studies. *J Orthop Res* 18 (1):87-93
- Grivas TB, Vasiliadis, E., Mouzakis, V., Mihas, C., Koufopoulos, G. (2006) Association between adolescent idiopathic scoliosis prevalence and age at menarche in different geographic latitudes. *Scoliosis* 1 (9). Doi:10.1186/1748-7161-1-9
- Gupta SL, Jeremy; Ashby, Paul; Pruitt, Lisa (2009) A fiber reinforced poroelastic model of nanoindentation of porcine costal cartilage: A combined experimental and finite element approach. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2:326-338
- Hunziker EB, Schenk, R.K. (1989) Physiological Mechanisms adopted by Chondrocytes in regulating Longitudinal bone growth in rats. *Journal of Physiology* 414:55-71
- Irie T, Aizawa, T., Kokobun, S. (2005) The role of sex hormones in the kinetics of chondrocytes in the growth plate: a study in the rabbit. *Journal of Bone and Joint Surgery [Br]* 87:1278-1284
- Isaksson HD, Corrinus C van; Ito, Keito (2009) Sensitivity of tissue differentiation and bone healing prediction to tissue properties. *J Biomech* 42:555-564
- Juul A (2001) The effect of oestrogens on linear bone growth. *Human Reproduction Update* 7 (3):303-313
- Kajee-Bagdadi Z (2007) Constrained Global Optimization. Master's Thesis, University of the Witwatersrand, Johannesburg
- Kelley CT (1999) Iterative Methods for Optimization. In: Mathematics SFIAA (ed)
- Lempriere BM (1968) Poisson's Ratio in Orthotropic Materials. *AIAA Journal* 6 (11):2226-2227
- Leveau B, Bernhardt D (1984) Developmental Biomechanics - Effect of Forces on the Growth, Development, and Maintenance of the Human Body. *Physical Therapy* 64 (12):1874-1882

Lu XL, Sun, D. D.N., Guo, X. E., Chen, F. H., Lai, W. M., Mow, V.C. (2004) Indentation determined mechanoelectrochemical properties and fixed charge density of articular cartilage. *Ann Biomed Eng* 32 (3):370-379

Mansour JM, Mow, V.C. (1976) The Permeability of Articular Cartilage under Compressive Strain and at high pressures. *Journal of Bone and Joint Surgery* 58:509-516

Maor G, Segev, Y., Phillip, M (1999) Testosterone Stimulates Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor-I-Receptor Gene Expression in the Mandibular Condyle—A Model of Endochondral Ossification. *Endocrinology* 140:1901-1910. Doi:10.1210/en.140.4.1901

Mehlman CT, Koeplinger, M.E. (2010) Growth Plate (Physeal) Fractures. *Emedicine – webmd*

Morais, T, Bernier, M, Turcotte, F, (1985) Age and sex specific prevalence of scoliosis and the value of school screening programs *Am Journal Public Health* 75: 1377-1380.

Mow VCK, S.C; Lai, W.M; Armstrong, C.G. (1980) Biphasic Creep and Stress Relaxation of Articular Cartilage in Compression: Theory and Experiments. *Journal of Biomechanical Engineering* 102:73-84

Peralta JM, Arnold, A.M., Currie, W.B., Thonney, M.L. (1994) Effects of testosterone on skeletal growth in lambs as assessed by labeling index of chondrocytes in the metacarpal bone growth plate. *Journal of Animal Science* 72:2629-2634

Phillip M, Maor, G., Assa, S., Silbergeld, A., Segev, Y. (2001) Testosterone Stimulates Growth of Tibial Epiphyseal Growth Plate and Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Abundance in Hypophysectomized and Castrated Rats. *Endocrine* 16 (1):1-6

Price K, Storn, R.M., Lampinen, J.A. (2005) *Differential Evolution: A Practical Approach to Global Optimization*. Natural Computing Series. Springer, Germany

Radhakrishnan P LN, Mao JJ. (2004) Zone-specific micromechanical properties of the extracellular matrices of growth plate cartilage. *Ann Biomed Eng* 32 (2):284-291

Rauch F (2005) Bone Growth in Length and Width: The Yin and Yang of Bone Stability. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction* 5 (3):194-201

Reynaud BQ, Thomas M. (2006) Anisotropic hydraulic permeability in compressed articular cartilage. *J Biomech* 39:131-137

Savendahl L (2005) hormonal Regulation of Growth Plate Cartilage. *Hormone Research* 64:94-97

Sergerie K, Lacoursière M, Villemure I, Lévesque M (2009) Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones from unconfined compression tests *J Biomech* 42:510-516

Soucacos, PN, Soucacos, PK, Zacharis, KC, Beris, AE, Xenakis, TA (1997). School-Screening For Scoliosis. A Prospective Epidemiological Study in Northwestern And Central Greece. *J Bone Joint Surg Am* 79: 1498-1503

Stokes IAF, Clark KC, Farnum CE, Aronsson DD (2007) Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction. *Bone* 41 (2):197-205. Doi:10.1016/j.bone.2007.04.180

Tanck E, Hannink G, Ruimerman R, Buma P, Burger EH, Huiskes R (2006) Cortical bone development under the growth plate is regulated by mechanical load transfer. *Journal of Anatomy* 208 (1):73-79

Trudeau VL, Meijer, J.C., Erkens, J.H.F., van de Wiel, D.F.M., Wensing, C.J.G. (1992) Pubertal Development in the Male Pig: Effects of Treatment with a Long-acting Gonadotropin-releasing Hormone Agonist on Plasma Luteinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone and Testosterone. *Can J Vet Res* 56:102-109

Van der Eerden BCJ, Van de Ven, J., Lowik, C.W.G.M., Wit, J.M., Karperien, M. (2002) Sex Steroid Metabolism in the Tibial Growth Plate of the Rat. *Endocrinology* 143:4948-4055

Van der Eerden BK, M; Wit, J.M. (2003) Systemic and Local Regulation of the Growth Plate *Endocrine Reviews* 24 (6):782-801

Villemure I, Chung, MA, L; Matyas, JR; Duncan, NA. Mechanical Properties of Rat Cartilaginous Growth Plates vary with Developmental Stages. In: Sawatzky BJ (ed) *International Research Society of Spinal Deformities*, 2004.

Villemure I, Cloutier, L., Matyas, JR., Duncan, NA. (2007) Non-uniform strain distribution within rat cartilaginous growth plate under uniaxial compression. *J Biomech* 40 (1):149-156

Williamson AK, Chen, Albert C.; Sah, Robert L. (2001) Compressive properties and function-composition relationships of developing bovine articular cartilage. *J Orthop Res* 19:1113-1121

Wilsman NJF, C. (1996) Differential Growth by growth plate kinetics as a function of Multiple Parameters of Chondrocyte Kinetics *J Orthop Res* 14:927-936

Wong M (2000) Volumetric changes of articular cartilage during stress relaxation in unconfined compression. *J Biomech* 33:1049-1054

Yawn, BP, Yawn, RA, Hodge, D, Kurland M, Shaughnessy, WJ, Ilstrup, D, Jacobsen, SJ, (1999) A Population-Based Study of School Scoliosis Screening. *JAMA* 282: 1427 - 1432.

Ylikoski, M (1993). Spinal growth and progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 1: 236-239.

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Le présent mémoire visait à caractériser la sensibilité biomécanique des plaques de croissance porcines en fonction du stade développemental. Une procédure d'optimisation globale utilisant l'algorithme *Évolution différentielle* (ED) a permis d'extraire les propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissance distales d'ulnae via un recalage des courbes expérimentales avec le modèle *biphasique isotrope transverse* (TIBPE). L'analyse comparative a démontré que ces propriétés mécaniques intrinsèques varient avec le stade de développement. La discussion présentée ci-après met en évidence les résultats et conclusions principales de l'article scientifique dans la section 4.5, et aborde des points de discussion complémentaires. Dans le cadre de ce projet de maîtrise, les procédures et analyses exécutées ont démontré que :

- L'algorithme d'optimisation ED a fourni une bonne corrélation entre les courbes expérimentales et analytiques;
- Les propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissance porcines varient non linéairement avec le stade développemental. Globalement, on a observé une diminution des modules d'Young hors plan (E_3) et transverse (E_1), ainsi qu'une augmentation de la perméabilité (k_1) qui est statistiquement significative ($p \leq 0.05$). La variation des coefficients de Poisson transverse et hors plan n'était pas significative;
- Une différence marquée entre les propriétés mécaniques au stade de quatre semaines a mené à la séparation de ce groupe en deux sous-groupes (a) et (b). Ces différences peuvent être expliquées par l'existence des changements développementaux rapides entre trois et quatre semaines rapportés chez le porc et supportés par des changements hormonaux et de poids;
- Le comportement mécanique moyen des plaques de croissance n'est pas représenté par les propriétés mécaniques moyennes obtenues par l'optimisation individuelle (méthode 1). Ceci est une conséquence de la non linéarité de la fonction TIBPE.
- Une comparaison graphique des courbes expérimentales moyennes et de leurs intervalles de confiances respectives permet de déterminer l'existence des différences significatives entre les stades de développement (méthode 2). Par contre, cette méthode, qui réalise l'optimisation seulement sur une courbe par stade, ne permet pas de discerner quelles propriétés varient de façon statistiquement significative.

- Une proposition méthodologique serait donc de combiner ces deux méthodes afin de fournir une analyse plus complète.

Des points de discussion complémentaires sont adressés ci-dessous.

L'amélioration de la procédure d'extraction des propriétés mécaniques à partir de courbes expérimentales de relaxation de contraintes a été accomplie en utilisant l'algorithme d'optimisation global ED combiné à une nouvelle définition de la fonction d'erreur intégrant l'erreur relative et la contrainte maximale. Le recours à l'ED a cependant requis la détermination des trois paramètres de contrôle (N, F, Cr), des bornes des propriétés mécaniques et de la fonction d'erreur. Les études basées sur l'ED expliquent que, de manière générale, la détermination des paramètres de contrôle est réalisée empiriquement [119]. Il n'existe que quelques lignes directrices guidant le choix des valeurs comme détaillé dans la section 3.2, vu qu'il dépend spécifiquement de chaque problème. C'est pourquoi, on ne peut généraliser les paramètres de l'ED à tous les problèmes possibles.

À cet effet, la procédure entreprise dans cette étude a été effectuée de façon méthodologique pour justifier correctement le choix de chaque critère retenu. La procédure complète s'est ainsi déroulée sur une grande période de temps. Chaque *essai avec une courbe analytique*, c'est-à-dire pour la détermination des paramètres de l'ED (N, F, Cr) et des bornes (cf Aspects méthodologiques et résultats préliminaires sections 3.2.1 et 3.2.2), a demandé une durée d'au moins six à huit heures (ordinateur portable de 4 go de mémoire). Chaque *essai avec une courbe expérimentale*, utilisée pour la vérification des bornes (cf Aspects méthodologiques et résultats préliminaires sections section 3.2.2) ainsi que pour la détermination de la fonction d'erreur (cf Aspects méthodologiques et résultats préliminaires sections section 3.2.3) a pris de 18 à 24 heures (ordinateur portable) ou un minimum de 8 à 12 heures (ordinateur avec 9 go de mémoire). En outre, plusieurs itérations de cette procédure, surtout des étapes de choix de bornes et de définition d'erreur, ont été réalisées. Pour ce processus de choix de paramètres de l'algorithme, il est donc fort conseillé d'avoir recours à un ordinateur puissant pour réduire le temps requis pour les calculs d'optimisation. De plus, bien que cet algorithme ED soit plus puissant et robuste, il n'est jamais garanti de trouver le minimum global. En revanche, dès que tous les critères sont établis, aucune modification ultérieure n'est nécessaire. La procédure développée a permis de résoudre le problème des valeurs de paramètres initiaux, ce qui présente

un avantage majeur face aux algorithmes d'optimisation locaux. En effet, on explore une plus grande région de valeurs possibles avec davantage de variations pour chacune des propriétés recherchées (au lieu de rester toujours centré sur les mêmes valeurs de l'espace de solutions) grâce à la combinaison entre l'élargissement des bornes et la méthodologie intrinsèque de l'ED. De manière générale, on obtient de très bons résultats, surtout par rapport à la corrélation graphique des courbes.

Cette étude présente certaines limites liées aux aspects méthodologiques expérimentaux. Les stades de développement utilisés correspondent à ceux du nouveau-né, jeune enfance, enfance et pré-puberté. Chez l'homme, l'existence de deux poussées de croissance distinctes (juvénile, adolescente) est bien documentée. Cependant, on observe un taux de croissance plus important pendant la puberté par rapport à la poussée de croissance juvénile [53]. Pour d'autres animaux, tel que le modèle porcin, l'existence d'une poussée juvénile n'est pas certaine, pas ou peu documentée. Une étude avec des échantillons de plaques de croissance juste avant la puberté, pendant la puberté (20-25 semaines) [140-143] et également près de la maturité pourrait apporter d'autres éléments de réponse à cette étude. De façon complémentaire, des expériences avec des stades de croissance plus jeunes pourraient aider à confirmer les tendances obtenues dans cette étude. Un intervalle plus faible d'échantillonnage (entre une et deux semaines) autour des périodes de croissance plus rapides pourrait aider à documenter les changements qui surviennent au niveau de la variation des propriétés mécaniques pendant ces périodes. Dans cette étude, des différences marquées ont été observées à l'âge de quatre semaines; elles ont été supposées liées aux changements développementaux rapides dans le modèle porcin basé sur des données de la littérature rapportant une augmentation du poids et des hormones stimulant la croissance à trois semaines [141, 144-146]. Les mesures de poids et de taux de croissance auraient pu grandement aider à la distinction des stades pour différencier les animaux qui, même s'ils avaient le même âge, n'avaient pas nécessairement atteint le même stade de développement physiologique.

L'obtention des échantillons pour la compression non confinée a aussi présenté des limites pour les stades de croissance plus avancés. Le retrait de la plaque de croissance de l'os sous-chondral était nettement plus difficile à 18 semaines que pour les stades antérieurs avec l'équipement disponible à cause de la rigidité de l'os. Une alternative pourrait être de réaliser des tests d'indentation au lieu de tests de compression non confinée, car ils permettraient de garder le cartilage intact sur l'os sous-chondral, et donc d'éviter les processus de taillage, qui pourraient

d'ailleurs présenter certains effets secondaires sur les propriétés de la plaque de croissance [88, 98]. Les tests d'indentation pourraient également permettre de déterminer la variation des propriétés en différentes régions (dans le plan transverse) de la plaque de croissance [23]. Cependant, comme mentionné dans la revue de littérature, l'indentation présente des difficultés au niveau de la modélisation et fournit des propriétés mécaniques plutôt localisées comparativement à des propriétés moyennes du matériau [88, 94, 97, 98]. Une autre alternative consisterait à utiliser un modèle animal différent, tel que le bovin, où la plaque de croissance serait plus épaisse que dans le modèle porcin, considérant par ailleurs que les plaques de croissance des animaux de plus grande taille ont généralement l'avantage d'un comportement mécanique se rapprochant davantage de celles des hommes.

Globalement, la rigidité (E_3) de la plaque de croissance diminue avec le stade de développement, avec l'exception du stade 4S(a) où cette rigidité augmente par rapport au stade nouveau-né. Cette augmentation pourrait possiblement être expliquée par un phénomène d'autoprotection de la plaque de croissance dont la contribution est principalement localisée dans la zone de réserve. Les résultats présentés dans l'Annexe B, qui ont été obtenus d'expériences complémentaires réalisées au laboratoire de mécanobiologie pédiatrique, montrent que le module d'Young hors plan (E_3) de la zone de réserve augmente pendant le stade 4S(a) suivi d'une diminution au stade 4S(b), tout comme les tendances observées pour les plaques de croissance complètes aux mêmes stades. Une étude de Sergerie [10] démontre que, pour le stade nouveau-né, la zone de réserve est plus rigide que les autres zones et occupe une proportion volumique importante de la plaque complète (~70%). Basé sur les résultats complémentaires de l'annexe B, les proportions des zones de la plaque de croissance demeurent similaires pour tous les stades documentés. La zone de réserve pourrait ainsi expliquer en grande partie la rigidité observée dans la plaque complète et ce, pour tous les stades développementaux étudiés. Il est à noter que l'échantillonnage du groupe 4S(a) s'avère cependant limité. Néanmoins, on pourrait spéculer que cette augmentation de rigidité de la zone de réserve, qui se produit en parallèle avec une diminution des rigidités des zones proliférative et hypertrophique, pourrait s'apparenter à un mécanisme d'autoprotection en une période de croissance rapide, si l'on suppose que le 4S(a) correspond à une poussée de croissance (cf Article scientifique section 4.5). La zone de réserve s'avère d'ailleurs une composante importante de la plaque de croissance. Elle contribue à l'organisation structurelle de la plaque de croissance, agissant comme réserve de cellules souches

pour la zone proliférative [9]. De plus, il a été démontré que cette zone est capable de régénérer les zones proliférative et hypertrophique si elles étaient enlevées [29] et, qu'en revanche, son endommagement engendre souvent une cessation de la croissance [28]. Des études à des stades plus âgés permettront de déterminer si ce phénomène d'autoprotection de la zone de réserve, en parallèle avec une diminution de la rigidité des autres zones survient également à d'autres périodes de croissance rapide, par exemple à la puberté. D'autres éléments à investiguer seraient les facteurs biologiques responsables de ce mécanisme et le processus par lequel des changements si marqués du comportement biomécanique des plaques de croissance se produisent pendant une période de temps si restreinte. Enfin, il pourrait s'avérer qu'une modification dans le fonctionnement de ce mécanisme soit en partie responsable de la progression des déformations musculosquelettiques.

CONCLUSION

Ce projet de maîtrise visait, dans un premier temps, à améliorer la procédure d'extraction des propriétés mécaniques intrinsèques des plaques de croissance décrites par une loi de comportement biphasique isotrope transverse. Cet objectif a été rempli en utilisant l'algorithme d'optimisation global *Évolution Différentielle* avec une nouvelle définition de la fonction d'erreur et où tous les critères nécessaires à cet algorithme ont été rigoureusement choisis et justifiés. Le deuxième objectif consistait à utiliser cette procédure pour obtenir les propriétés mécaniques des plaques de croissance porcines à quatre stades de développement. Enfin, une analyse comparative des données a été effectuée afin de caractériser la sensibilité biomécanique des plaques de croissance porcines en fonction de ces stades.

Les résultats de ce projet ont démontré que les propriétés mécaniques intrinsèques de plaques de croissance varient non linéairement avec le stade de développement. Globalement, on observe une diminution de la rigidité et une augmentation de la perméabilité avec l'âge. Une différence marquée entre les propriétés mécaniques au stade de quatre semaines a mené à la séparation de ce groupe en deux sous-groupes (a) et (b). En particulier, on observe une augmentation de la rigidité et une diminution de la perméabilité pour le groupe (a). Ces observations pourraient s'expliquer par des changements de développement rapide dans le modèle porcin entre trois et quatre semaines, où les groupes (a) et (b) appartiendraient à l'un de ces âges.

Deux méthodes ont été utilisées pour l'extraction des propriétés mécaniques intrinsèques, une méthode (1) basée sur l'optimisation sur toutes les courbes expérimentales et une méthode (2) basée sur l'optimisation sur une courbe moyenne expérimentale par stade de développement. Avec la méthode 1, il a été démontré que la moyenne des propriétés mécaniques ne fournit pas une représentation fiable du comportement mécanique moyen des plaques de croissance. Par contre, la méthode 2 ne permet pas de discerner les propriétés changeant de façon significative. L'utilisation combinée des deux méthodes permettraient à la fois de caractériser de manière complète le comportement mécanique des plaques de croissance de façon globale puis de comparer individuellement les propriétés mécaniques pour déterminer leur variation avec le stade de développement et investiguer l'existence des différences significatives. La perméabilité

devrait être mesurée expérimentalement, à cause de la grande variation des valeurs obtenues suite à la comparaison entre les deux méthodes d'extraction.

L'hypothèse de recherche, selon laquelle la flexibilité et la perméabilité de la plaque de croissance augmentent avec le stade développemental dû à une diminution en épaisseur de la zone de réserve, zone la plus volumineuse et caractérisée chez le nouveau-né comme la zone la plus rigide, a été partiellement confirmée. En effet, cette hypothèse souligne et appuie la tendance globale observée, mais il existe aussi un stade de croissance qui démontre la tendance opposée. Cette observation suggère que le comportement mécanique de la plaque de croissance est vraisemblablement intimement lié au stade développemental.

Les principales limites de ce projet résident dans le manque d'information au niveau des poids et des taux de croissances respectifs des animaux utilisés, ainsi que l'absence d'échantillons pour des stades de développement plus avancés, tel que la puberté où chez l'homme on observe cliniquement une progression marquée des maladies musculosquelettiques comme la scoliose idiopathique adolescente. En contrepartie, cette étude est la première à caractériser la variation du comportement biomécanique des plaques de croissance pour un même animal et un même os en fonction du stade de développement.

Les connaissances découlant de cette étude, combinées avec l'information provenant d'autres études mécanobiologiques sur la plaque de croissance, permettront de mieux comprendre le rôle de l'environnement mécanique dans la modulation de la croissance osseuse, en particulier pendant des périodes de croissance accélérée. Elles seront également utiles pour le développement de nouvelles approches de traitements orthopédiques pour les déformations musculosquelettiques progressives.

Certaines recommandations et pistes de travaux futurs pourront être investiguées pour fournir des éléments de réponse aux points soulevés dans ce projet:

- Obtenir des échantillons de plaque de croissance pour un même modèle animal et même os pour la puberté et les semaines qui l'entourent avec le poids correspondant;
- Mesurer le taux de croissance et le taux d'hormones pour les stades correspondants;
- Mesurer la perméabilité expérimentalement afin de diminuer l'incertitude des valeurs obtenues et de rendre la procédure d'optimisation encore plus robuste;

- Considérer l'utilisation d'un autre modèle animal plus volumineux, qui permettrait la caractérisation de l'épaisseur et la variation des propriétés des zones anatomiques, afin de mieux caractériser leurs rôles respectifs dans la modulation mécanique de la croissance.

D'un point de vue clinique, il est d'un grand intérêt d'établir si le comportement mécanique de la plaque de croissance contribue à la progression rapide de déformations musculosquelettiques coïncidant avec des périodes de croissance accélérée. Les résultats de la présente étude démontrent que les propriétés mécaniques varient avec le développement. Il est possible que, pendant des stades de croissance rapides, la plaque devienne plus rigide, mais que cette rigidité globale accrue ne provienne pas nécessairement d'une augmentation de rigidité dans toutes ses zones, mais davantage d'une augmentation préférentielle dans une ou certaines zones. Par ailleurs, la progression des maladies pourrait être due à une combinaison entre une modification du comportement mécanique des plaques de croissance résultant et d'autres facteurs reliés à la maladie. D'autres caractérisations mécaniques de la plaque de croissance en fonction du développement seraient utiles pour la compréhension de ces anomalies de croissance, ainsi que pour le développement de nouvelles approches de traitement des déformations musculosquelettiques progressives. Finalement, les résultats de cette étude fournissent des données quantitatives de propriétés mécaniques pour les travaux de modélisation biomécanique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. F. LeVeau and D. B. Bernhardt, "Developmental biomechanics. Effect of forces on the growth, development, and maintenance of the human body," *Phys Ther*, vol. 64, pp. 1874-82, Dec 1984.
- [2] R. Ballock and R. O'Keefe, "Physiology and Pathophysiology of the Growth Plate," *Birth Defects Research*, vol. 69, pp. 123-143, 2003.
- [3] F. Bonnel, A. Dimeglio, P. Baldet, and P. Rabischong, "Biomechanical Activity of the Growth Plate," *Reviews of clinical anatomy*, vol. 6, pp. 53-61, 1984.
- [4] A. Reich, A. Sharir, E. Zelzer, L. Hacker, E. Monsonogo-Ornan, and R. Shahar, "The effect of weight loading and subsequent release from loading on the postnatal skeleton," *Bone*, vol. 43, pp. 766-774, Oct 2008.
- [5] I. A. Stokes, P. L. Mente, J. C. Iatridis, C. E. Farnum, and D. D. Aronsson, "Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading," *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, vol. 84A, pp. 1842-1848, Oct 2002.
- [6] I. A. F. Stokes, K. C. Clark, C. E. Farnum, and D. D. Aronsson, "Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction," *Bone*, vol. 41, pp. 197-205, Aug 2007.
- [7] C. E. Farnum and N. J. Wilsman, "Effects of distraction and compression on growth plate function," in *Skeletal Growth and Development*, J. A. Buckwalter, M. G. Ehrlich, L. J. Sandell, and S. B. Trippel, Eds. Rosemont: AAOS, 1998, pp. 517-531.
- [8] T. Fujii, S. Takai, Y. Arai, W. Kim, D. Amiel, and Y. Hirasawa, "Microstructural properties of the distal growth plate of the rabbit radius and ulna: Biomechanical, biochemical, and morphological studies," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 18, pp. 87-93, Jan 2000.
- [9] C. E. Farnum and N. J. Wilsman, "Growth Plate Cellular Function," in *Skeletal Morphogenesis and Growth*, e. a. J.A. Buckwalter, eds, Ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1998, pp. 203-224.
- [10] K. Sergerie, M. Lacoursière, I. Villemure, and M. Lévesque, "Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones from unconfined compression tests " *Journal of Biomechanics*, vol. 42, pp. 510-516, 2009.
- [11] B. Cohen, G. S. Chorney, D. P. Phillips, H. M. Dick, and V. C. Mow, "Compressive Stress-Relaxation Behavior of Bovine Growth-Plate may be Described by the Nonlinear Biphasic Theory," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 12, pp. 804-813, Nov 1994.
- [12] P. M. Bursac, "Confined and unconfined stress relaxation of cartilage: appropriateness of a transversely isotropic analysis," *Journal of Biomechanics*, vol. 32, pp. 1125-1130, 1999.

- [13] B. Cohen, W. M. Lai, and V. C. Mow, "A transversely isotropic biphasic model for unconfined compression of growth plate and chondroepiphysis," *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, vol. 120, pp. 491-496, Aug 1998.
- [14] B. K. Van der Eerden, M; Wit, J.M., "Systemic and Local Regulation of the Growth Plate " *Endocrine Reviews*, vol. 24, pp. 782-801, 2003.
- [15] F. Rauch, "Bone Growth in Length and Width: The Yin and Yang of Bone Stability," *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction*, vol. 5, pp. 194-201, 2005.
- [16] E. Marieb, Hoehn, K., *Human Anatomy & Physiology*, 2006.
- [17] M. F. Nordin, VH, *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- [18] G. Tortora, Grabowski, S., *Introduction to the Human Body: The Essentials of Anatomy and Physiology*, 5 ed.: John Wiley & Sons, Inc, 2000.
- [19] M. W. Orth, "The Regulation of Growth Plate Cartilage Turnover," *Journal of Animal Science*, vol. 77, pp. 183-189, 1999.
- [20] N. Loveridge, "Micronutrients and longitudinal growth," in *Proceedings of the Nutrition Society*, Trinity College, Dublin, Ireland, 1993, pp. 49-55.
- [21] R. Williams, Zipfel, W., Tinsley, M., Farnum, CE, "Solute Transport in Growth Plate Cartilage: In Vitro and In Vivo," *Biophysical Journal*, vol. 93, pp. 1039-1050, 2007.
- [22] J. A. Buckwalter, D. Mower, J. Schafer, R. Ungar, B. Ginsberg, and K. Moore, "Growth-plate-chondrocyte profiles and their orientation," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 67, pp. 942-55, Jul 1985.
- [23] P. P. Radhakrishnan, N. T. N. T. Lewis, and J. J. J. J. Mao, "Zone-specific micromechanical properties of the extracellular matrices of growth plate cartilage," *Annals of biomedical engineering*, vol. 32, pp. 284-91, 2004.
- [24] F. Mwale, E. Tchetina, C. W. Wu, and A. R. Poole, "The assembly and remodeling of the extracellular matrix in the growth plate in relationship to mineral deposition and cellular hypertrophy: an in situ study of collagens II and IX and proteoglycan," *Journal of bone and mineral research*, vol. 17, pp. 275-283, 2002.
- [25] A. Niehoff, U. G. Kersting, F. Zaucke, M. M. Morlock, and G.-P. Bruggemann, "Adaptation of mechanical, morphological, and biochemical properties of the rat growth plate to dose-dependent voluntary exercise," *Bone*, vol. 35, pp. 899-908, Oct 2004.
- [26] F. Burdan, Szumilo, J., Korobowicz, A., Farooque., R., Patel, S., Patel, A., Dave, A., Szumilo, M., Solecki, M., Klepacz, R., Dudka, J. , "Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate," *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 47, pp. 5-16, 2009.

- [27] S. Amini, Veilleux, D., Sun, J., Hoemann, C., Villemure, I., "Relationship between Compression Loading and Biochemical Composition of Swine Growth Plates," in *International Research Society of Spinal Deformities*, Montreal, 2010.
- [28] C. T. Mehlman, Koeplinger, M.E., "Growth Plate (Physeal) Fractures," in *EMedicine - WebMD: Medscape*, 2010.
- [29] V. Abad, Meyers, J., Weise, M., Gafni, R., Barnes, K., Nilsson, O., Bacher, J., Baron, J., "The Role of the Resting Zone in Growth Plate Chondrogenesis," *Endocrinology* vol. 143, pp. 1851-1857, 2002.
- [30] E. B. Hunziker, Schenk, R.K., "Physiological Mechanisms adopted by Chondrocytes in regulating Longitudinal bone growth in rats," *Journal of Physiology*, vol. 414, pp. 55-71, 1989.
- [31] L. Schrier, Ferns, S., Barnes K., Emons, J., Newman, E., Nilsson, O., Baron, J., "Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence," *Journal of Endocrinology*, vol. 189, pp. 27-36, 2006.
- [32] T. Brighton, Fetter, AW, "Normal Bone Function," in *Textbook of Small Animal Orthopaedics*, C. D. N. a. D. M. Nunamaker, Ed. Ithaca, New York: International Veterinary Information Service, 1985.
- [33] J. A. Buckwalter, D. Mower, R. Ungar, J. Schaeffer, and B. Ginsberg, "Morphometric analysis of chondrocyte hypertrophy," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 68, pp. 243-55, Feb 1986.
- [34] C. E. Farnum, Wilsman, N.J., "Determination of Proliferative Characteristics of Growth Plate Chondrocytes by Labeling with Bromodeoxyuridine," *Calified Tissue International*, vol. 52, pp. 110-119, 1993.
- [35] O. Nilsson, Baron, J., "Fundamental limits on longitudinal bone growth: growth plate senescence and epiphyseal fusion," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 15, pp. 370-374, 2004.
- [36] R. T. Ballock and R. J. O'Keefe, "The biology of the growth plate," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 85-A, pp. 715-26, Apr 2003.
- [37] C. J. Alexander, "Effect of Growth Rate of Strength of the Growth Plate-Shaft Junction," *Skeletal Radiology*, vol. 1, pp. 67-76, 1976.
- [38] N. J. F. Wilsman, C., "Differential Growth by growth plate kinetics as a function of Multiple Parameters of Chondrocyte Kinetics " *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 14, pp. 927-936, 1996.
- [39] J. L. Kuhn, J. H. DeLacey, and E. E. Leenellett, "Relationship between bone growth rate and hypertrophic chondrocyte volume in New Zealand white rabbits of varying ages," *Journal of orthopaedic research*, vol. 14, pp. 706-711, 1996.

- [40] I. A. F. Stokes, "Mechanical effects on skeletal growth," *J Musculoskelet Neuronal Interact*, vol. 2, pp. 277-80, Mar 2002.
- [41] R. O. K. Ballock, R.J., "The Biology of the Growth Plate," *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 85, pp. 715-726, 2003.
- [42] A. J. Reich, N; Tong, A; Lavelin, I; Genina, O; Pines, M; Sklan, D; Nussinovitch, A; Monsonego-Ornan, E, "Weight loading young chicks inhibits bone elongation and promotes growth plate ossification and vascularization," *Journal of Applied Physiology*, vol. 98, pp. 2381-2389, 2005.
- [43] I. S. Villemure, I.A.F., "Growth plate mechanics and mechanobiology. A survey of present understanding," *Journal of Biomechanics*, 2009.
- [44] N. Cameron, *Human Growth and Development*. San Diego: Elsevier Science USA 2002.
- [45] J. M. Peralta, Arnold, A.M., Currie, W.B., Thonney, M.L., "Effects of testosterone on skeletal growth in lambs as assessed by labeling index of chondrocytes in the metacarpal bone growth plate," *Journal of Animal Science*, vol. 72, pp. 2629-2634, 1994.
- [46] G. MAOR, SEGEV, Y., PHILLIP, M, "Testosterone Stimulates Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor-I-Receptor Gene Expression in the Mandibular Condyle—A Model of Endochondral Ossification," *Endocrinology*, vol. 140, pp. 1901-1910, 1999.
- [47] M. Phillip, Maor, G., Assa, S., Silbergeld, A., Segev, Y., "Testosterone Stimulates Growth of Tibial Epiphyseal Growth Plate and Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Abundance in Hypophysectomized and Castrated Rats," *Endocrine*, vol. 16, pp. 1-6, 2001.
- [48] T. Irie, Aizawa, T., Kokobun, S., "The role of sex hormones in the kinetics of chondrocytes in the growth plate: A STUDY IN THE RABBIT," *Journal of Bone and Joint Surgery [Br]*, vol. 87, pp. 1278-84, 2005.
- [49] L. Savendahl, "hormonal Regulation of Growth Plate Cartilage," *hormone Research*, vol. 64, pp. 94-97, 2005.
- [50] B. C. J. Van der Eerden, Van de Ven, J., Lowik, C.W.G.M., Wit, J.M., Karperien, M., "Sex Steroid Metabolism in the Tibial Growth Plate of the Rat," *Endocrinology*, vol. 143, pp. 4948-4055, 2002.
- [51] R. M. Ola Nilsson, Francesco De Luca, Moshe Phillip, Jeffrey Baron, "Endocrine Regulation of the Growth Plate," *hormone Research*, vol. 64, pp. 157-165, 2005.
- [52] A. Juul, "The effect of oestrogens on linear bone growth," *human Reproduction Update*, vol. 7, pp. 303-313, 2001.

- [53] A. S. Chagin, Savendahl, L., "Oestrogen Receptors and Linear Bone Growth," *Acta Paediatrica* vol. 96, pp. 1275-1279, 2007.
- [54] Martina Weise, Stacy De Levi, Kevin M Barnes, Rachel I Gafni, Veronica Abad, and J. Baron, "Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion," *PNAS*, vol. 98, pp. 6871-6876, 2001.
- [55] G. B. Cutler, "The Role of Estrogen in Bone Growth and Maturation During Childhood and Adolescence " *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 61, pp. 141-144, 1997.
- [56] C. Ohlsson, Bengtsson, B-A., Isaksson, O., Andreassen, T., Slootweg, M., "Growth Hormone and Bone " *Endocrine Reviews*, vol. 19, pp. 55-79, 1998.
- [57] M. C. H. van der Meulen and R. Huiskes, "Why mechanobiology? A survey article," *J Biomech*, vol. 35, pp. 401-14, Apr 2002.
- [58] J. F. Stoltz and X. Wang, "From biomechanics to mechanobiology," *Biorheology*, vol. 39, pp. 5-10, 2002.
- [59] A. L. Lerner, J. L. Kuhn, and S. J. Hollister, "Are regional variations in bone growth related to mechanical stress and strain parameters?," *Journal of Biomechanics*, vol. 31, pp. 327-335, Apr 1998.
- [60] R. L. T. Duncan, C.H., "Mechanotransduction and the Functional Response of Bone to Mechanical Strain," *Calified Tissue International*, vol. 57, pp. 344-358, 1995.
- [61] I. A. F. Stokes, H. Spence, D. D. Aronsson, N. Kilmer, and D. Gupta, "Mechanical modulation of vertebral and disc growth rate," *Reseach into Spinal Deformities 1*, pp. 67-71, 1997.
- [62] P. L. A. Mente, D; Stokes, I.A.; Iastridis, J, "Mechanical Modulation of Growth for the Correction of Vertebral Wedge Deformities," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 17, pp. 518-524, 1999.
- [63] I. A. F. Stokes, D. D. Aronsson, and J. P. G. Urban, "Biomechanical factors influencing progression of angular skeletal deformities during growth," *European Journal Exp Musculoskel Res*, vol. 3, pp. 51-60, 1994.
- [64] M. G. Ehrlich, H. J. Mankin, and B. V. Treadwell, "Biochemical and physiological events during closure of the stapled distal femoral epiphyseal plate in rats," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 54, pp. 309-22, Mar 1972.
- [65] A. Albery, J. Peltonen, and V. Ritsila, "Effects of distraction and compression on proliferation of growth plate chondrocytes. A study in rabbits," *Acta Orthop Scand*, vol. 64, pp. 449-55, Aug 1993.

- [66] I. A. Stokes, D; Dimock, A; Cortright, V; Beck, S, "Endochondral Growth in Growth Plates of Three Species at Two Anatomical Locations Modulated by Mechanical Compression and Tension," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 24, pp. 1327-1334, 2006.
- [67] M. Cancel, "Effects of in vivo static compressive loading on aggrecan and type II and X collagens in the rat growth plate extracellular matrix," *Bone*, 2008.
- [68] N. Ohashi, A. G. Robling, D. B. Burr, and C. H. Turner, "The effects of dynamic axial loading on the rat growth plate," *J Bone Miner Res*, vol. 17, pp. 284-92, Feb 2002.
- [69] H. Othman, Thonar E., Mao, J., "Modulation of neonatal growth plate development by ex vivo intermittent mechanical stress," *Journal of Biomechanics*, vol. 40, pp. 2686-2693, 2007.
- [70] E. Akyuz, "Determining Mechanisms of Vertebral Growth Modulation: The Response of the Growth Plate to Asymmetric Mechanical Stimuli," in *Department of Bioengineering*. vol. PhD: University of Utah, 2006.
- [71] J. Z. Wu and W. Herzog, "Analysis of the mechanical behavior of chondrocytes in unconfined compression tests for cyclic loading," *J Biomech*, vol. 39, pp. 603-16, 2006.
- [72] M. Wong, "Volumetric changes of articular cartilage during stress relaxation in unconfined compression," *Journal of Biomechanics*, vol. 33, pp. 1049-1054, 2000.
- [73] I. A. F. Stokes, J. Gwadera, A. Dimock, C. E. Farnum, and D. D. Aronsson, "Modulation of vertebral and tibial growth by compression loading: diurnal versus full-time loading," *J Orthop Res*, vol. 2, pp. 188-95, Mar 2005.
- [74] S. S. Apte and J. Kenwright, "Physeal distraction and cell proliferation in the growth plate," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 76, pp. 837-43, Sep 1994.
- [75] K. Sergerie, Parent, S., Beauchemin, F., Londono, I., Moldovan, F., Villemure, I., "Growth Plate explants respond differently to in vitro static and dynamic loadings," *Journal of Orthopaedic Research*, 2010.
- [76] X. Wang and J. J. Mao, "Chondrocyte proliferation of the cranial base cartilage upon in vivo mechanical stresses," *J Dent Res*, vol. 81, pp. 701-5, Oct 2002.
- [77] C. Smith, "Tibia Vara (Blount's disease)," *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 64, pp. 630-632, 1982.
- [78] "Sports Medicine, Sports Science and Kinesiology: Gait velocity to Hamstring muscles" <http://sports.jrank.org/pages/8251/genu-valgum.html> (constulté juin 2010).
- [79] P. H. Newman, "Spondylolisthesis, its cause and effect," in *Hunterian Lecture Royal College of Surgeons of England*, 1955.

- [80] B. Fredrickson, Baker, D., McHolick, WJ, Yuan, HA, Lubicky, JP, "The natural history of spondylolysis and spondylolisthesis," *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 66, pp. 699-707, 1984.
- [81] T. Sakai, Sairyo, K., Suzue, N., Kosaka, H., Yasui, N., "Incidence and etiology of lumbar spondylolysis: review of literature," *Journal of orthopaedic Science*, vol. 15, pp. 281-288, 2010.
- [82] K. K. Sairyo, S., Ikata, T., Fujii, K., Kajiura, K., Goel, V., "Development of spondylolytic olisthesis in adolescents," *The Spine Journal*, vol. 1, pp. 171-175, 2001.
- [83] S. Hu, Tribus, C., Diab, M., Ghanayem, A., "Spondylolisthesis and Spondylolysis," *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 90, pp. 656-671, 2008.
- [84] A. MAVROGENIS, KYRIAKOPOULOS, CK, MITSIOKAPA, EA, SAPKAS, GS, PAPAGELOPOULOS, PJ, "Spondylolysis and spondylolisthesis in swimmers," *Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica*, vol. 56, 2005.
- [85] "Spondylolysis and Spondylolisthesis," American Association of Orthopaedic Surgeons.
- [86] R. Castelein, van Dieen, JH, Smit, TH, "The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis - a hypothesis," *Medical Hypothesis*, vol. 65, 2005.
- [87] A.D.A.M., "Medical Encyclopedia," 2010 <http://www.adam.com> (constulté juin 2010).
- [88] V. C. Mow, Huiskes, R., *Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechano-biology*, 3 ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2005.
- [89] W. Callister, *Materials Science and Engineering: An introduction*, 6 ed.: Wiley, 2002.
- [90] R. M. Schinagl, D. Gurskis, A. C. Chen, and R. L. Sah, "Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage," *J Orthop Res*, vol. 15, pp. 499-506, Jul 1997.
- [91] A. F. Mak, "The Apparant Viscoelastic Behavior of Articular Cartilage - The Contributions from the Intrinsic Matrix Viscoelasticity and Interstitial Fluid Flows," *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 108, pp. 123-130, 1986.
- [92] M. DiSilvestro, "A cross-validation of the biphasic poroviscoelastic model of articular cartilage in unconfined compression, indentation, and confined compression," *Journal of Biomechanics*, vol. 34, pp. 519-525, 2001.
- [93] F. Boschetti, Pennati, G., Gervaso, F., Peretti, G., Dubini, G., "Biomechanical properties of human articular cartilage under compressive loads," *Biorheology*, vol. 41, pp. 159-166, 2004.

- [94] R. Korhonen, Laasanen, MS, Toyras, J., Rieppo, J., Hirvonen, J, Helmeim, HJ, Jurvelin, JS, "Comparison of the equilibrium response of articular cartilage in unconfined compression, confined compression and indentation" *Journal of Biomechanics*, vol. 35, pp. 903-909, 2002.
- [95] M. D. Buschmann, Soulhat, J., Shirazi-Adl, A., Jurvelin, J.S., Hunziker, E.B. , " Confined Compression of Articular Cartilage: Linearity in Ramp and Sinusoidal Tests and the Importance of Interdigitation and Incomplete Confinement," *Journal of Biomechanics*, vol. 32, pp. 171-178, 1998.
- [96] X. L. Lu, Sun, D. D.N., Guo, X. E., Chen, F. H., Lai, W. M., Mow, V.C. , "Indentation determined mechanoelectrochemical properties and fixed charge density of articular cartilage," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 32, pp. 370-379, 2004.
- [97] H. Jin, Lewis, JL, "Determination of Poisson's Ratio of Articular Cartilage by Indentation Using Different-Sized Indenters," *Transactions of the ASME*, vol. 126, pp. 138-145, 2004.
- [98] P. K. Julkunen, RK, Herzog, W; Jurvelin, Jukka S., "Uncertainties in indentation testing of articular cartilage: A fibril-reinforced poroviscoelastic study," *Medical Engineering & Physics*, vol. 30, pp. 506-515, 2008.
- [99] S. L. Gupta, Jeremy; Ashby, Paul; Pruitt, Lisa, "A fiber reinforced poroelastic model of nanoindentation of porcine costal cartilage: A combined experimental and finite element approach," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 2, pp. 326-338, 2009.
- [100] M. Soltz, Ateshian, GA, "Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression," *Journal of Biomechanics*, vol. 31, pp. 927-34, 2006.
- [101] V. C. K. Mow, S.C; Lai, W.M; Armstrong, C.G., "Biphasic Creep and Stress Relaxation of Articular Cartilage in Compression: Theory and Experiments," *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 102, pp. 73-84, 1980.
- [102] C. Armstrong, Lai, WM, Mow, VC, "An analysis of the unconfined compression of articular cartilage," *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 106, pp. 165-73, 1984.
- [103] W. Wilson, C. C. van Donkelaar, R. van Rietbergen, and R. Huiskes, "The role of computational models in the search for the mechanical behavior and damage mechanisms of articular cartilage," *Medical Engineering & Physics*, vol. 27, pp. 810-826, Dec 2005.
- [104] M. R. DiSilvestro, Q. L. Zhu, M. Wong, J. S. Jurvelin, and J. K. F. Suh, "Biphasic poroviscoelastic simulation of the unconfined compression of articular cartilage: I - Simultaneous prediction of reaction force and lateral displacement," *Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme*, vol. 123, pp. 191-197, Apr 2001.
- [105] J. B. M. S.-A. Soulhat, A, "A Fibril-Network-Reinforced Biphasic Model of Cartilage in Unconfined Compression," *Transactions of the ASME*, vol. 121, pp. 340-347, 1999.

- [106] M. Fortin, J. Soulhat, A. Shirazi-Adl, E. B. Hunziker, and M. D. Buschmann, "Unconfined compression of articular cartilage: nonlinear behavior and comparison with a fibril-reinforced biphasic model," *J Biomech Eng*, vol. 122, pp. 189-195, Apr 2000.
- [107] W. Wilson, C. C. van Donkelaar, B. van Rietbergen, and R. Huiskes, "A fibril-reinforced poroviscoelastic swelling model for articular cartilage," *J Biomech*, vol. 38, pp. 1195-204, Jun 2005.
- [108] C.-Y. Huang, V. C. Mow, and G. A. Ateshian, "The role of flow-independent viscoelasticity in the biphasic tensile and compressive responses of articular cartilage," *J Biomech Eng*, vol. 123, pp. 410-7, Oct 2001.
- [109] D. S. Bachisio Arca, Richard L. Snyder, Michele Fiori, Pierpaolo Duce, "SHORT TERM FORECASTING OF REFERENCE EVAPOTRANSPIRATION USING LIMITED AREA MODELS AND TIME SERIES TECHNIQUES," in *American Meteorological Society*, Ottawa, Canada, 2006.
- [110] C. Willmott, Matsuura, K, "Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance," *Climate Research*, vol. 30, pp. 79-82, 2005.
- [111] K. Kobayashi, Salam, MU, "Comparing Simulated and Measured Values Using mean Squared Deviation and its Components," *Argonomy Journal*, vol. 92, pp. 345-352, 2000.
- [112] L. Whitmore, Wallace, BA, "DICHROWEB, an online server for protein secondary structure analyses from circular dichroism," *Nucleic Acids Research*, vol. 32, 2004.
- [113] J. Nocedal, Wright, SJ, *Numerical optimization*. New York: Springer-Verlag, 1999.
- [114] C. T. Kelley, "Iterative Methods for Optimization," Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1999.
- [115] J. C. G. J.F. Bonnans, C. Lemarechal, C.A. Sagastizabal, *Numerical Optimization: Theoretical and Practical Aspects*, 2 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006.
- [116] J. R. B. Carmen G. Moles, Klaus Keller, "Solving nonconvex climate control problems: pitfalls and algorithm performance," *Applied Soft Computing*, vol. 5, pp. 35-44, 2004.
- [117] W. H. Swann, "A Survey of non-linear optimization techniques," *Federation of European Biochemical Societies Letters*, vol. 2 Supplement, pp. 39-55, 1969.
- [118] Z. Kajee-Bagdadi, "Constrained Global Optimization," in *Faculty of Science*. vol. Master of Science Johannesburg: University of the Witwatersrand, 2007, p. 158.
- [119] K. Price, Storn, R.M., Lampinen, J.A., *Differential Evolution: A Practical Approach to Global Optimization*. Germany: Springer, 2005.

- [120] D. Karaboga, "A Simple and Global Optimization Algorithm for Engineering Problems: Differential Evolution Algorithm," *Turkish Journal of Electrical Engineering*, vol. 12, 2004.
- [121] Z. Zabinski, "Random Search Algorithms," in *Wiley Encyclopedia of Operations Research and Management Science* Seattle, WA: John Wiley and Sons, 2010.
- [122] T. Weise, "Global Optimization Algorithms: Theory and Application," 2 ed hefei, China, 2009.
- [123] A. P. E. Mahamen G.H. Omran, Ayed Salman, "Bare bones differential evolution," *European Journal of Operational Research*, vol. 196, pp. 128-139, 2009.
- [124] M. Y. Kaier Wang, "Parameter determination of Schottky-barrier diode model using differential evolution," *Solid-State Electronic*, vol. 53, pp. 234-240, 2009.
- [125] W. M. e. a. Moonchai, "Application of a mathematical model and Differential Evolution algorithm approach to optimization of bacteriocin production by *Lactococcus lactis* C7," *Bioprocess and Biosystem Engineering*, vol. 28, pp. 15-26, 2005.
- [126] V. Feoktistov, *Differential Evolution: In search of solutions*. New York: Springer Science and Business Media, 2006.
- [127] X. W. Karin Zielinski, and Rainer Laur, "Comparison of Adaptive Approaches for Differential Evolution," in *10th International conference on Parallel Problem Solving from Nature* Technische Universität Dortmund, Germany: Springer, 2008.
- [128] P. H. Julkunen, Terhi; Marjanen, Juho; Helminen, Heikki J.; Jurvelin, Jukka S., "Comparison of single-phase isotropic elastic and fibril-reinforced poroelastic models for indentation of rabbit articular cartilage," *Journal of Biomechanics*, vol. 42, pp. 652-656, 2009.
- [129] B. Q. Reynaud, Thomas M. , "Anisotropic hydraulic permeability in compressed articular cartilage," *Journal of Biomechanics*, vol. 39, pp. 131-137, 2006.
- [130] J. S. Jurvelin, Buschmann, MD, Hunziker, EB, "Optical and mechanical determination of poisson's ratio of adult bovine humeral articular cartilage," *Journal of Biomechanics*, vol. 30, pp. 235-241, 1997.
- [131] A. K. Williamson, Chen, Albert C.; Sah, Robert L., "Compressive properties and function-composition relationships of developing bovine articular cartilage," *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 19, pp. 1113-1121, 2001.
- [132] M. Wong and D. R. Carter, "Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective," *Bone*, vol. 33, pp. 1-13, Jul 2003.

- [133] M. D. B. J S Jurvelin, E B Hunziker, "Mechanical anisotropy of the human knee articular cartilage in compression," *Proceedings Institution of Mechanical Engineers*, vol. 217, pp. 215-219, 2003.
- [134] J. M. Mansour, Mow, V.C., "The Permeability of Articular Cartilage under Compressive Strain and at high pressures," *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 58, pp. 509-516, 1976.
- [135] J. Garcia, Altiero, NJ, Haut, RC, "Estimation of in situ elastic properties of biphasic cartilage based on a transversely isotropic hypo-elastic model," *Transactions of the ASME*, vol. 122, pp. 1-8, 2000.
- [136] T. Gardner, Lu, X., Mow, VC, "Validation of articular cartilage tensile moduli from transversely isotropic biphasic indentation FEM analysis," in *2003 Summer Bioengineering Conference*, Key Biscane, FL, 2003.
- [137] P. K. Julkunen, Panu; Wilson, Wouter; Jurvelin, Jukka S.; Korhonen, Rami K., "Characterization of articular cartilage by combining microscopic analysis with a fibri-reinforced finite-element model," *Journal of Biomechanics*, vol. 40, pp. 1862-1870, 2007.
- [138] J. D. hoffman, *Numerical Methods for engineers and scientists*, 2 ed. New York: Marcel Dekker Inc. , 2001.
- [139] B. M. Lempriere, "Poisson's Ratio in Orthotropic Materials," *AIAA Journal*, vol. 6, pp. 2226-2227, 1968.
- [140] A. C. O. Evans, Doherty, J.V. O, "Endocrine changes and management factors affecting puberty in gilts," *Livestock Production Science*, vol. 68, pp. 1-12, 2001.
- [141] L. R. França, Silva, V.A., Chiarini-Garcia, h, Garcia, S.K., Debeljuk, L., "Cell Proliferation and Hormonal Changes During Postnatal Development of the Testis in the Pig," *Biology of Reproduction* vol. 63, pp. 1629-1636, 2000.
- [142] M. A. Diekman, Trout, W. E., Anderson, L. L, "Serum Profiles of LH, FSH and Prolactin from 10 Weeks of Age until puberty in gilts," *Journal of Animal Science*, vol. 56, pp. 139-145, 1983.
- [143] R. Torronteras', Dobado-Berrios, Pablo M., Garcia-Navarro, Socorro, Malagh, Maria M., Gracia-Navarro, Francisco, "Heterogeneous response of porcine gonadotrope subpopulations to gonadotropin releasing hormone (GnRH) during postnatal development," *Molecular and Cell Endocrinology*, vol. 112, pp. 203-213, 1995.
- [144] V. L. Trudeau, Meijer, J.C., Erkens, J.H.F., van de Wiel, D.F.M., Wensing, C.J.G., "Pubertal Development in the Male Pig: Effects of Treatment with a Long-acting Gonadotropin-releasing Hormone Agonist on Plasma Luteinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone and Testosterone," *Can J Vet Res*, vol. 56, pp. 102-109, 1992.

- [145] A. M. Corson, Laws, J., Laws, A., Litten, J.C., Lean, I.J., Clarke, L., "Percentile growth charts for biomedical studies using a porcine model," *Animal*, vol. 2, pp. 1795-1801, 2008.
- [146] A. S. DAVIES, TAN, Y., BROAD, T.E., "Growth Gradients in the Skeleton of Cattle, Sheep and Pigs," *Vet. Med. C. Anat. Histol. Embryol*, vol. 13, pp. 222-230, 1984.

ANNEXE A – ÉTUDE DE SENSIBILITÉ

Les figures A.1 à A.12 présentent les résultats de la comparaison graphique des courbes analytiques en faisant varier les propriétés mécaniques d'un pourcentage précis selon la méthodologie de la section 3.1. Les figures A.13 à A.19 présentent les analyses Pareto démontrant l'existence ou non des influences statistiquement significatives pour les différents niveaux de variation pour chaque définition d'erreur détaillée dans la section 3.1.

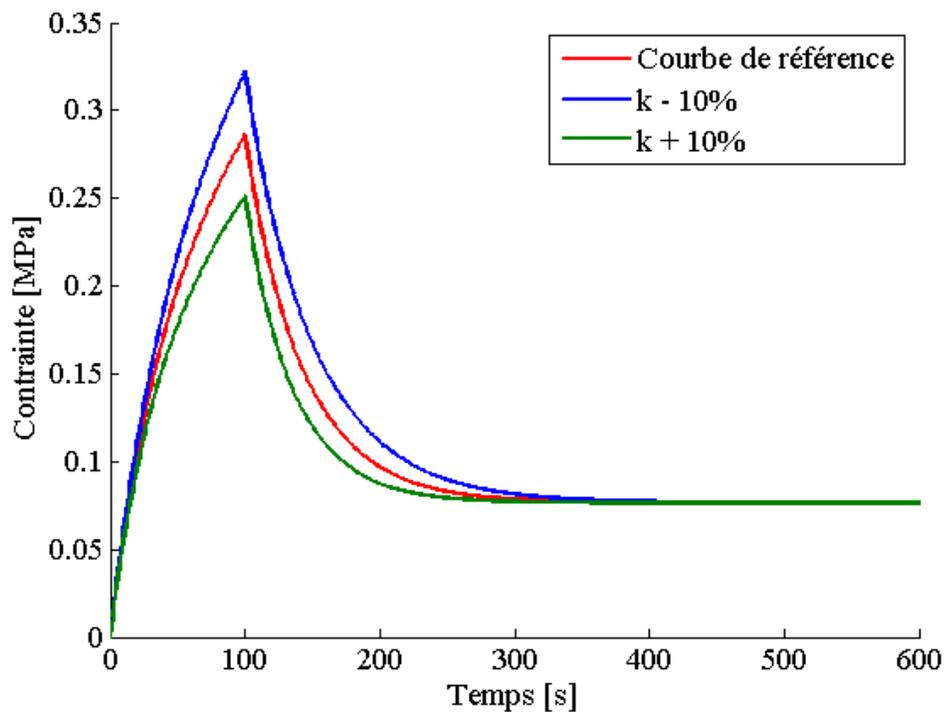


Figure A.1 Effet de varier la perméabilité (k_1) de +/- 10%

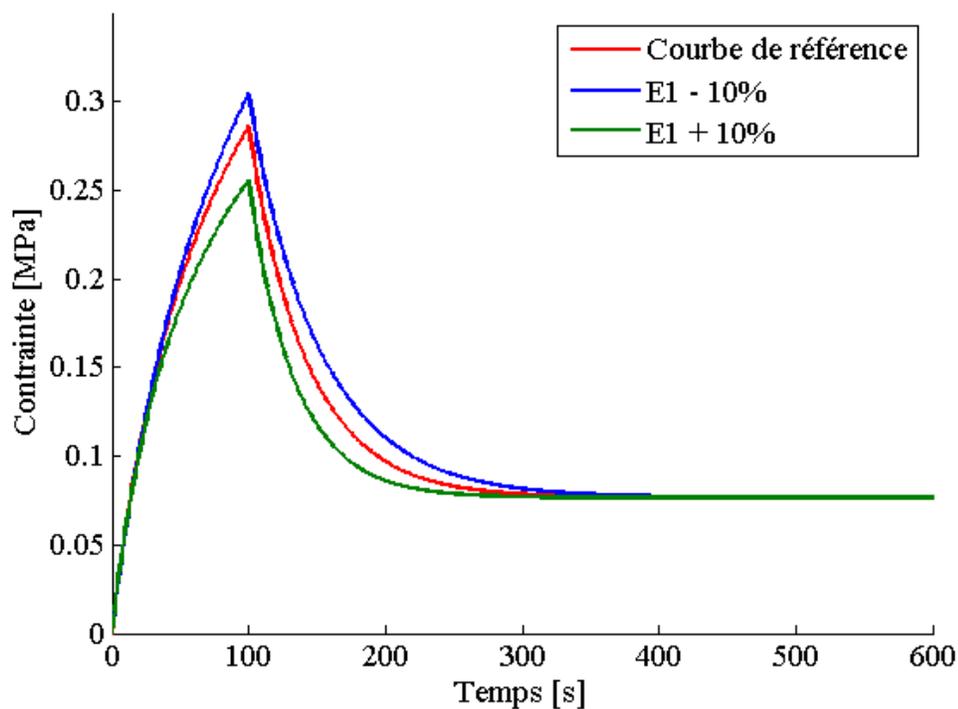


Figure A.2 Effet de varier le module d'Young transverse (E_1) de +/- 10%

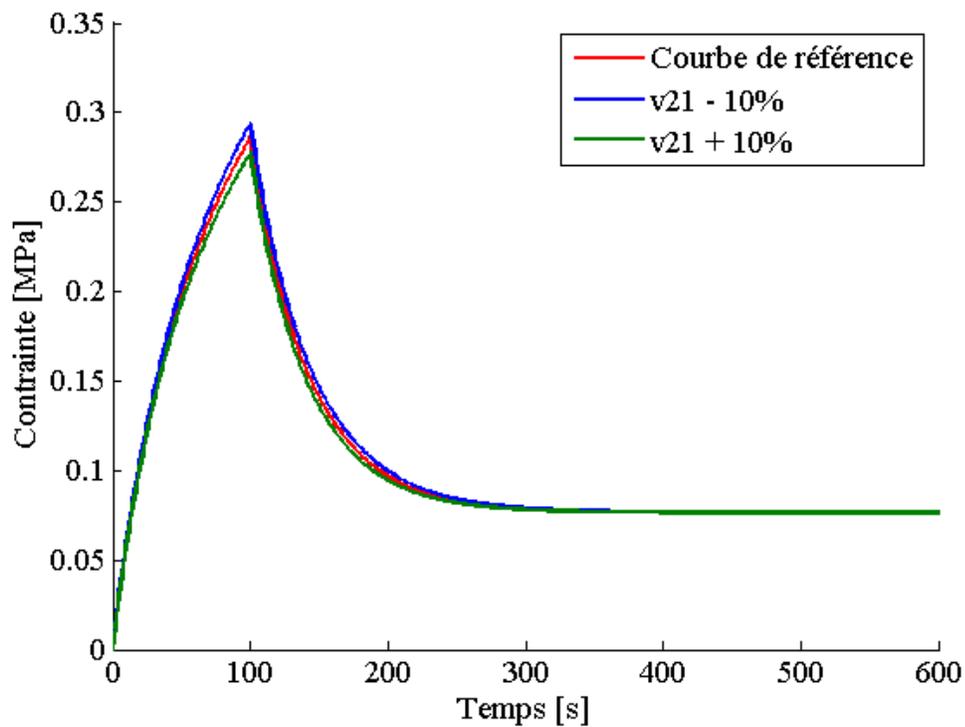


Figure A.3 Effet de varier le coefficient de Poisson transverse (ν_{21}) de +/- 10%

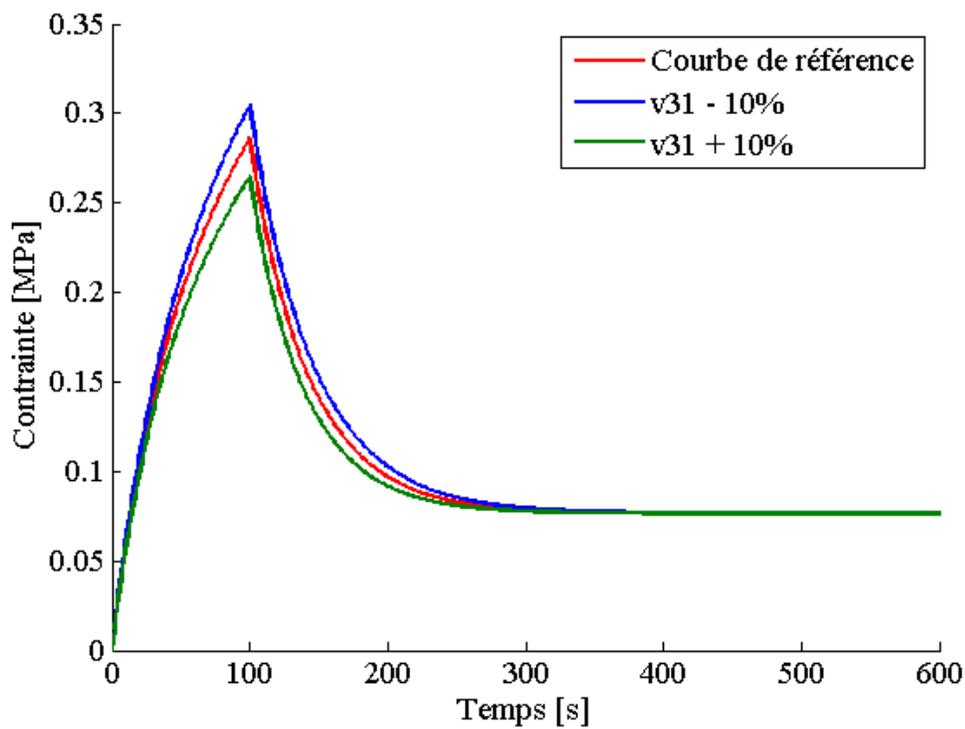


Figure A.4 Effet de varier le coefficient de Poisson hors plan (ν_{31}) de +/- 10%

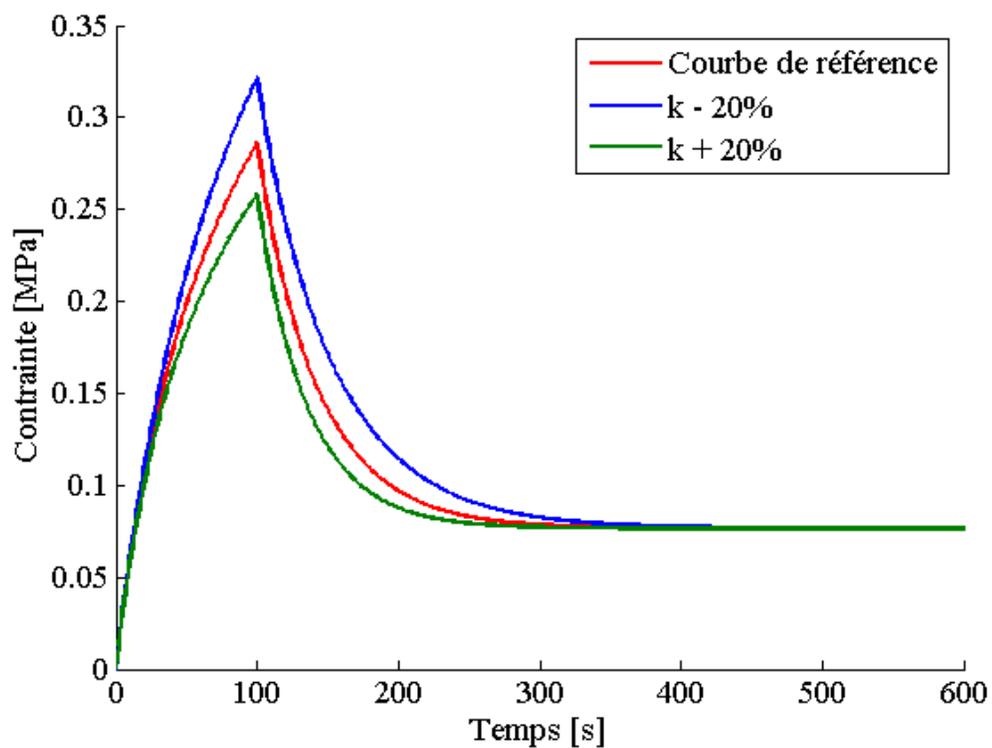


Figure A.5 Effet de varier la perméabilité (k_1) de +/- 20%

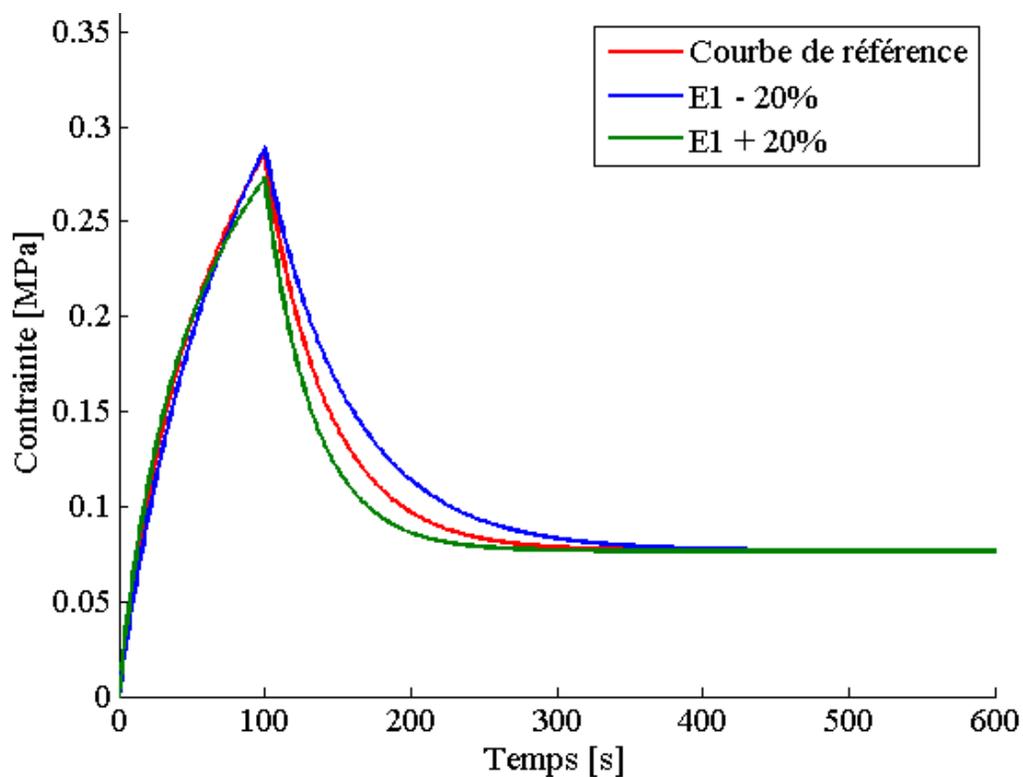


Figure A.6 Effet de varier le module d'Young transverse (E_1) de +/- 20%

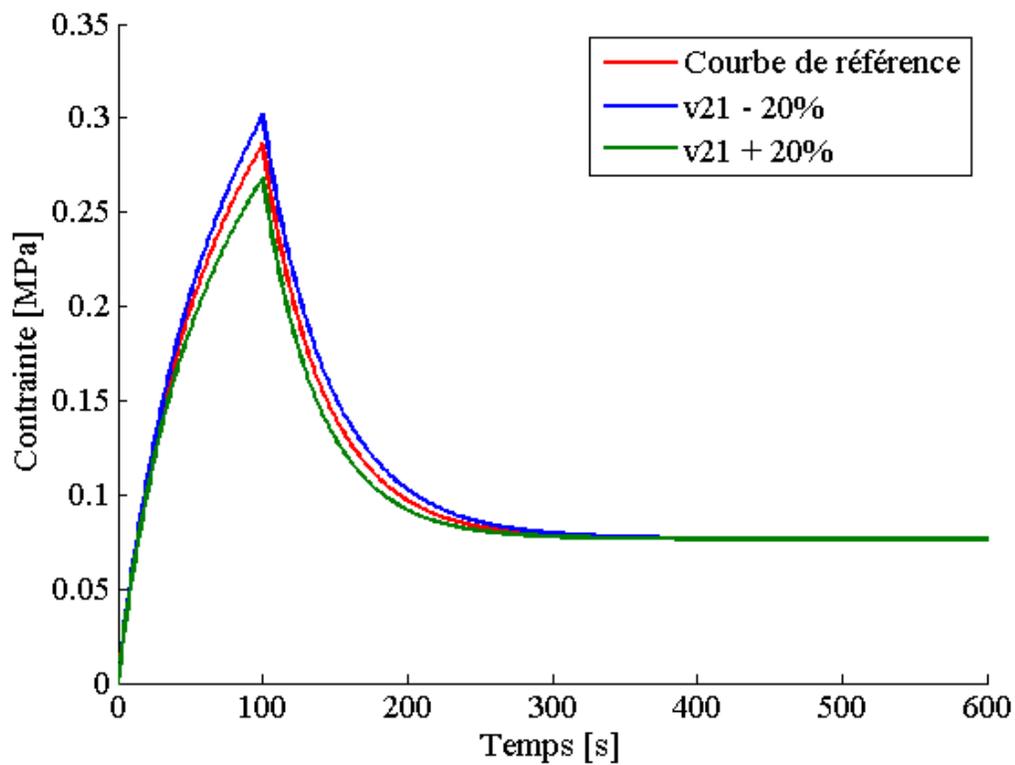


Figure A.7 Effet de varier le coefficient de Poisson transverse (v_{21}) de +/- 20%

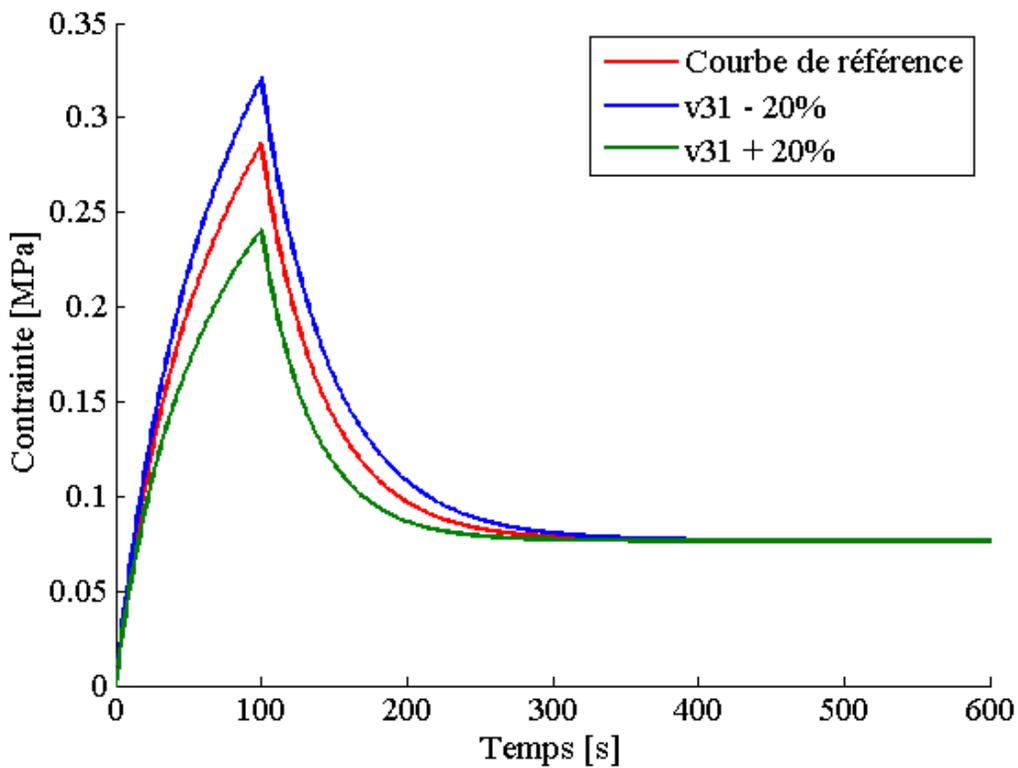


Figure A.8 Effet de varier le coefficient de Poisson hors plan (v_{31}) de +/- 20%

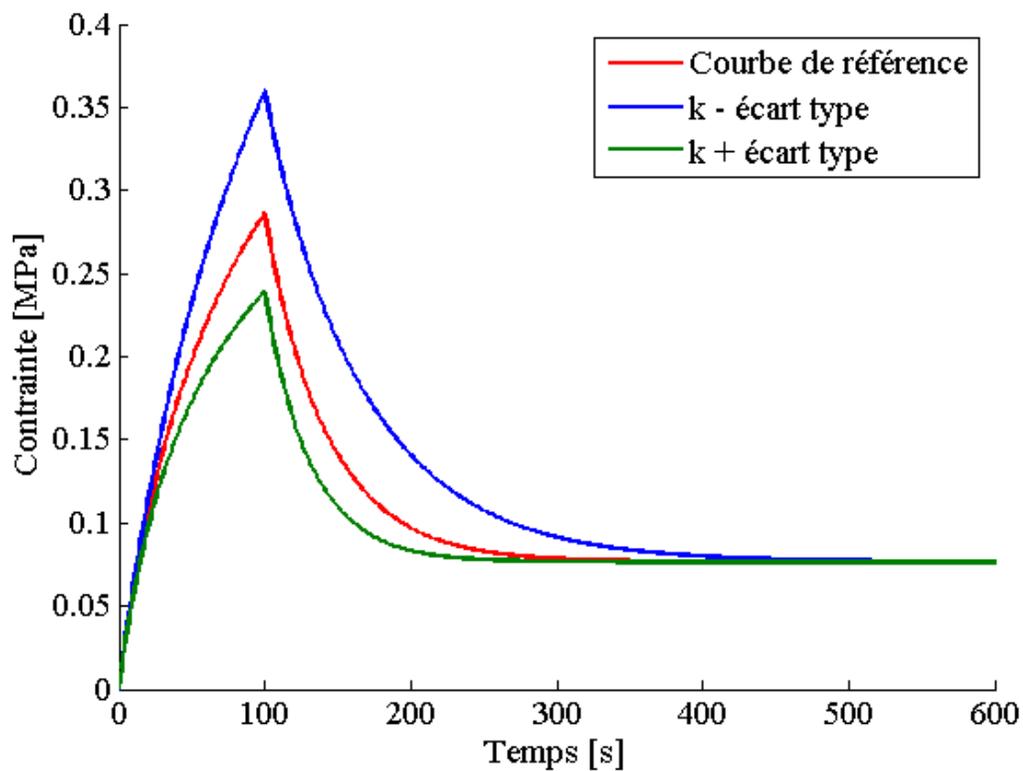


Figure A.9 Effet de varier la perméabilité (k_1) de +/- l'écart type

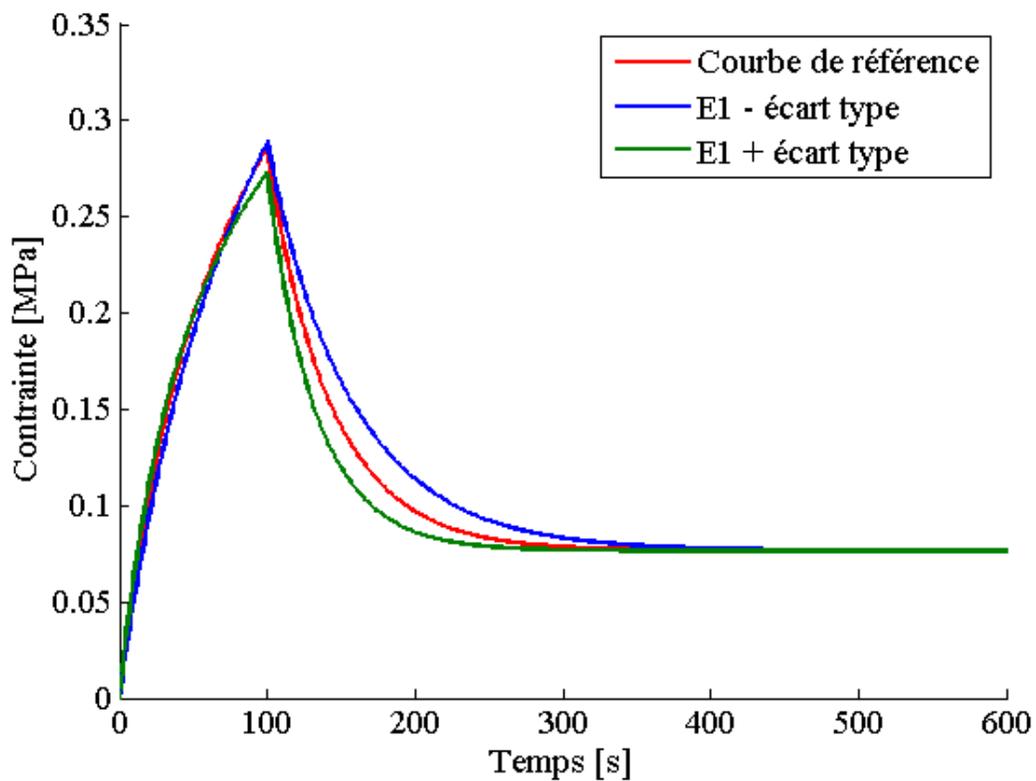


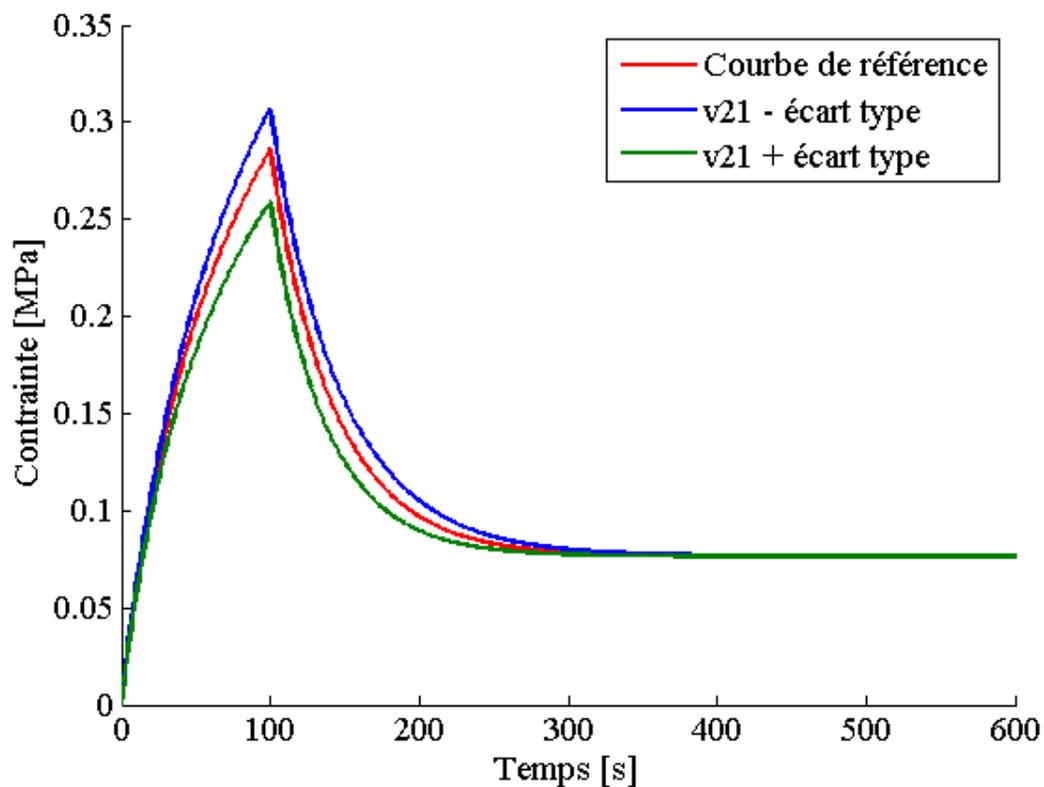
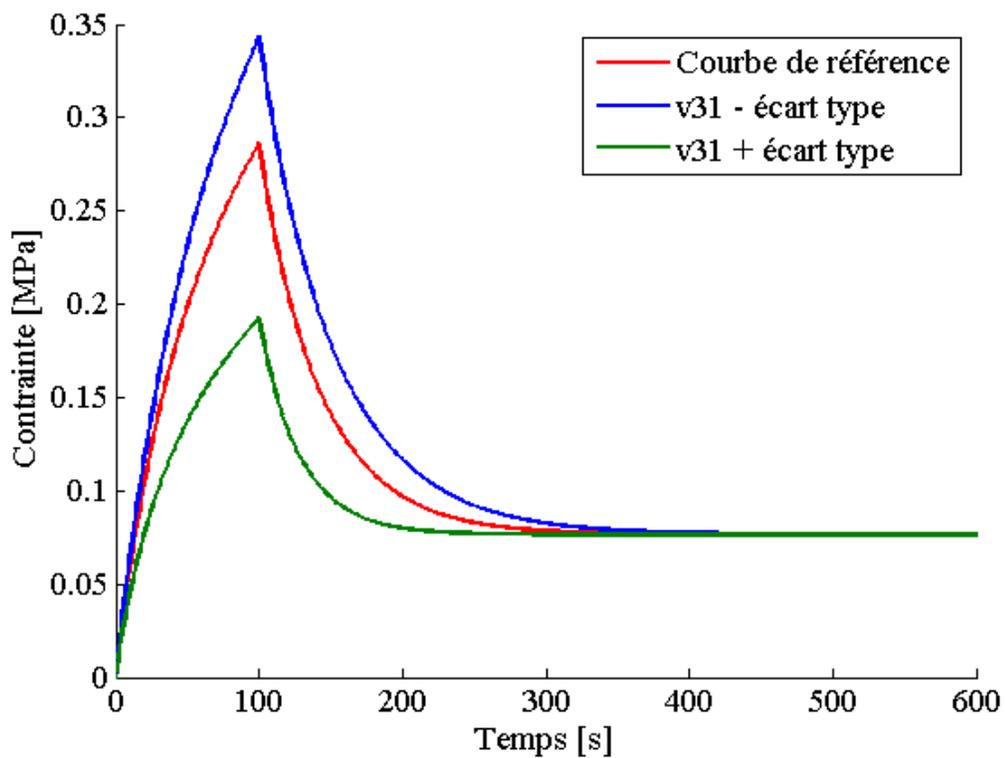
Figure A.10 Effet de varier le module d'Young transverse (E_1) de +/- l'écart typeFigure A.11 Effet de varier le coefficient de Poisson transverse (ν_{21}) de +/- l'écart type

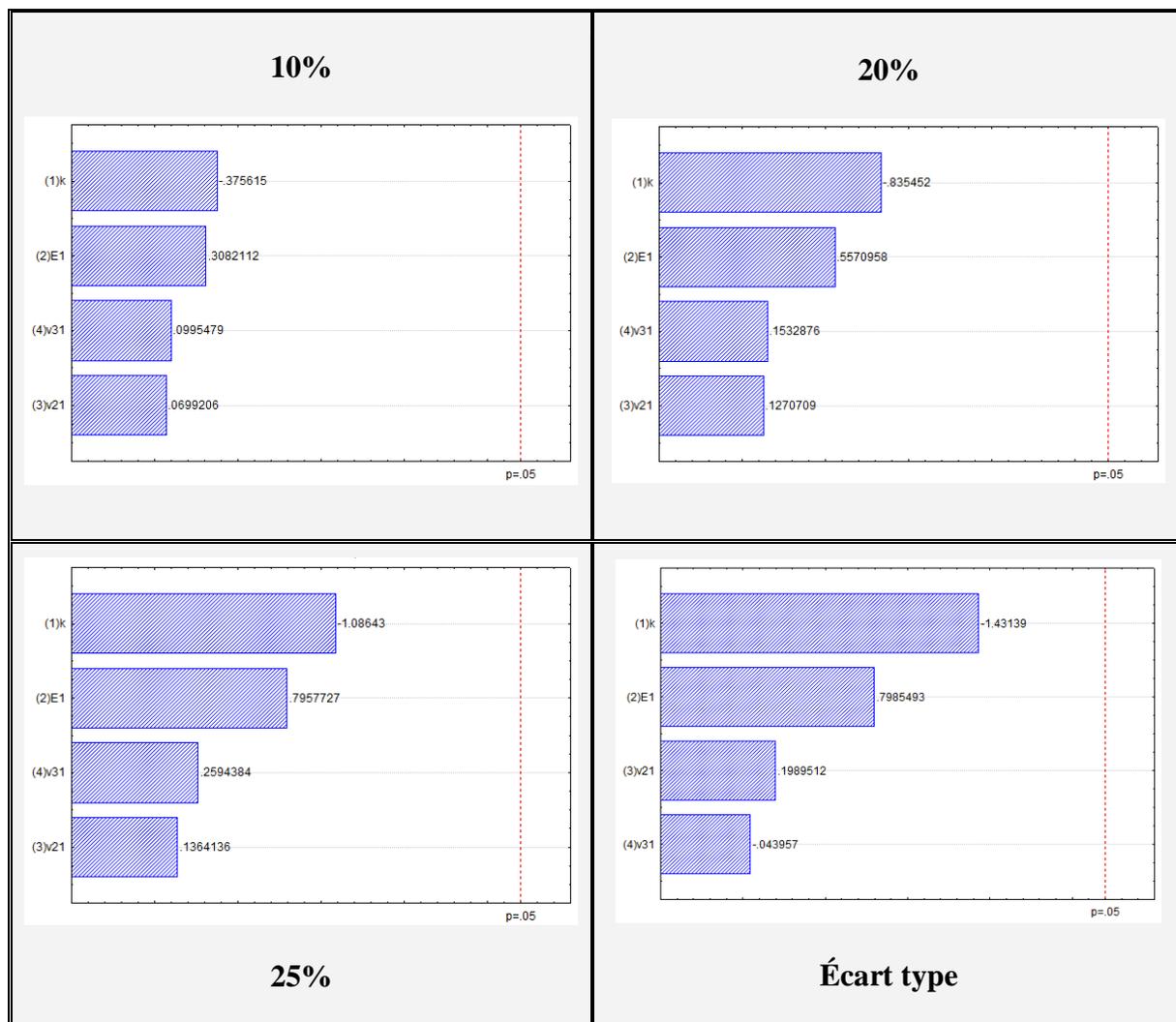
Figure A.12 Effet de varier le coefficient de Poisson hors plan (v_{31}) de +/- l'écart type

Figure A.13 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour le RMSE

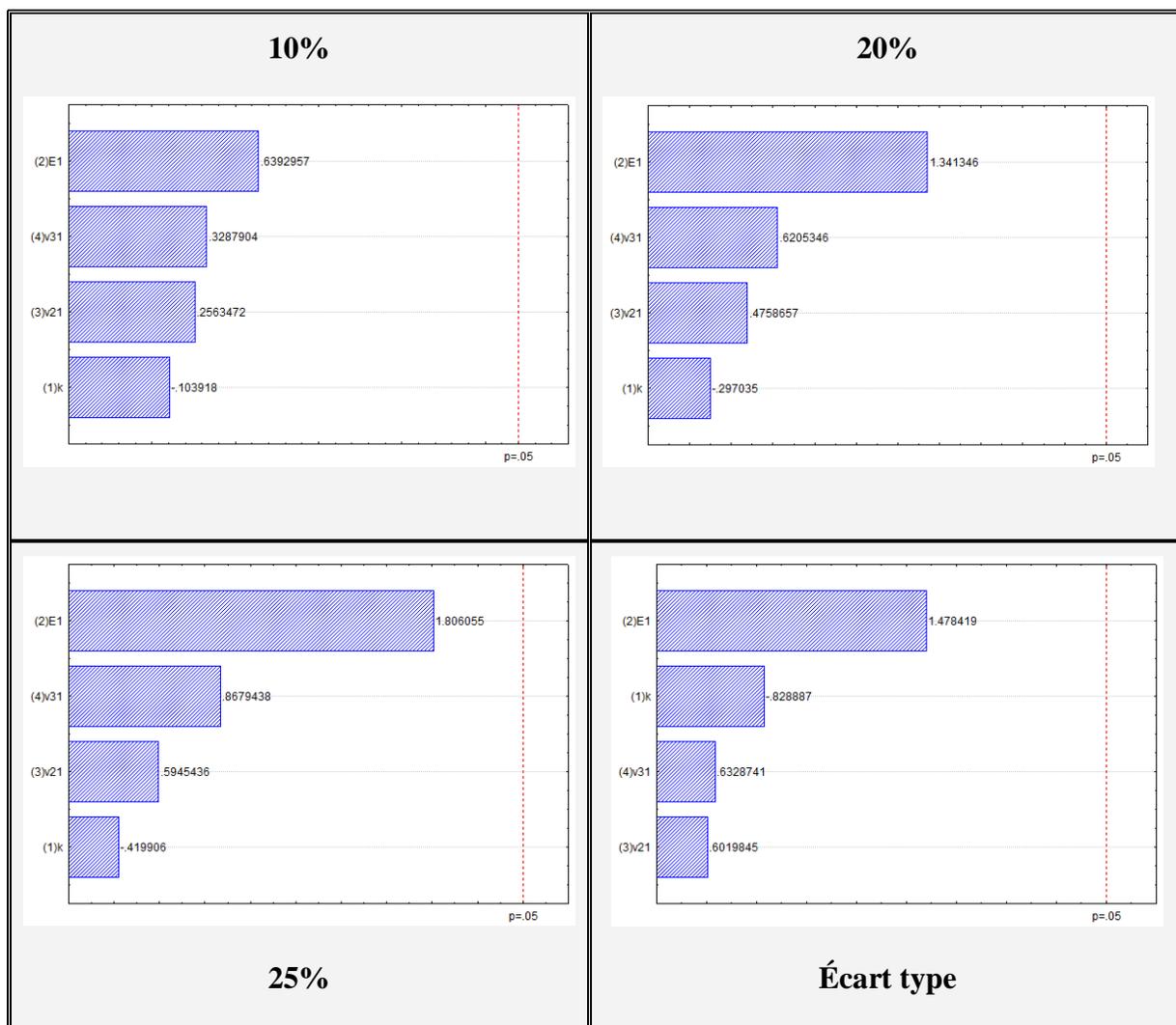


Figure A.14 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour l'erreur de la contrainte maximale ($E_{\sigma_{max}}$)

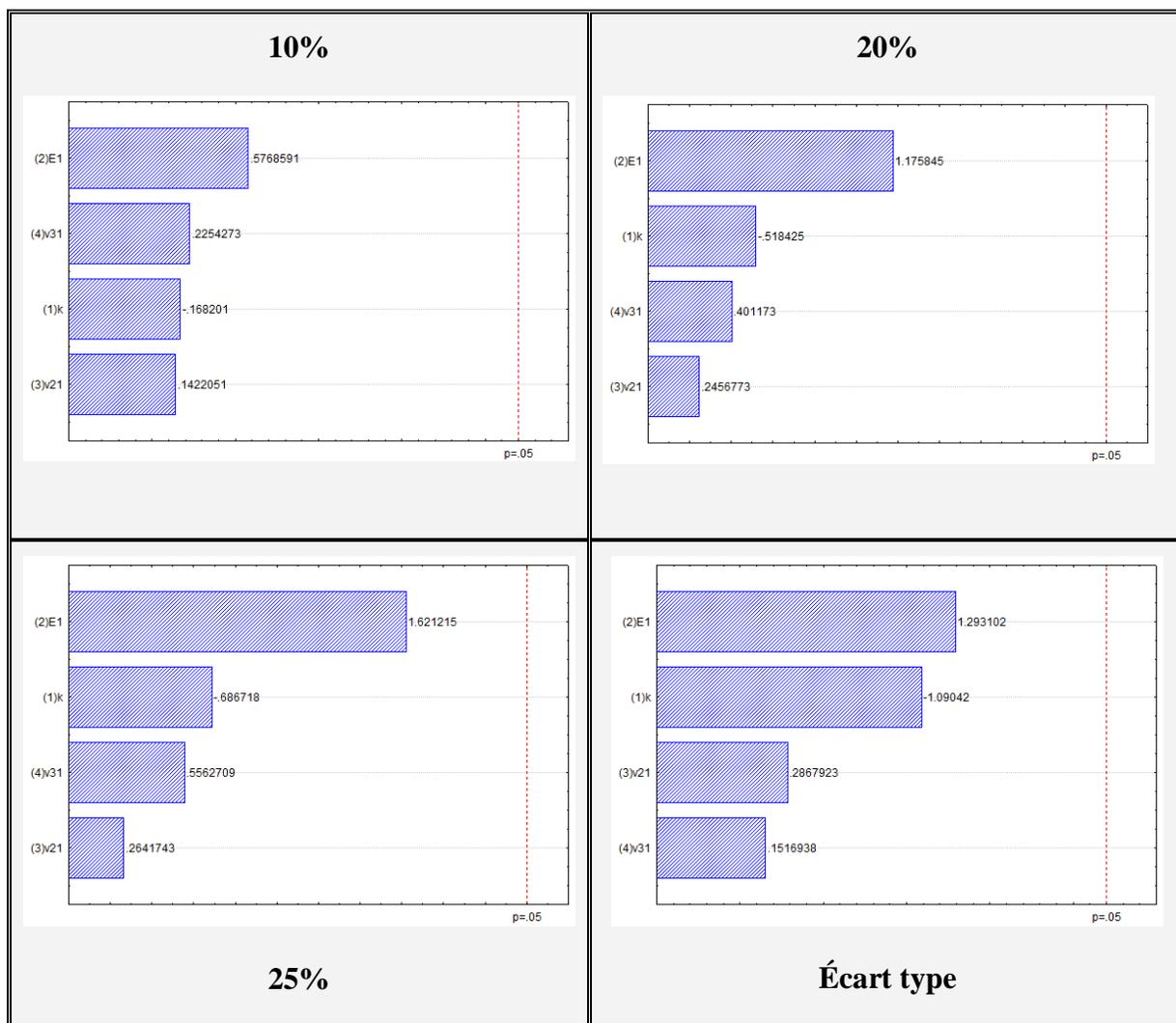


Figure A.15 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour l'erreur de la pente de montée (E_{PM})

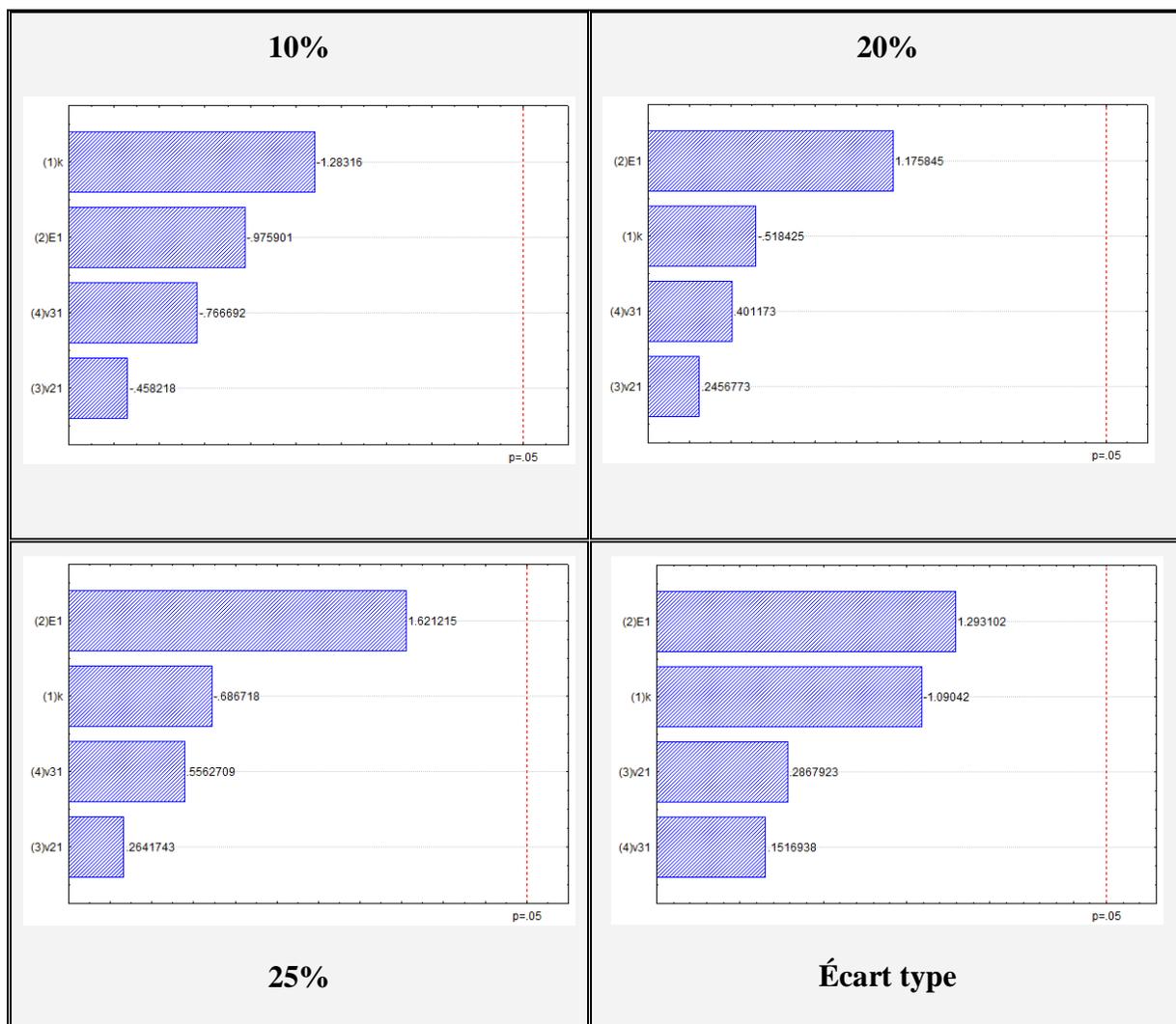


Figure A.16 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour l'erreur de la pente de descente (E_{PD})

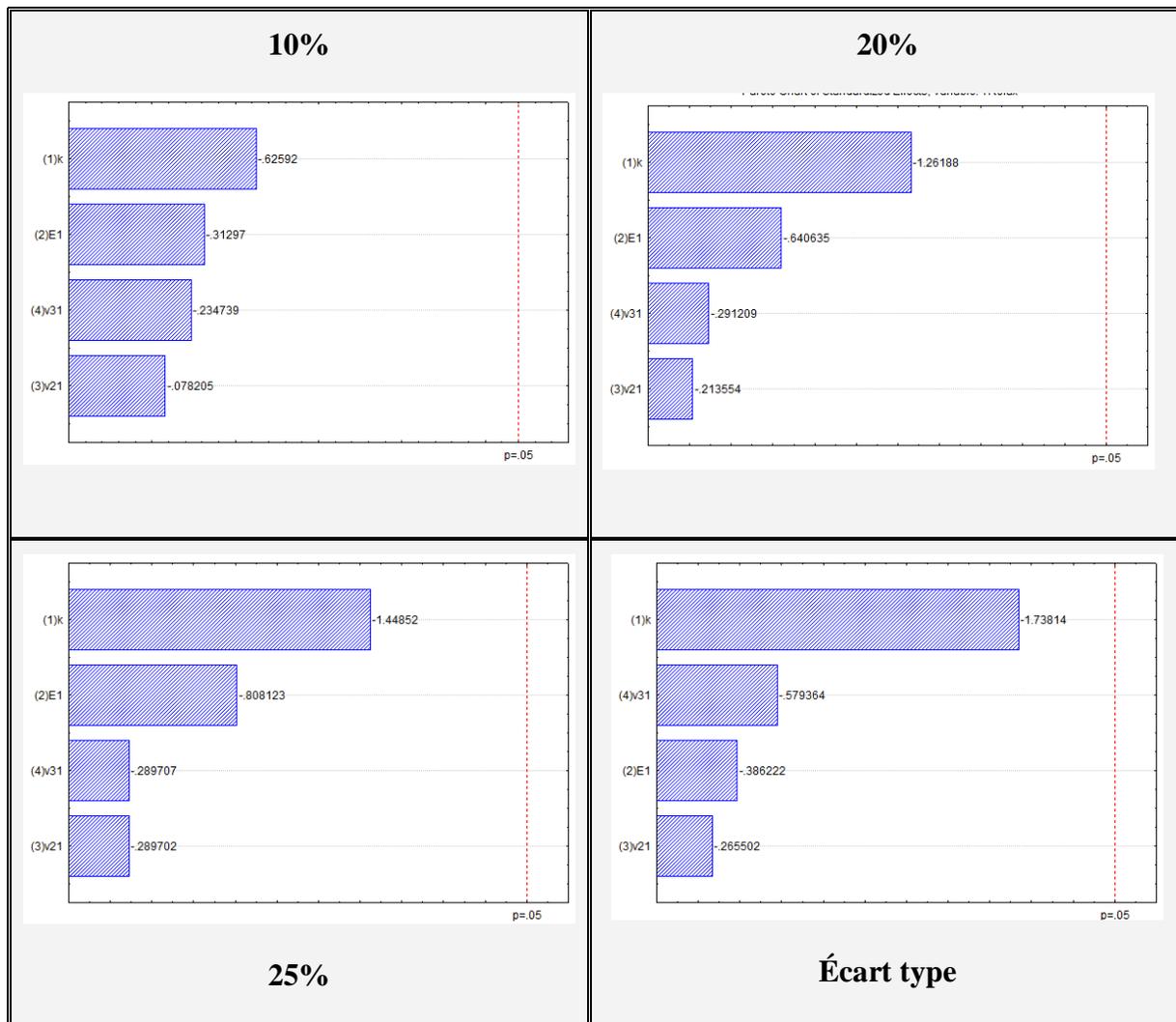


Figure A.17 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour l'erreur du temps de relaxation (E_{trelax})

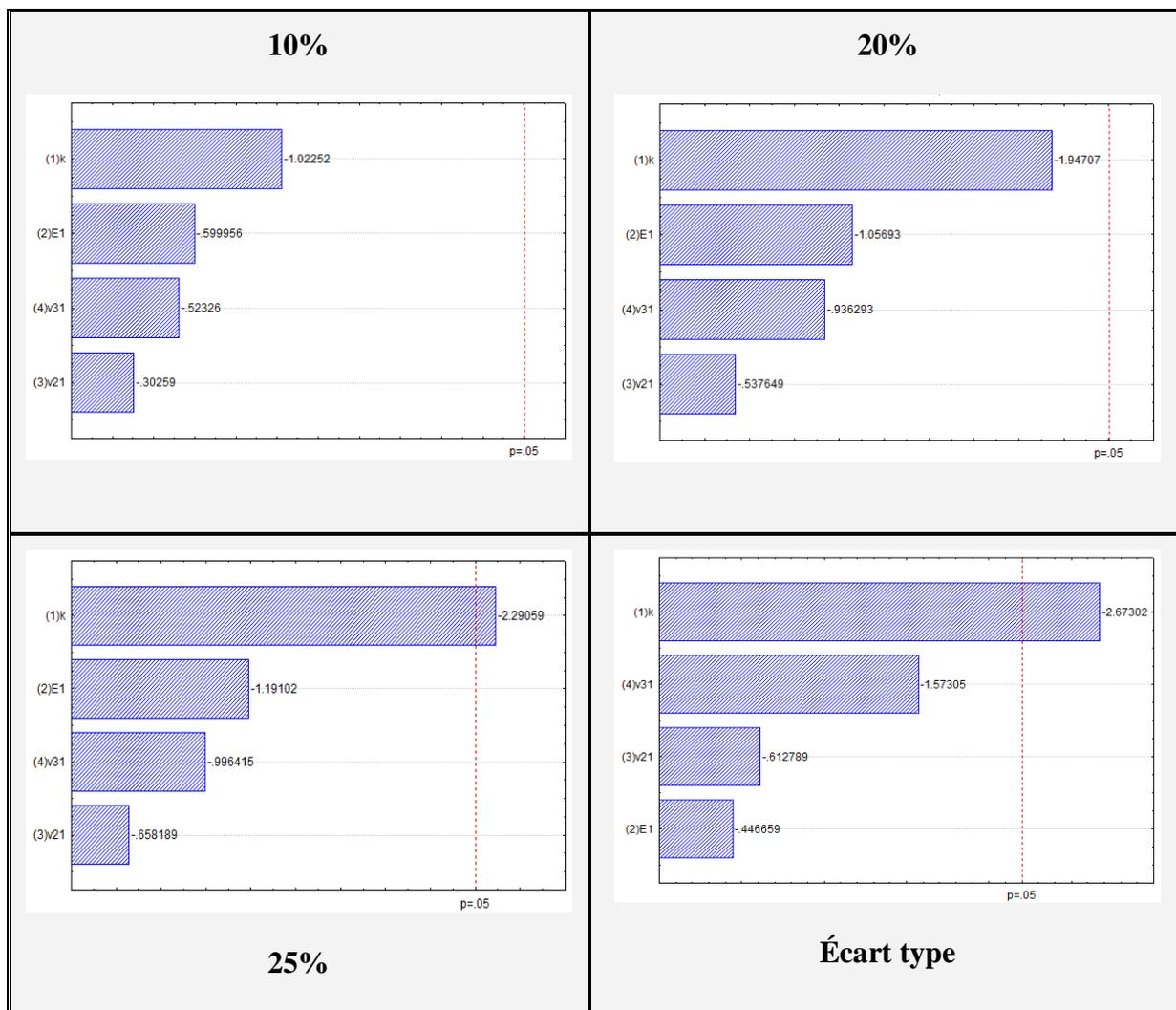


Figure A.18 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour E_{ajouts}

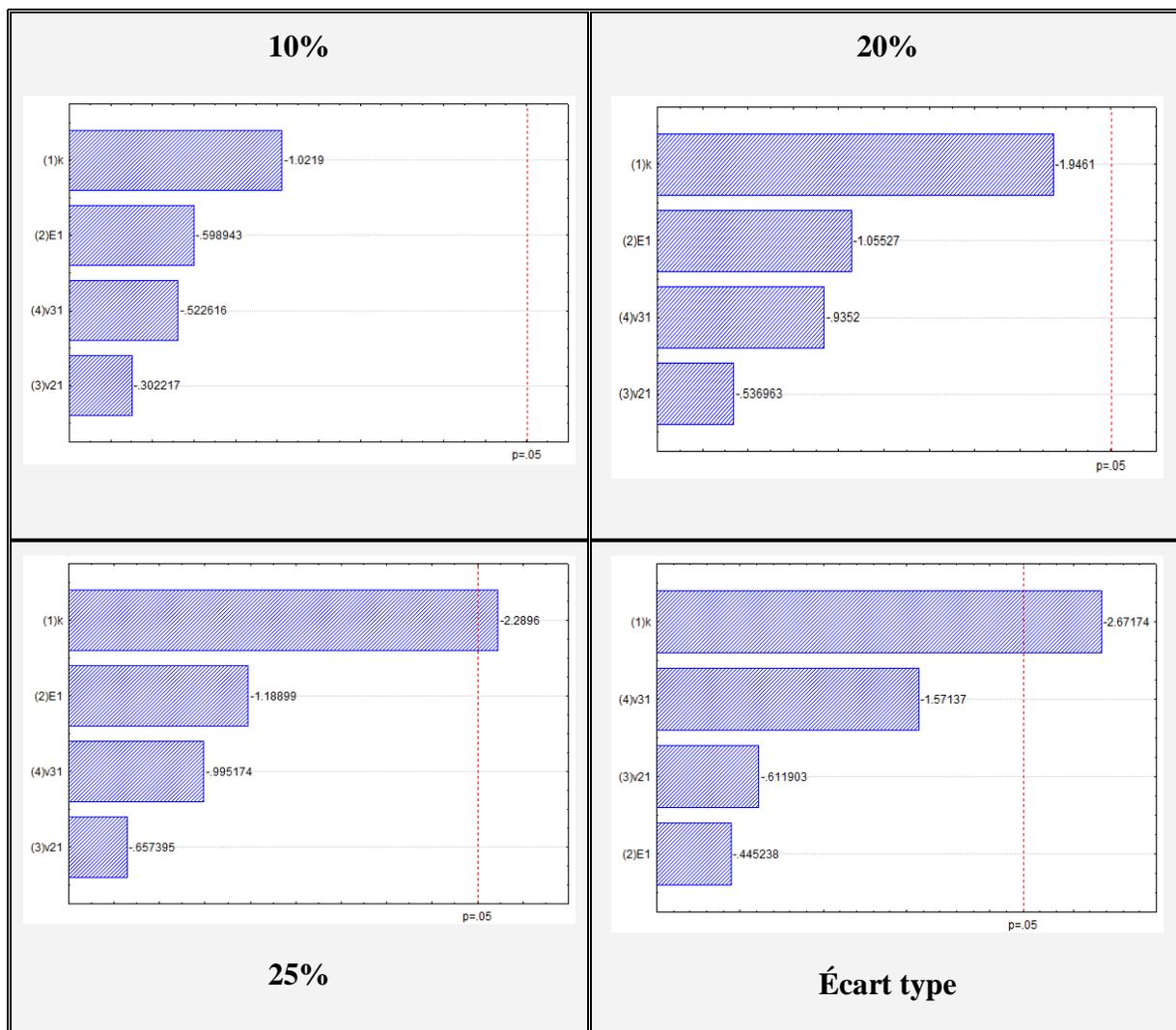


Figure A.19 Analyses Pareto pour tous les niveaux de variation pour E_{totale}

ANNEXE B - RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

Le Tableau B.1 présente les épaisseurs et les modules d'Young hors plan (E_3) des trois zones anatomiques de la plaque de croissance, ainsi que leurs contributions au volume total pour trois stades de développement. Ces expériences ont été réalisées précédemment par le Laboratoire de Mécanobiologie Pédiatrique (LMP).

Tableau B.1 Épaisseur et module d'Young hors plan pour les trois zones de la plaque de croissance

Stade	Zone	Épaisseur [μm]	% de la PC complète	E_3 [MPa]
NN	Complète (n=24)	3508		0.52
	Réserve (n=17)	2468	70	0.48
	Proliférative (n=11)	612	17	0.25
	Hypertrophique (n=12)	461	13	0.27
	Total des 3	3541		
4S(a)	Complète (n=11)	2523		0.95
	Réserve (n=2)	1855		0.845
	Proliférative (n=1)	360		0.11
	Hypertrophique	-		-
4S(b)	Complète (n=15)	2299		0.57
	Réserve (n=12)	1798		0.465
	Proliférative (n=6)	411		0.0698
	Hypertrophique (n=6)	324		0.06359
4S	Complète (n=26)	2323		0.71
	Réserve moyenne (n=14)	1806	71	0.52
	Proliférative moyenne (n=7)	404	16	0.0769
	Hypertrophique (n=6)	324	13	0.06359
	Total des 3	2534		
8S	Complète (n=28)	2007		0.49
	Réserve (n=22)	1543	69	0.4166
	Proliférative (n=9)	341	15	0.07118
	Hypertrophique (n=12)	366	16	0.0989
	Total des 3	2250		