

S. 12

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDES NUMÉRIQUES DE LA DIFFUSION COUPLÉE
D'OXYGÈNE, GLUCOSE ET D'ACIDE LACTIQUE
DANS LE DISQUE INTERVERTÉBRAL

DAHIA MOKHBI-SOUKANE
DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D.)
(GÉNIE MÉCANIQUE)

JUIN 2008

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL



Cette thèse intitulée
ÉTUDES NUMÉRIQUES DE LA DIFFUSION COUPLÉE
D'OXYGÈNE, GLUCOSE ET D'ACIDE LACTIQUE
DANS LE DISQUE INTERVERTÉBRAL

présentée par : MOKHBI-SOUKANE Dahbia

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury constitué de :

M. LAKIS Aouni A., Ph.D., président

M. SHIRAZI-ADL Aboulfazl, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. JOLICOEUR Mario, Ph.D., membre

Mme. YOUSEFI Azizeh Mitra, Ph.D., membre

DÉDICACE

Je dédie ce travail à la mémoire de ceux dont la douleur de les avoir perdus ne m'a pas fait oublier le bonheur de les avoir connus :

À mon père M'hand Mokhbi,

À ma tante Yamina Kheffache

À mes grands-pères.

Et à ceux qui m'ont soutenue durant toutes ces années de labeur :

À ma très chère maman Mme Dhya Mokhbi et à ma grand-mère Titis,

À mon très cher fils Amine, Malika, Soad et Said,

À ma très chère belle famille, nièces et neveux, belles sœurs et beaux frères,

À ma très chère tante Terkia, Yemma azizou, et à tous mes oncles,

À M. Ahcene Tazerout pour son rôle paternel,

Et enfin à mon meilleur ami et époux, Dr Sofiane Soukane.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail, particulièrement mon directeur de recherche Monsieur Aboufazl Shirazi-Adl pour avoir cru en mes capacités à accomplir ce travail de recherche et pour son excellent encadrement et direction. Je remercie également Madame Jill Urban, professeure à l'université d'Oxford, pour sa collaboration et son assistance dans ce projet ainsi que le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en génie du Canada (CRSNG) pour sa contribution financière durant la réalisation de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Aouni Lakis, Madame Azizeh Mitra Yousefi, Monsieur Mario Jolicoeur ainsi que Monsieur Pierre Savard pour avoir accepté d'évaluer mon travail et faire partie de mon jury.

Je suis très reconnaissante à l'égard de tous mes amis et collègues de la section mécanique appliquée pour leur précieuse collaboration. J'adresse particulièrement ma profonde gratitude à Abdel, Babak, Mitra, Navid, Reza, et Youcef de la section mécanique appliquée, ainsi qu'à Karina et Karima pour leur soutien continu.

Et enfin je n'oublie pas le soutien inestimable de mon époux, ma sœur Malika ainsi que ma famille et amis à Montréal et en Algérie durant toutes ces années.

RÉSUMÉ

Le mal de dos lombaire est l'une des causes majeures d'invalidité, c'est un problème de santé qui représente un immense poids socio-économique sur les sociétés industrialisées. Même si son étiologie reste peu comprise, la plupart des cas sont associés avec la dégénérescence des disques intervertébraux. Comme le disque est la structure avasculaire la plus large du corps, les cellules, pour leur fonctionnement normal, dépendent d'un apport nutritif adéquat (oxygène et glucose) et de la suppression des dérivés métaboliques (acide lactique) via les vaisseaux sanguins au dessus des plaques cartilagineuses ainsi qu'à la périphérie de l'anneau. Les petits solutés sont principalement transportés du et vers le disque par un processus de diffusion. Le gradient des concentrations se développe dépendamment de l'équilibre entre les taux de transport et les taux de l'activité cellulaire. Les taux de consommation et de production sont couplés via le pH extracellulaire qui résulte de l'interdépendance des gradients des solutés.

La présente étude numérique a pour but d'investiguer la nutrition du disque et les facteurs qui l'affectent en évaluant les concentrations d'oxygène, glucose et d'acide lactique dans le disque en tenant compte du couplage entre ces espèces via le niveau du pH dans le tissu ainsi que des relations non-linéaires concentration-consommation (pour le glucose et l'oxygène) et concentration-production pour l'acide lactique.

Un programme en éléments finis a été développé pour résoudre les équations couplées et non-linéaires de diffusion qui gouvernent le transport des solutés dans le disque intervertébral humain en considérant des géométries axisymétriques et 3D. Due à la forte non-linéarité des termes sources, une approche pseudo transitoire avec un schéma d'intégration «backward» a été utilisée pour améliorer la convergence. Les apports nutritifs sont supposés à la périphérie de l'anneau et sur les plaques cartilagineuses au dessus du noyau et de l'anneau interne, dans tous les cas la région au dessus du noyau externe demeure complètement imperméable. Les modèles représentent des régions

distinctes : les plaques cartilagineuses, le noyau, l'anneau interne et externe. Les diffusivités des solutés sont supposées isotropes dans une même région mais varient d'une région à l'autre, comme est le cas pour les densités cellulaires et la teneur en eau.

Le modèle est initialement validé en comparant ses résultats avec ceux obtenus par un code de calcul commercial. L'importance du couplage entre les taux de consommation/production-concentration avec le niveau du pH est ensuite examinée. Les effets des altérations dans la surface d'échange des plaques cartilagineuses adjacentes au noyau et/ou anneau interne sur le transport des nutriments sont subséquemment déterminés où la porosité ou d'une manière équivalente la diffusivité relative est variée entre 100% (complètement perméable) et 0% (complètement imperméable). De plus, les changements dans la géométrie du disque et dans la diffusivité des tissus sous une charge de compression statique associée à une perte de fluide de 11% et de 20% sont étudiés. Les altérations dans la diffusivité des solutés suite à une fracture centrale des plaques cartilagineuses telle qu'observée dans un nœud de Schmorl sont également examinées. Finalement, les effets de l'augmentation du taux métabolique cellulaire par 25%, 50% ou 100% suite à l'injection de facteurs de croissance ainsi que les altérations de la posture lombaire (cyphotique ou lordotique) par $\pm 2^\circ$ ou $\pm 4^\circ$ sur les valeurs extrêmes des nutriments et les concentrations des métabolites et sur leurs positions spatiales sont étudiés.

La concentration de l'oxygène et de glucose diminue avec la distance loin des sources d'approvisionnement, sur les plaques cartilagineuses et à la périphérie de l'anneau externe atteignant un minimum au centre du disque où la distance par rapport à l'apport sanguin est plus élevée. Inversement, la concentration de l'acide lactique est plus élevée au centre du disque et minimale au voisinage des sources d'approvisionnement. Les simulations suggèrent que le couplage influence les concentrations d'oxygène et d'acide lactique dans le disque, en particulier le gradient des concentrations à la mi-

hauteur du disque à l'interface noyau/anneau où les solutés atteignent leurs valeurs extrêmes, minimale pour l'oxygène et maximale pour l'acide lactique.

Les perturbations des plaques cartilagineuses (calcification et fractures) et les charges mécaniques influencent substantiellement la distribution des nutriments dans le disque ainsi que l'amplitude et la position des concentrations extrêmes; maximales pour l'acide lactique et minimales pour l'oxygène et le glucose. Les résultats démontrent également une dépendance non-linéaire des concentrations des solutés en fonction de la surface d'échange des plaques cartilagineuses; il existe un seuil critique en dessous duquel la nutrition est sérieusement perturbée. De ce fait, le glucose semble être le soluté critique pour la survie des cellules du disque.

Dans un état avancé de dégénérescence du disque où l'apport nutritif est déjà perturbé, les effets de la stimulation métabolique sont évalués à être encore plus sévères et l'injection de facteurs de croissance peuvent accélérer la dégénérescence plutôt que de l'inverser. Les simulations indiquent également que la posture cyphotique associée à une flexion avant augmente les concentrations d'oxygène et de glucose dans la configuration de référence tandis que ces concentrations diminuent sous une flexion arrière. Ces différences relatives vont s'accroître encore plus si l'on compare la posture fléchie directement avec la posture en extension plutôt qu'avec une posture neutre.

Même si l'allure des concentrations prédites par le modèle 3D reste la même que celles des modèles axisymétriques, la position et l'amplitude des concentrations extrêmes sont substantiellement modifiées démontrant ainsi l'importance de la considération d'une géométrie 3D réaliste. Les résultats suggèrent également que pour une estimation réaliste des nutriments et des gradients de métabolite à travers le disque, il serait important de prendre en considération le couplage entre le taux de synthèse et la concentration des nutriments/métabolites.

La modélisation du transport des nutriments peut significativement aider à comprendre comment plusieurs facteurs physiologiques, biochimiques et mécaniques peuvent affecter les profils nutritionnels à travers le disque. Dans des cas où il y a perturbation et/ou perte de perméabilité des plaques cartilagineuses, un changement dans la géométrie, une diminution de diffusivité associée à l'expulsion de fluide, ou dans le cas d'une augmentation des taux métaboliques associée à l'injection de facteurs de croissance, les concentrations des nutriments peuvent chuter à des niveaux inadéquats au maintien de l'activité cellulaire initiant ou accélérant ainsi la dégénérescence du disque. Les résultats soulignent également le rôle crucial d'une nutrition adéquate dans la viabilité des cellules et par conséquent dans le succès de plusieurs interventions thérapeutiques introduites pour la gestion biologique de la dégénérescence du disque.

ABSTRACT

Low-back pain is a major cause of disability and a health problem which places immense social and economic burdens on industrialized societies. Although its aetiology is poorly understood, most cases appear associated with degeneration of the intervertebral discs. As the disc is the largest avascular structure in the body, disc cells depend for their normal function on an adequate supply of nutrients (oxygen and glucose) and the removal of metabolic by-products (lactic acid) via blood vessels at the cartilaginous endplates and annulus periphery. Small solutes are transported to and out of the disc mainly by diffusion. Concentration gradients develop depending on the balance between the rates of transport and rates of cellular activity. Consumption and production rates are coupled via extracellular pH resulting in interdependence of solute gradients.

The present numerical study aims to investigate the disc nutrition and factors affecting it by evaluating the concentrations of oxygen, glucose and lactic acid in the disc while accounting for the coupling between these species via the pH level in the tissue and the nonlinear concentration-consumption (for glucose and oxygen) and concentration-production (for lactate) relations.

An in-house finite element program is developed to solve the nonlinear coupled diffusion equations governing the transport of the solutes in the human intervertebral discs considering both axisymmetric and 3D geometries. Because of the strong nonlinearity of the source terms, a pseudo transient approach with a backward integration scheme is employed to improve convergence. The supply sources are assumed at the outer annulus periphery and disc endplates above nucleus and inner annulus regions with the region above the outer annulus remaining in all cases completely impermeable. The models represent distinct regions; cartilaginous end-plates, nucleus, inner annulus and outer annulus. The solute diffusivities are assumed isotropic within each region but vary from a region to another as is the case for cell densities and water content.

The model is initially validated by comparison of its results with those obtained by a commercially-available package program. The importance of coupling between consumption/production-concentration rates with the pH level is then examined. The effects of changes in the endplate exchange area (EA) adjacent to the nucleus and/or the inner annulus on the transport of nutrients are subsequently determined by altering the porosity or equivalently the relative diffusivity between 100% (completely permeable) and 0% (completely impermeable). Moreover, changes in the disc geometry as well as tissue diffusivities under static compression loading are studied assuming overall fluid losses of 11% and 20%. Alterations in solute diffusion following a central endplate fracture as seen in Schmorl's node are also investigated. Finally, effects of increases in cell metabolic rates by 25%, 50% or 100% following growth factor injection and of alterations in the lumbar posture (kyphotic or lordotic) by $\pm 2^\circ$ or $\pm 4^\circ$ on extreme values of nutrient and metabolite concentrations and their spatial locations are studied.

Oxygen tension as well as glucose concentration decreased with distance from the source of supply at the end-plates and annulus outer periphery, falling to a minimum at the disc center where the distance from blood supply is greatest. Inversely, the lactic acid concentration was highest at the center of the disc and lower at the source supply regions. The simulations indicated that the coupling influenced the oxygen and lactic acid concentrations throughout the disc, in particular the gradient of concentrations along the disc mid-height at the nucleus-annulus boundary where the solutes reached their most critical values; minimum for the oxygen tension and maximum for the lactate.

The endplate disruptions (calcifications and fractures) and mechanical loads substantially influenced the distribution of nutrients throughout the disc as well as the magnitude and location of critical concentrations; maximum for the lactic acid and minimum for oxygen and glucose. Computations also demonstrated a non-linear dependence of species concentrations on exchange area of the endplates; results pointed

to a critical threshold below which the disc nutrition is disrupted significantly. In this respect, the glucose appears to be the critical solute for the survival of the disc cells.

In a degenerated disc, where the nutrient supply is already disrupted, the effects of metabolic stimulation are computed to be severe where growth factor injection may further accelerate disc degeneration rather than reversing it. Simulations also indicated that a kyphotic posture associated with forward flexion increased oxygen and glucose concentrations in the intervertebral disc whereas these concentrations fell under backward flexion postures (i.e., extension). These relative differences would further magnify had a flexed posture been compared directly with an extended rather than a neutral posture.

Even though the trend of solute concentrations was predicted to remain the same in both axisymmetric and 3D model studies, the amplitude and position of the extreme concentrations were substantially modified demonstrating the importance in realistic representation of the disc 3D geometry. Results also suggest that for realistic estimates of nutrient and metabolite gradients across the disc, it is important to take into account the coupling between the rates of synthesis and overall local metabolite/nutrient concentrations.

Modeling nutrient transport can substantially improve the current understanding on how various physiological, biochemical and mechanical factors can affect nutritional profiles throughout the disc. In cases with loss of endplate permeability and/or disruptions therein, changes in geometry and fall in diffusivity associated with fluid expression, or with an increase in metabolic rates associated with a growth factor injection, the nutrient concentrations could fall to levels inadequate to maintain proper cellular activity, thus initiating or accelerating disc degeneration. Results also emphasize the crucial role of adequate nutrition to sustain and improve cell viability and hence in the success of various therapeutic interventions introduced for the biologic management of disc degeneration.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	IV
REMERCIEMENTS.....	V
RÉSUMÉ	VI
ABSTRACT.....	X
TABLE DES MATIÈRES	XIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XVII
LISTE DES FIGURES	XVIII
INTRODUCTION - IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DES MAUX DE DOS LOMBAIRES – IMPLICATION DU DISQUE INTERVERTÉBRAL	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
1.1. Études expérimentales	5
1.1.1. Étude sur le transport et les propriétés des solutés dans le disque intervertébral	5
1.1.2. Études sur les plaques cartilagineuses	11
1.1.3. Effet de la posture et du chargement mécanique	13
1.1.4. Génie tissulaire et réparation biologique	16
1.2. Études numériques et mathématiques	17
CHAPITRE II : ANATOMIE DU DISQUE INTERVERTEBTAL	23
2.1. La colonne vertébrale.....	23
2.2. Le disque intervertébral	25
2.2.1. Le noyau pulpeux (Nucleus pulposus).....	25
2.2.2. L’anneau (Annulus fibrosus)	26
2.2.3. Les plaques cartilagineuses.....	27
2.3. La composition biochimique du disque	27

2.4. Nutrition du disque intervertébral.....	29
2.5. Dégénérescence du disque intervertébral.....	32
CHAPITRE III - OBJECTIFS ET DESCRIPTION DE LA THÈSE	34
CHAPITRE IV - ANALYSIS OF NON LINEAR COUPLED DIFFUSION OF OXYGEN AND LACTIC ACID IN INTERVERTEBRAL DISCS	39
4.1. Abstract	40
4.2. Introduction.....	40
4.3. Methods.....	43
4.3.1. Finite Element Formulation:	44
4.3.2. Finite Element Model:	45
4.3.3. Coupling Equations:.....	46
4.4. Results.....	47
4.5. Discussion	48
4.6. Acknowledgements:.....	52
4.7. References.....	52
CHAPITRE V - COMPUTATION OF COUPLED DIFFUSION OF OXYGEN, GLUCOSE AND LACTIC ACID IN AN INTERVERTEBRAL DISC.....	61
5.1. Abstract.....	62
5.2. Introduction.....	62
5.3. Methods.....	65
5.3.1. Finite Element Model	65
5.3.2. Coupling Equations.....	65
5.3.3. Parametric Studies	66
5.4. Results.....	68
5.5. Discussion	69
5.6. Acknowledgements:.....	73
5.7. References.....	73

CHAPITRE VI - INVESTIGATION OF SOLUTE CONCENTRATIONS IN A 3D MODEL OF INTERVERTEBRAL DISC	88
6.1. Abstract.....	89
6.2. Introduction.....	89
6.3. Methods.....	92
6.3.1. Finite Element Model:	92
6.3.2. Coupling Equations:.....	94
6.3.3. Parametric Studies	94
6.4. Results.....	96
6.5. Discussion.....	98
6.6. Acknowledgements:.....	102
6.7. References.....	102
CHAPITRE VII : DISCUSSION GÉNÉRALE.....	117
7.1. Validation du programme développé.....	117
7.2. Sensibilité au maillage	118
7.3. Évaluation du modèle	121
7.3.1. Importance du couplage.....	121
7.3.2. Comparaison du modèle avec les modèles précédents	122
7.3.3. Évaluation du modèle : géométries, propriétés et conditions aux rives.....	125
7.3.4. Géométrie axisymétrique versus tridimensionnelle.....	128
7.4. Validation des résultats avec les études antérieures	130
7.5. Implications cliniques	131
7.5.1. Effet de la perturbation de la plaque : Calcification des plaques (porosité) :	131
7.5.2. Effet de la fracture de la plaque : nœud de Schmorl.....	135
7.5.3. Effet du chargement mécanique : charge de compression.....	136
7.5.4. Effet de la posture : cyphotique versus lordotique.....	137

7.5.5. Effet de l'augmentation du taux métabolique : injection des facteurs de croissance	138
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	140
REFERENCES	145
ANNEXE : MODELISATION DU DISQUE	160