

ST2 – Bioingénierie : Produire, Protéger, Réparer



CentraleSupélec

Enseignement d'intégration n°1

Biomatériaux pour la reconstruction osseuse

Intervenants : Mehdi Ayouz, Bertrand David, Hervé DUVAL, Didier Letourneau, Behnam Taïdi



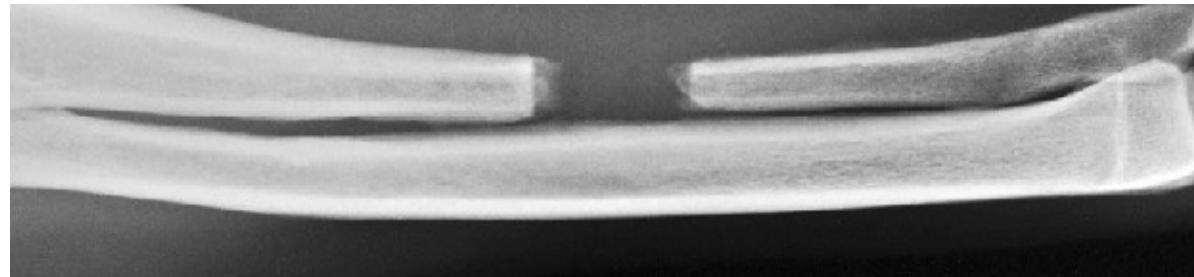
Contexte clinique de la reconstruction osseuse

Besoin de greffons osseux pour répondre à plusieurs indications cliniques

1) Grande perte de substance

- Fractures non résolues
- Tumeurs
- Infections

cicatrisation osseuse impossible

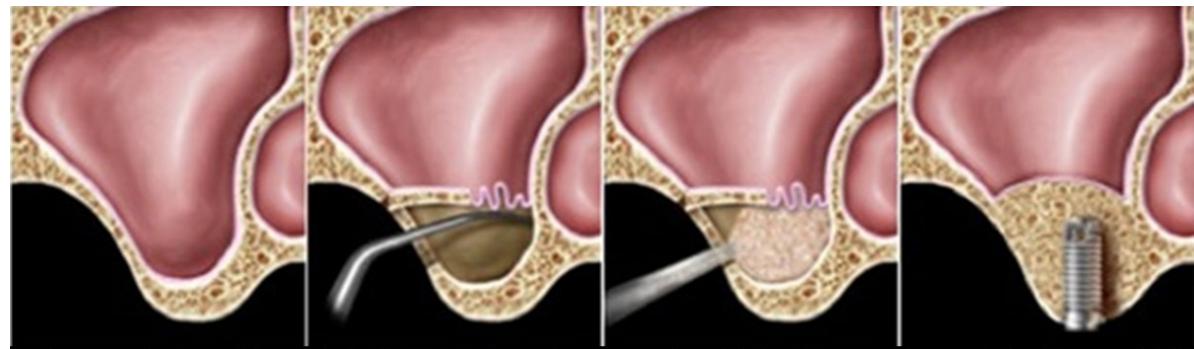


Theyse et al., 2006, Journal of Bone and Mineral Metabolism

2) Besoin d'augmentation

- Reconstruction maxillo-faciale
- Fixations de prothèses

Implant dentaire avec élévation du sinus : « sinus lift »



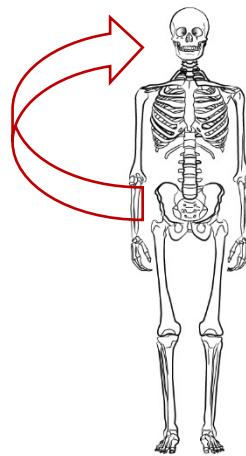
© Dr Vincent Ronco 2016

Contexte clinique de la reconstruction osseuse

L'autogreffe osseuse : « gold standard » chirurgical

1) Principe de la procédure : donneur = patient

- Prélèvement de substance
(ex : crête iliaque)
- Implantation du greffon



2) Limitations de l'autogreffe

- Stock de greffon limité
- Morbidité: taux d'échec pouvant atteindre 50%

3) Besoin de substituts de remplacement :

- **Implantables**
- **Industrialisables**

} « Faisabilité »

- **Biocompatibles**
- **Cellularisables**
- **Biodégradables**

} « Pertinence biologique »

Calori et al. *Injury*, 2013 ; Yeatts et Fisher. *Bone*, 2011 ; O'brien, *Mater. Tod.*, 2011

Les différents types de substituts osseux

1) Les greffons osseux cadavériques

- Allogreffes
- Xénogreffes



Bone Bank Allograft™

2) Les dérivés de produits biologiques

- Hydroxyapatite naturel
- Extraits de coraux



ProOsteon™

3) Les produits synthétiques

- Céramiques (β -TCP, ...)



IngeniOs®

- Verres

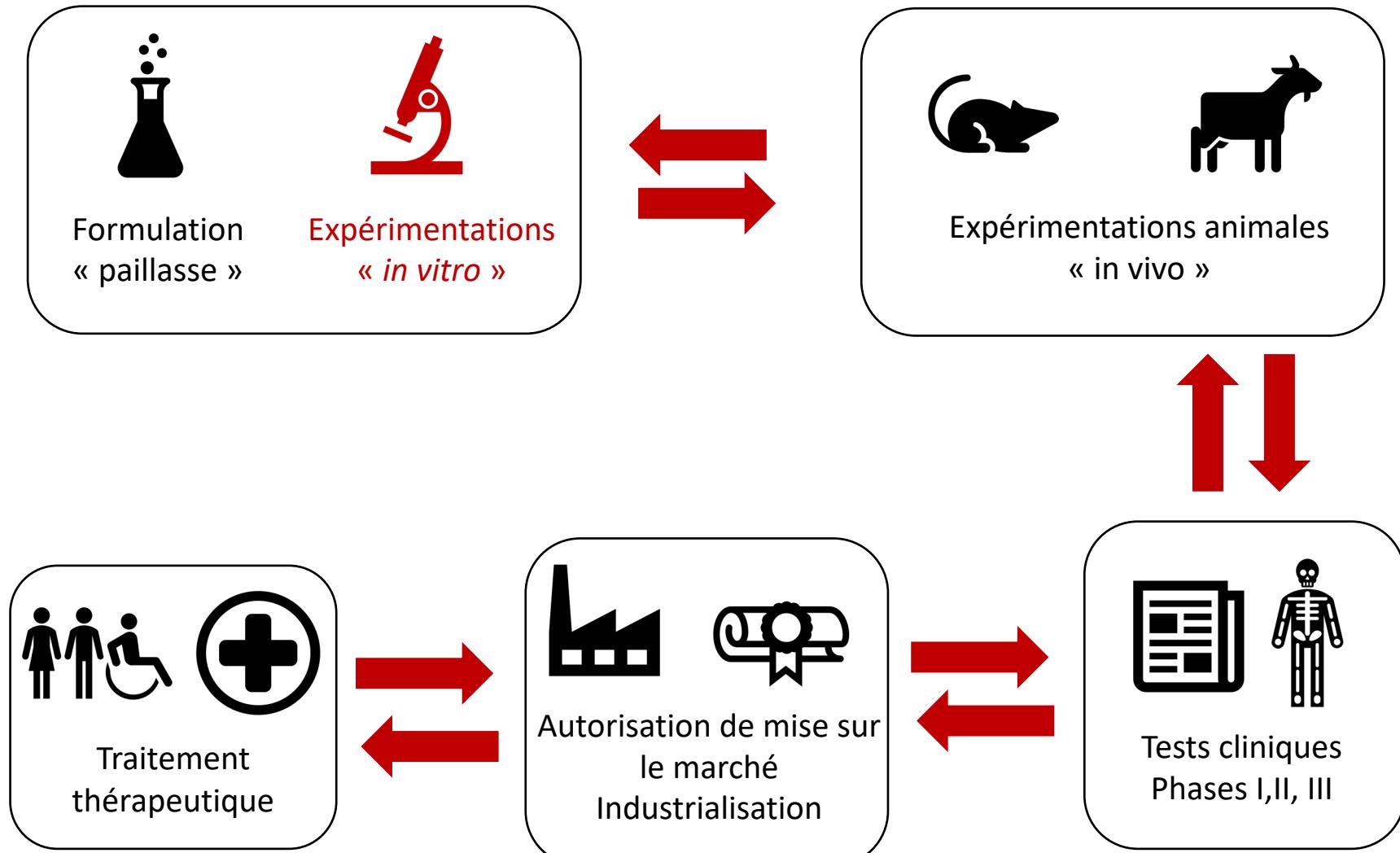
- Polymères, d'origine
 - Synthétique



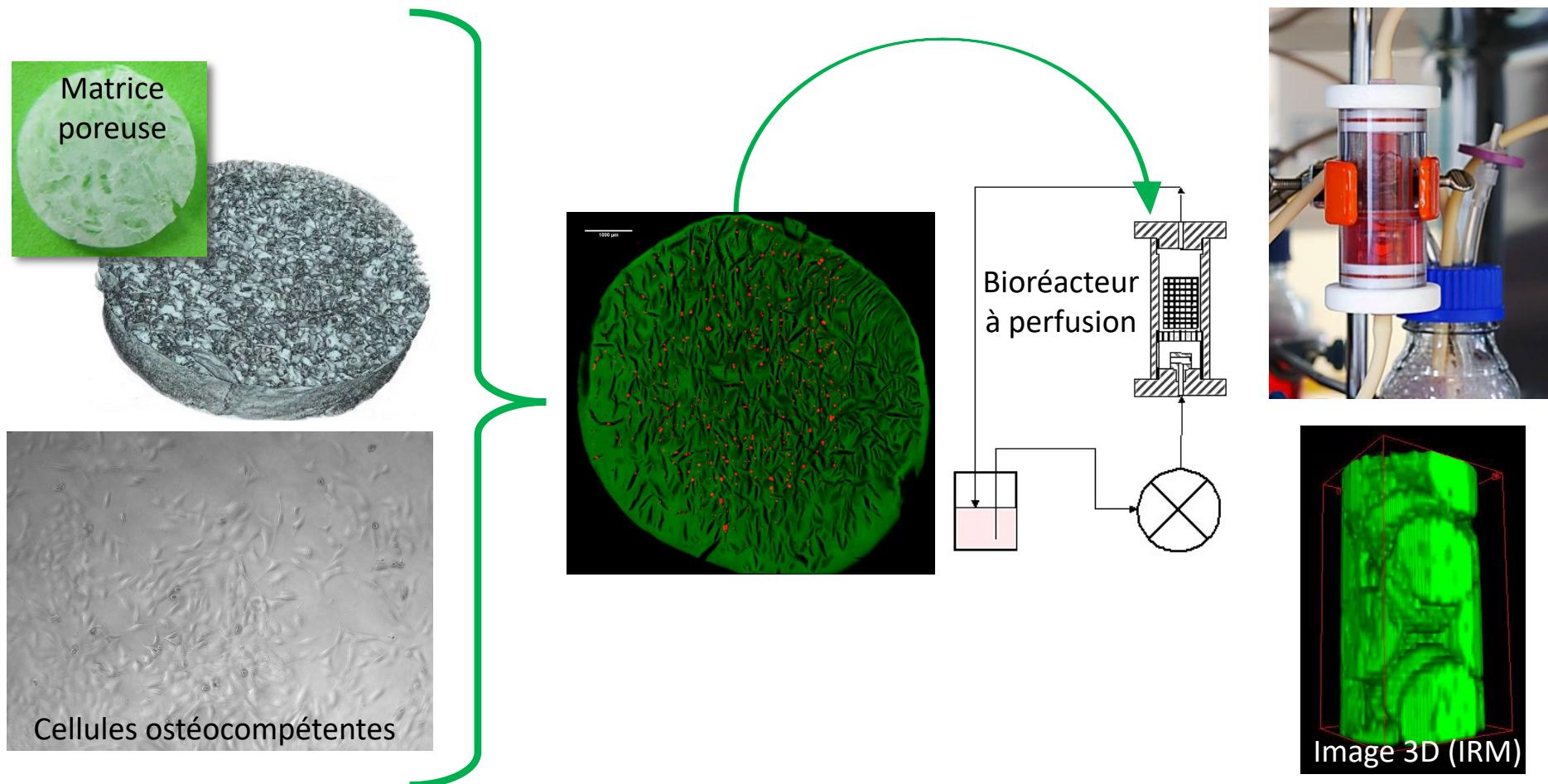
C-ment®

- Naturelle (Soie, collagène, polysaccharides, ...)

Démarche scientifique pour la mise au point d'un substitut osseux synthétique



Bioréacteur à perfusion pour étudier « in vitro » la reconstruction d'un défaut osseux



A moyen terme, les bioréacteurs permettront de produire des substituts osseux sous forme de matrices cellularisées à partir de cellules souches du patient.

AAPG2021 – PRC

Sciences de la vie
- Axe Innovation
biomédicale

Projet HydrOs

Bertrand David, CR CNRS, MSSMat

Hydrogel poreux sous perfusion : modélisation et optimisation d'un modèle in vitro de reconstruction de défaut osseux

42 mois ; 1 janvier 2022-30 juin 2025

Coordinateur

Bertrand David, CRCN CNRS, MSSMat, CS

Partenaires

Hervé Duval, Pr, LGPM, CS

Didier Letourneur, DRCE CNRS, LVTS Inserm, Univ Paris

Joëlle Amédée, DRCE INSERM, BIOTIS Inserm, Univ Bordeaux

AAPG2021 – PRC

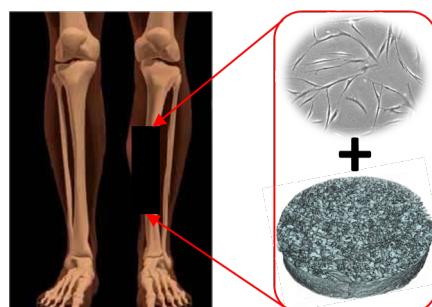
Sciences de la vie - Axe Innovation biomédicale

Projet HydrOs

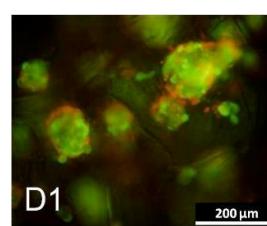
Bertrand David, CR CNRS, MSSMat

Description des objectifs

Sur la base de données à l'interface de la physique, de la mécanique et de la biologie, HydrOs a pour objectif de produire des substituts osseux ostéogènes à partir d'une coculture de Cellules Souches Mésenchymateuses (CSMs) et de cellules endothéliales ensemencées dans des matrices poreuses d'hydrogels de polysaccharides supplémentées ou non en hydroxyapatite, cultivées dans un bioréacteur à perfusion caractérisé expérimentalement et numériquement.



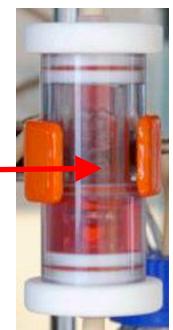
Régénérer le tissu osseux



Sphéroïdes
CSMs + CE



Matrices



Bioréacteur

AAPG2021 – PRC

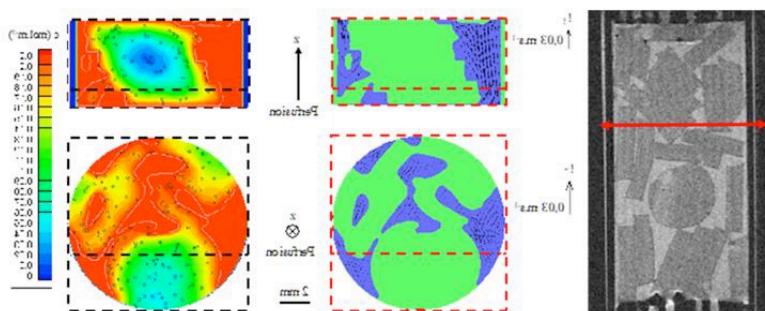
Sciences de la vie
- Axe Innovation
biomédicale

Projet HydrOs

Bertrand David, CR CNRS, MSSMat

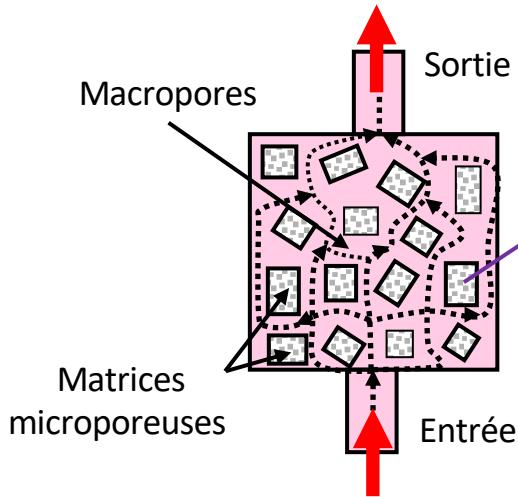
Hypothèses de recherche

- Les simulations permettront de déterminer de manière prédictive la forme des matrices et leur arrangement optimal dans le bioréacteur pour obtenir un apport d'O₂, de nutriments et de contraintes mécaniques appropriés au sein du bioréacteur
- la maîtrise du contrôle du diamètre des pores des hydrogels permettra de contrôler la taille des sphéroïdes afin de mieux orienter les CSMs vers la voie ostéoblastique
- L'hydrodynamique au sein du bioréacteur favorisera le maintien d'une haute viabilité cellulaire à long terme tout en favorisant la différenciation ostéoblastique et l'établissement d'un réseau vasculaire au sein des sphéroïdes.



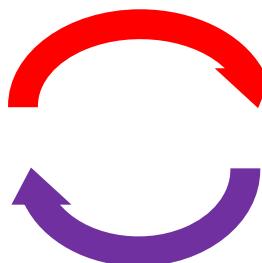
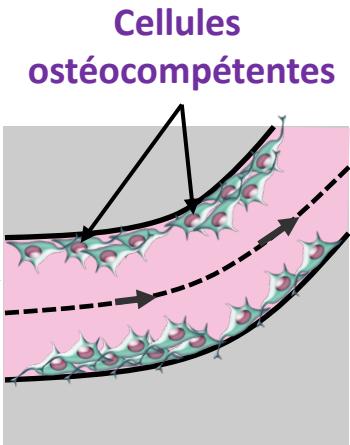
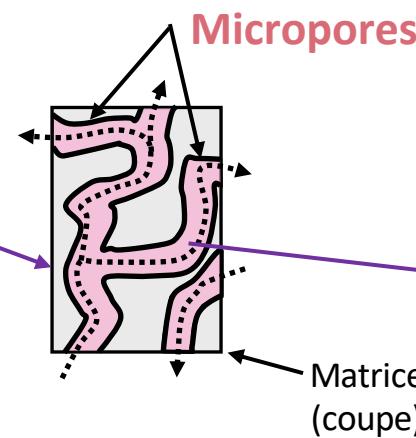
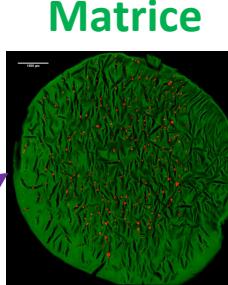
Modéliser la dynamique du bioréacteur

Bioréacteur à perfusion



Liquide de perfusion

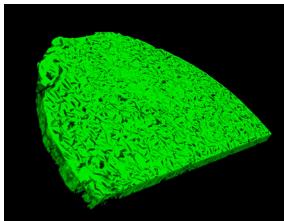
- Apport de nutriments et d'oxygène
- Elimination des déchets
- Stimulation mécanique



Prolifération cellulaire

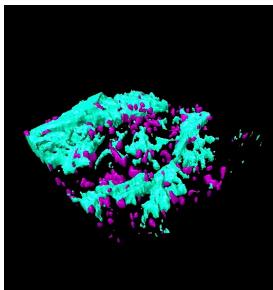
- Consommation
- Diminution de la porosité locale
- Impact sur l'hydrodynamique

Enseignement d'intégration



Objectifs:

- Comprendre et évaluer l'impact des conditions opératoires et de la morphologie des matrices
- Optimiser la cellularisation et la viabilité des cellules



Démarche:

- Confrontation au réel :
Initiation à la culture cellulaire
- Modélisation multiphysique :
Agrégation de champs disciplinaires différents
- Simulation numérique :
Etude paramétrique
Optimisation

Livrables:

- Code de calcul, fichiers résultats
- Fichier ppt qui rend compte de votre travail
- Exposé oral de 20 min

Enseignement d'intégration

Livrables/attendus (détails):

- Code(s) de calcul commenté(s)
- Sélection de fichiers input + fichiers résultats associés
- Fichier ppt qui rend compte de votre travail:
 - Support de votre présentation orale
 - Annexes détaillant
 - Le(s) modèle(s)
 - leur implémentation numérique, informatique
 - Résultats intermédiaires et finaux
 - Liste des références bibliographiques
- Exposé oral de 20 min suivi de 10 min de questions

4 Compétences Travailées lors de l'Enseignement d'Intégration (EI) : C1, C4, C7 C8



Ces ingénieurs maîtrisent la **science et la technique** en ayant une forte capacité de **conceptualisation et d'abstraction**, ainsi qu'une forte compétence dans le domaine des **systèmes complexes**.



C1

Analyser, concevoir et réaliser des systèmes complexes à composantes scientifiques, technologiques, humaines et économiques

C2

Développer une compétence approfondie dans un domaine scientifique ou sectoriel et une famille de métiers



Ce sont **des innovateurs et des leaders qui se réalisent dans la prise d'initiative et dans l'action**, en créant de la valeur économique et sociale et ce, au plan international.

C3

Agir, entreprendre, innover en environnement scientifique et technologique

C4

Avoir le sens de la création de valeur pour son entreprise et ses clients



Ils sont **à l'aise et innovants dans les grandes mutations technologiques et sociétales et, en particulier, dans le monde numérique**.

C5

Etre à l'aise dans un environnement multiculturel et international

C6

Etre à l'aise et innovant dans le monde numérique

Humanistes, ils sont sensibles aux enjeux de société, ont le sens des responsabilités et le respect d'autrui.



C7

Savoir convaincre

C8

Mener un projet, une équipe

C9

Agir en professionnel responsable. Penser, agir de façon éthique.

Les mises en situation et l'évaluation des compétences se feront essentiellement dans les enseignements d'intégration, les stages, les projets, des ateliers compétences et la vie associative

Enseignement d'intégration

- **Validation de l'EI si note supérieure ou égale à 12**
- **Validation des compétences C1 et C7 si note EI ≥ 14**
- **Validation de la compétence C4 par le jury**
 - Diapo explicitant la valeur créée et apportée au client
- **Validation de la compétence C8 par les encadrants**
 - Autoévaluation: ce qui a bien fonctionné + pistes d'amélioration

Pénalité et procédure en cas d'absence pour l'EI

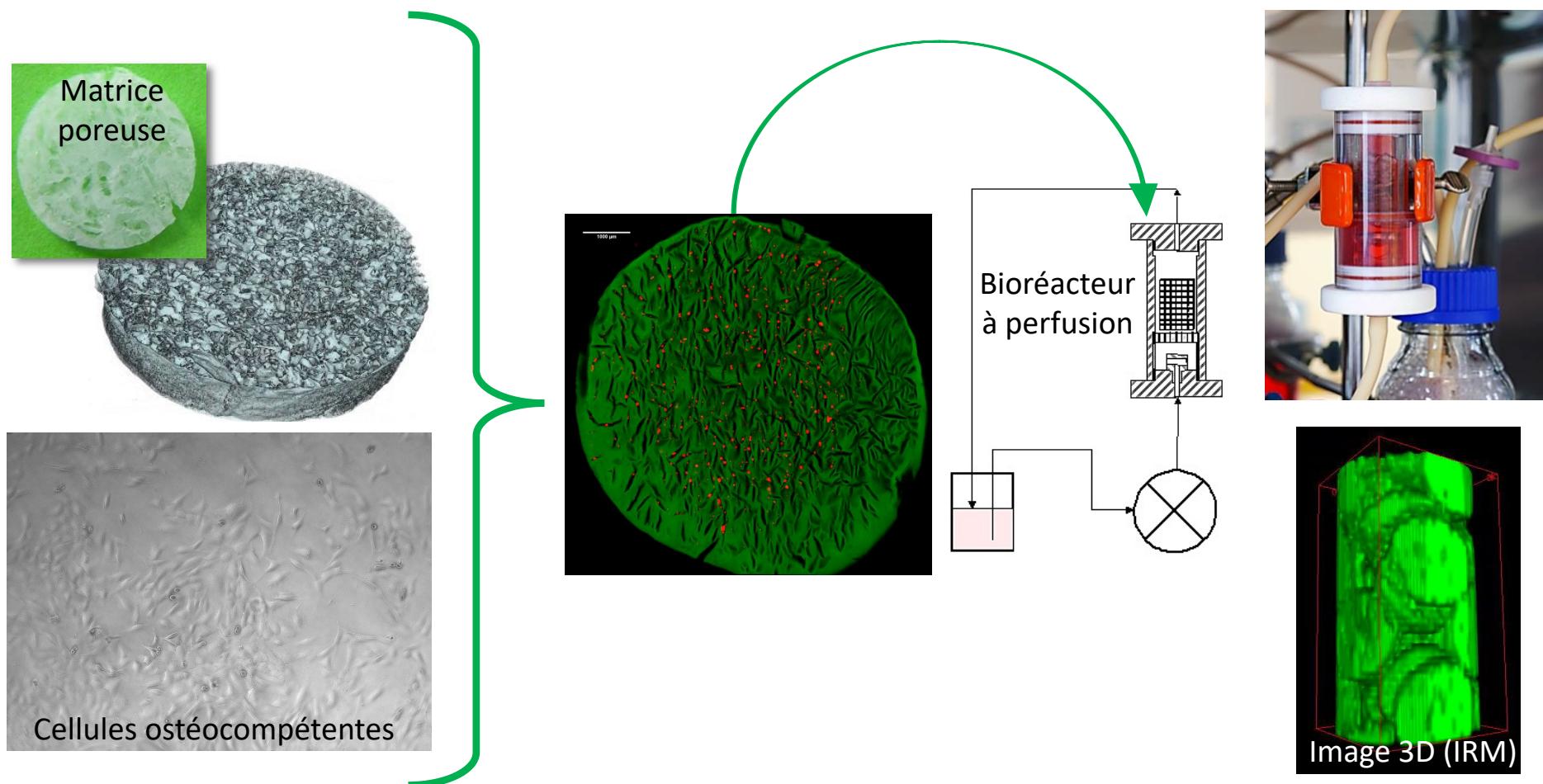
Procédure à suivre

- Prévenir le responsable de l'EI
- Transmettre par mail **un justificatif** de votre absence **à la direction des études**

Pénalité en absence de justificatif

- Une pénalité de 2 points par demi-journée d'absence sur la note
- Son application relève de la direction des études

Bioréacteur à perfusion pour étudier « in vitro » la reconstruction d'un défaut osseux

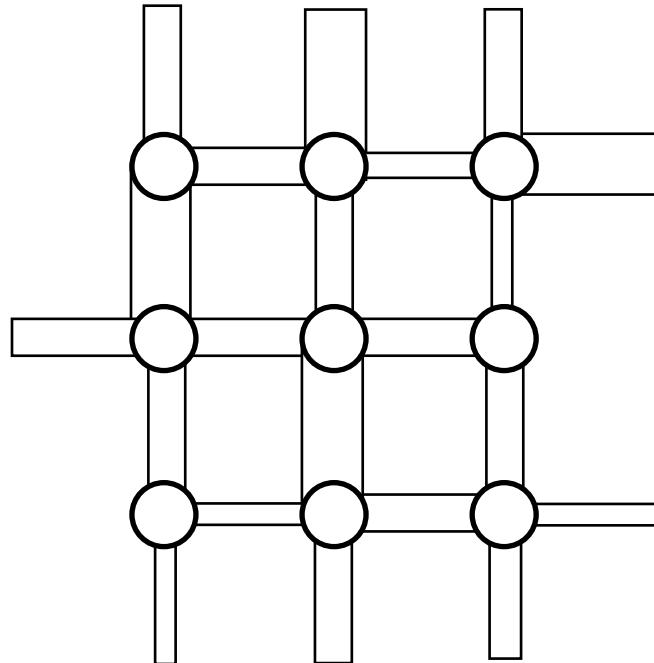


A moyen terme, les bioréacteurs permettront de produire des substituts osseux sous forme de matrices cellularisées à partir de cellules souches du patient.

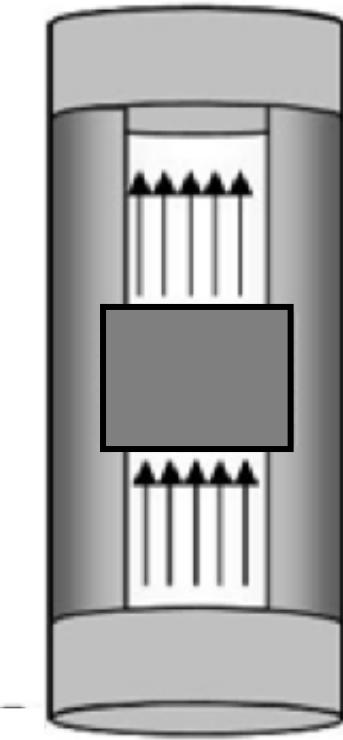
Différentes classes de modèles



Modèle microscopique



Modèle mésoscopique

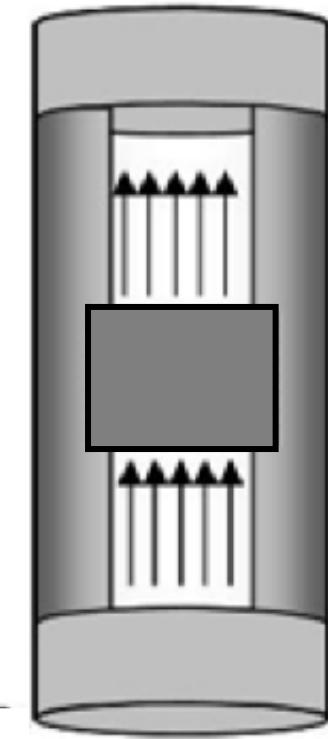
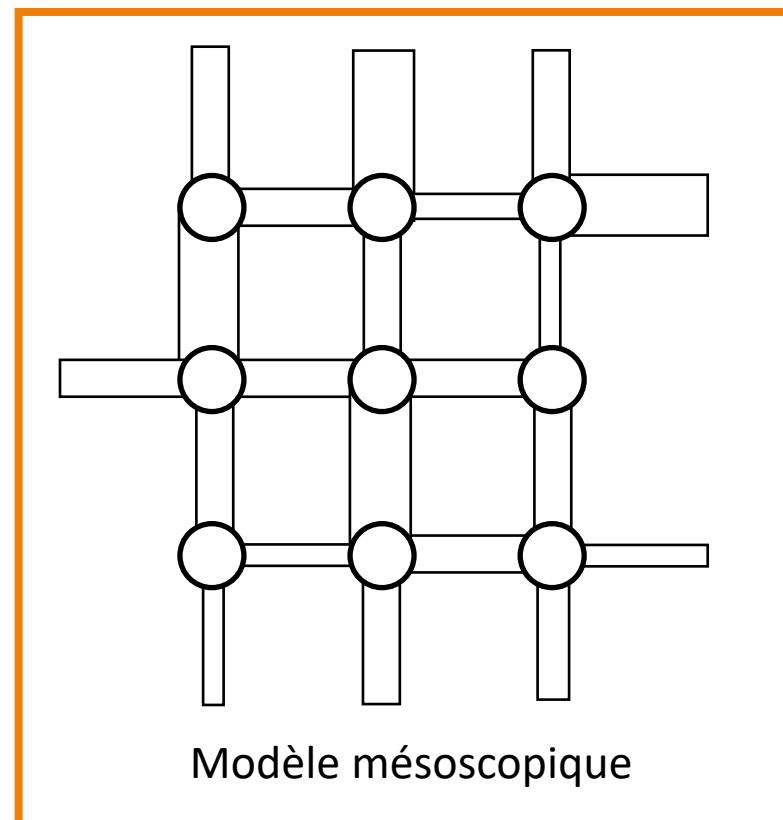


Modèle macroscopique

Différentes classes de modèles



Modèle microscopique



Modèle macroscopique

Modélisation microscopique

Résolution des équations de transport (Navier-Stokes, convection-diffusion) à l'échelle de la microgéométrie

$$\nabla \cdot \boldsymbol{v} = 0 \quad (\text{fluide incompressible})$$

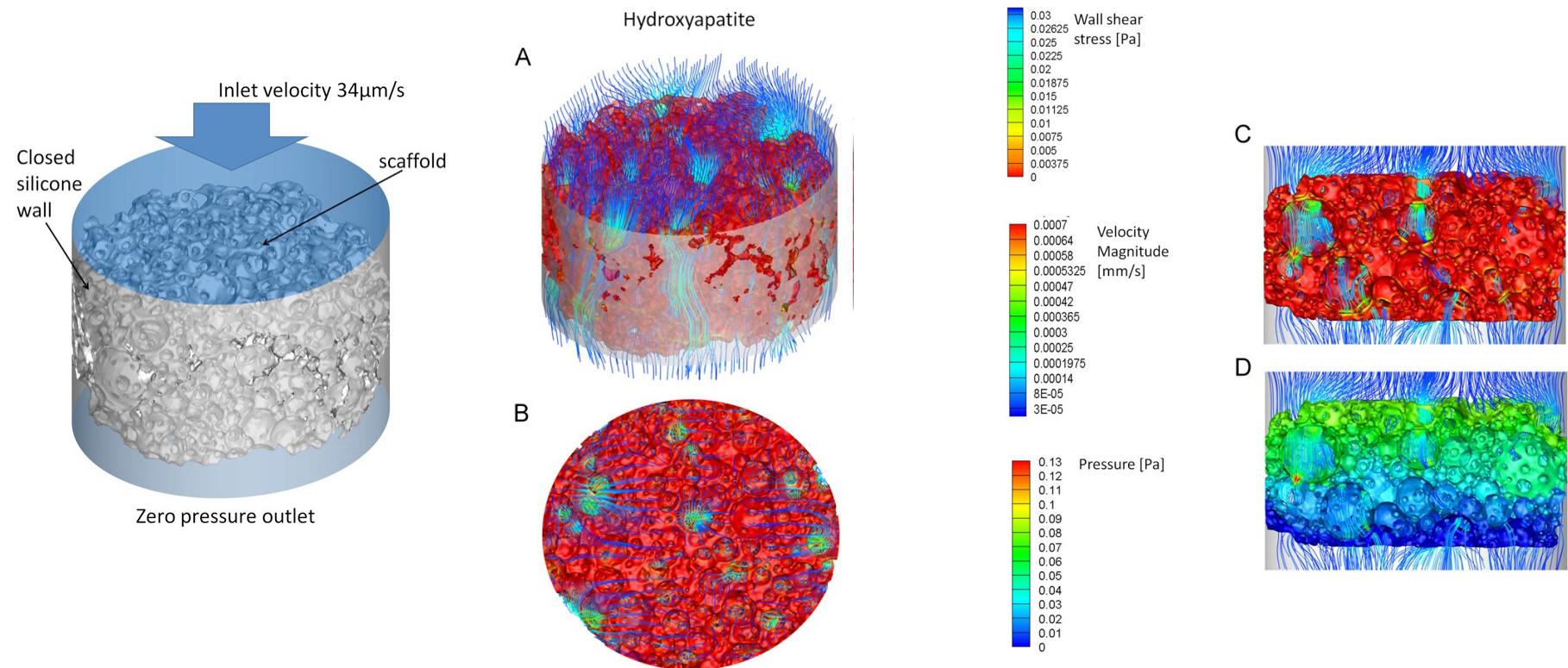
$$\rho \frac{\partial v_i}{\partial t} + \rho \boldsymbol{v} \cdot \nabla v_i = \rho g_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \Delta v_i \quad i = 1,3$$

$$\frac{\partial \rho Y_k}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho Y_k \boldsymbol{v}) = -\nabla \cdot (\rho Y_k \boldsymbol{V}_k) + \dot{\omega}_k$$

+ Conditions initiales + Conditions aux limites



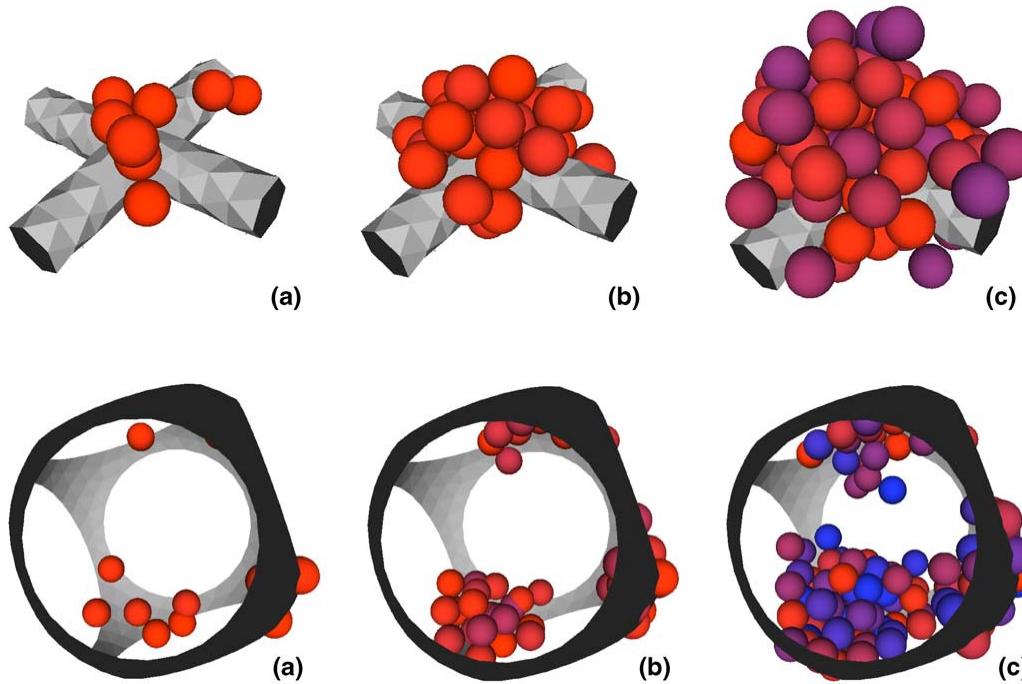
Modélisation microscopique



F. Maes et al., Computational models for wall shear stress estimation in scaffolds: A comparative study of two complete geometries, Journal of Biomechanics 45 (2012) 1586–1592

Modélisation microscopique

(a) 1 day, (b) 4 days and (c) 7 days after seeding



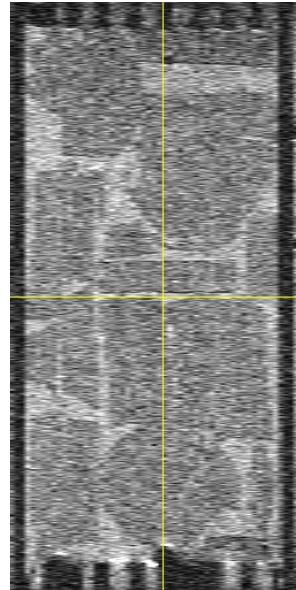
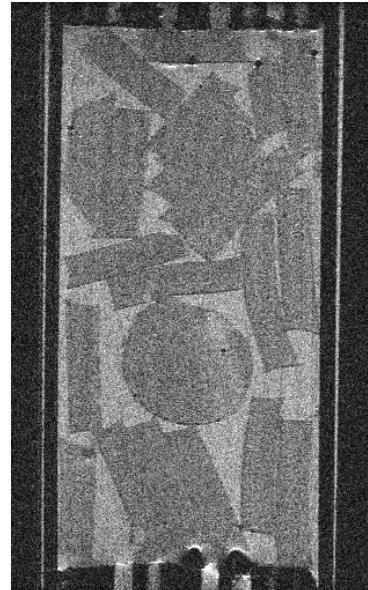
F. Galbusera et al., An in silico bioreactor for simulating laboratory experiments in tissue engineering, Biomed Microdevices (2008) 10:547–554

Résultats de la thèse de Jérôme Grenier (LGPM-MSSMat-LVTS)

soutenue le 28/11/2019

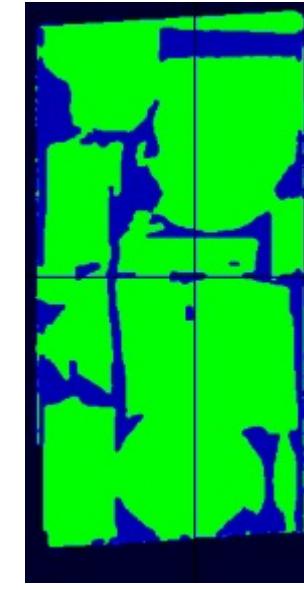
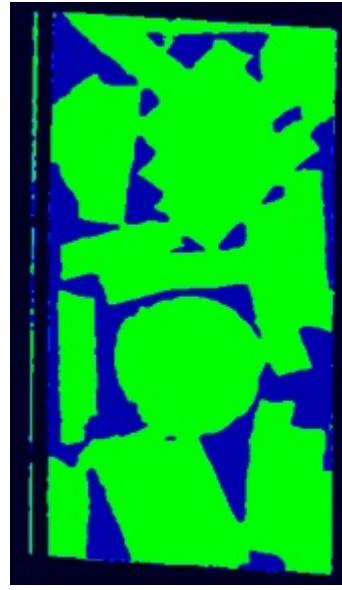
Acquisition numérique 3D du bioréacteur à perfusion par IRM

Acquisition 2*55 slices 2D ~ 30 minutes

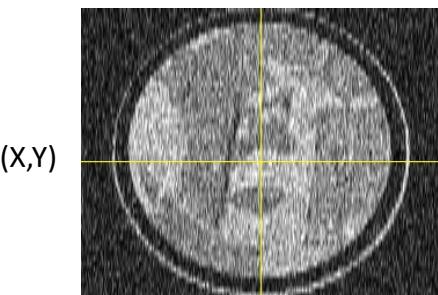


(X,Z)

Segmentation et traitement Aviso[©]

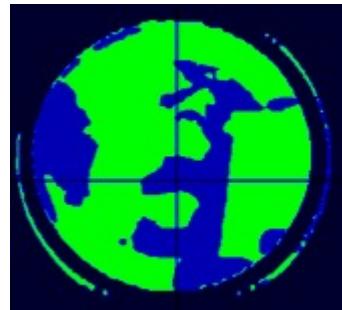


(X,Z)



Voxels

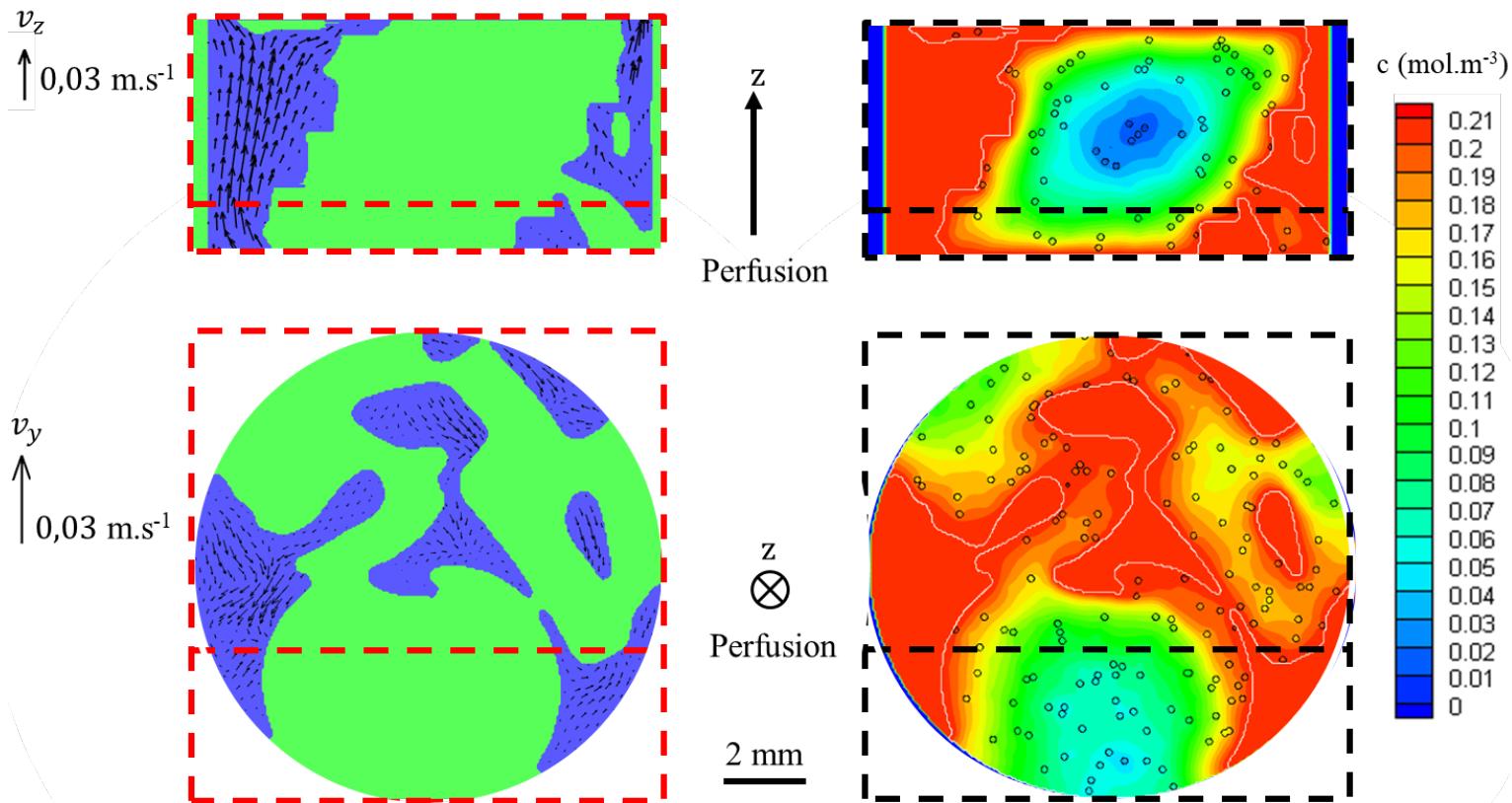
55 * 55 * 125 μm^3



IRM 7T, Hôpital Bichat,
Clément Journé

Résultats de la thèse de Jérôme Grenier (LGPM-MSSMat-LVTS)

Simulation de l'écoulement du fluide dans l'empilement de matrices
Diffusion de l'oxygène dans les matrices d'hydrogel ensemencées de cellules
Cellules agrégées en sphéroïdes



→ Les cellules dans les amas ne sont pas en hypoxie

Macroscopisation

Microgéométrie

$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$ (fluide incompressible)

$$\rho \frac{\partial v_i}{\partial t} + \rho \mathbf{v} \cdot \nabla v_i = \rho g_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \Delta v_i$$

$$\frac{\partial \rho Y_k}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho Y_k \mathbf{v}) = -\nabla \cdot (\rho Y_k \mathbf{V}_k) + \dot{\omega}_k$$

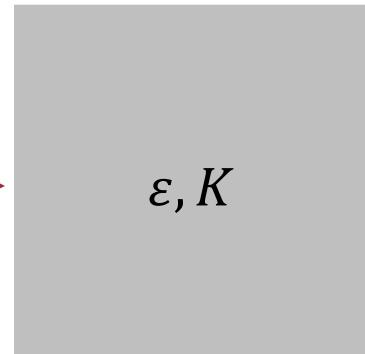
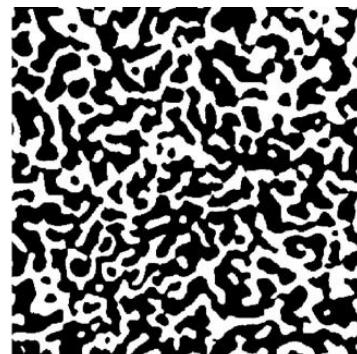
...

+ Conditions initiales

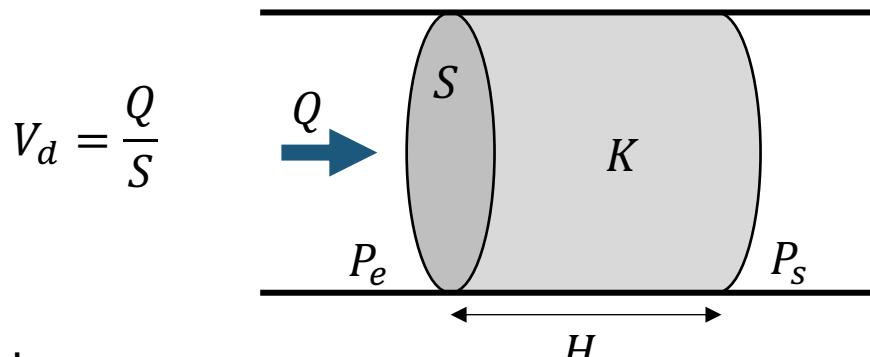
+ Conditions aux limites

Changement d'échelle par
prise de moyenne volumique

Milieu continu équivalent
Equations macroscopiques



Un exemple fondamental : la loi de Darcy



Q : débit volumique

P_e, P_s : pression d'entrée, de sortie

S : section totale

μ : viscosité dynamique du fluide [Pa.s]

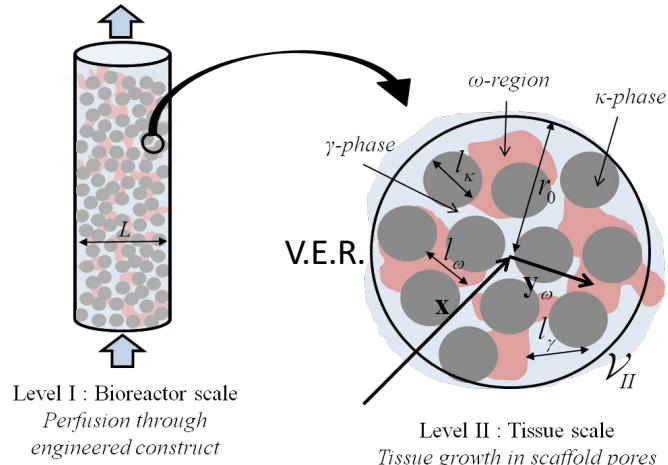
$$Q = \frac{K}{\mu} S \frac{P_e - P_s}{H} \quad K : \text{perméabilité de Darcy [m}^2\text{]}$$

$$V_d = -\frac{K}{\mu} \nabla P$$

Vitesse en fût vide

$$\text{si } \text{Re}_K = \frac{\rho V_d \sqrt{K}}{\mu} \ll 1$$

Pour en savoir plus sur le changement d'échelle et les modèles macroscopiques



Whitaker, S. (1999). The Method of Volume Averaging. Theory and Applications of Transport in Porous Media. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

M. Chabanon, Multiscale study of a perfusion bioreactor for bone tissue engineering, Thèse de doctorat, Ecole Centrale Paris, 2015.

Averaged model for momentum and dispersion in hierarchical porous media

Chabanon, Morgan; David, Bertrand; Goyeau, Benoit
PHYSICAL REVIEW E Volume: 92 Issue: 2 Article Number: 023201 Published: AUG 3 2015

Modélisation macroscopique

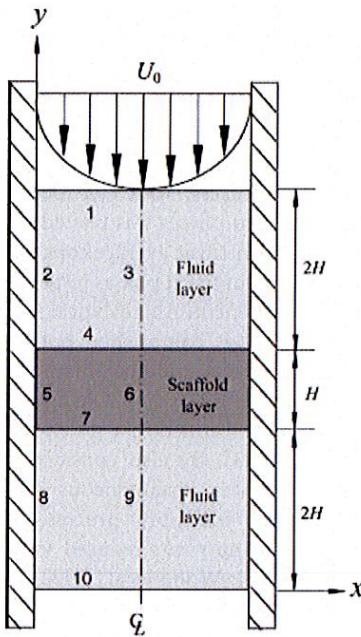


Figure 1. Schematic diagram of the perfusion system. A cellular construct was sandwiched between two fluid layers. Culture media flowed with a parabolic velocity profile at the entrance of the inlet fluid layer.

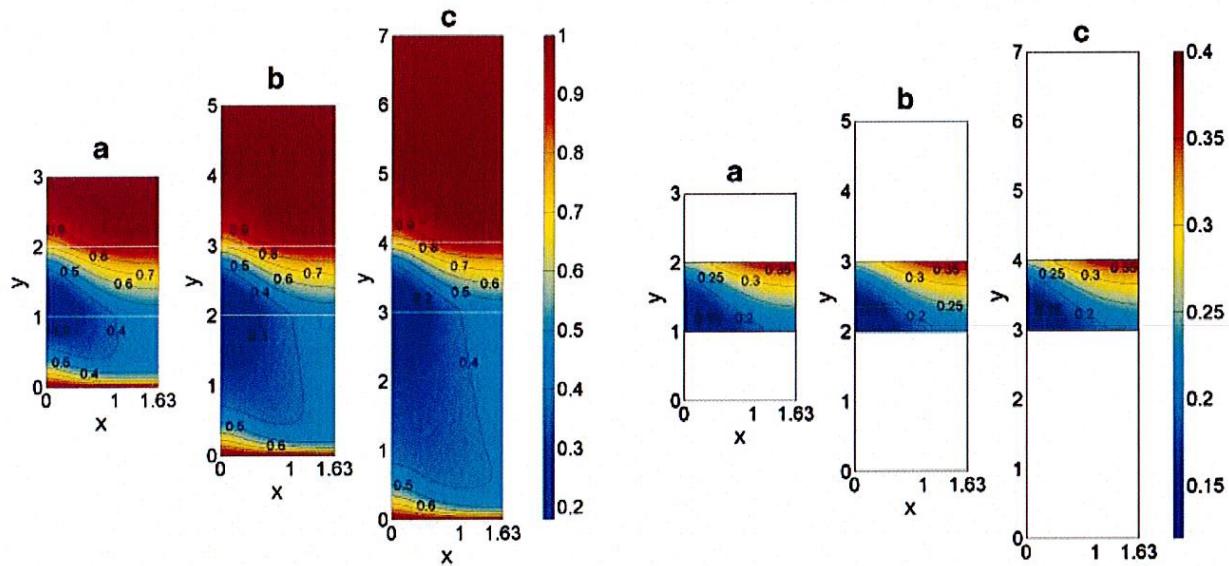


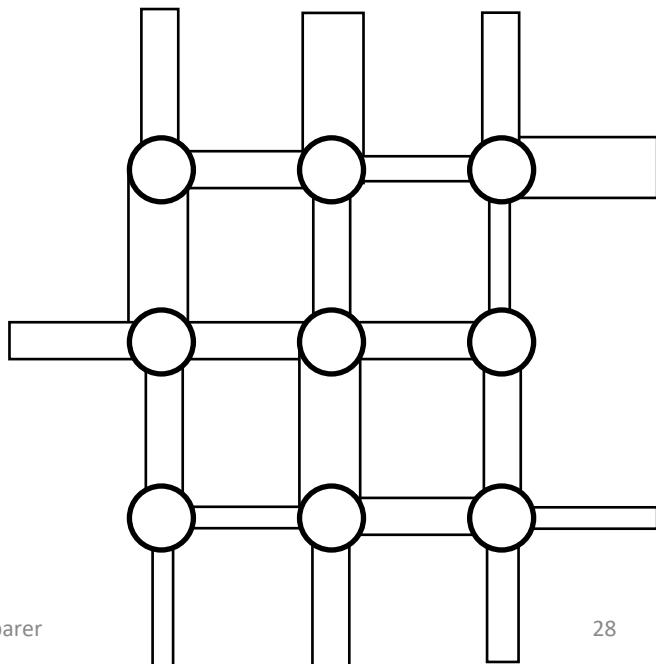
Figure 2. Comparison of the contours of dimensionless nutrient concentration, c_β , at dimensionless $t=41.5$ (real time 30 days), and $P_e=10$ corresponding to an average perfusion speed of $2 \mu\text{m}/\text{s}$. The thickness of the two fluid layers was (a) equal to, (b) twice, and (c) three times the cellular construct. [Color figure can be seen in the online version of this article, available at www.interscience.wiley.com.]

Figure 3. Comparison of the contours of the cell volume fraction, ε_o , for the test of the fluid-layer thickness (a) equal to, (b) twice, and (c) three times the cellular construct. [Color figure can be seen in the online version of this article, available at www.interscience.wiley.com.]

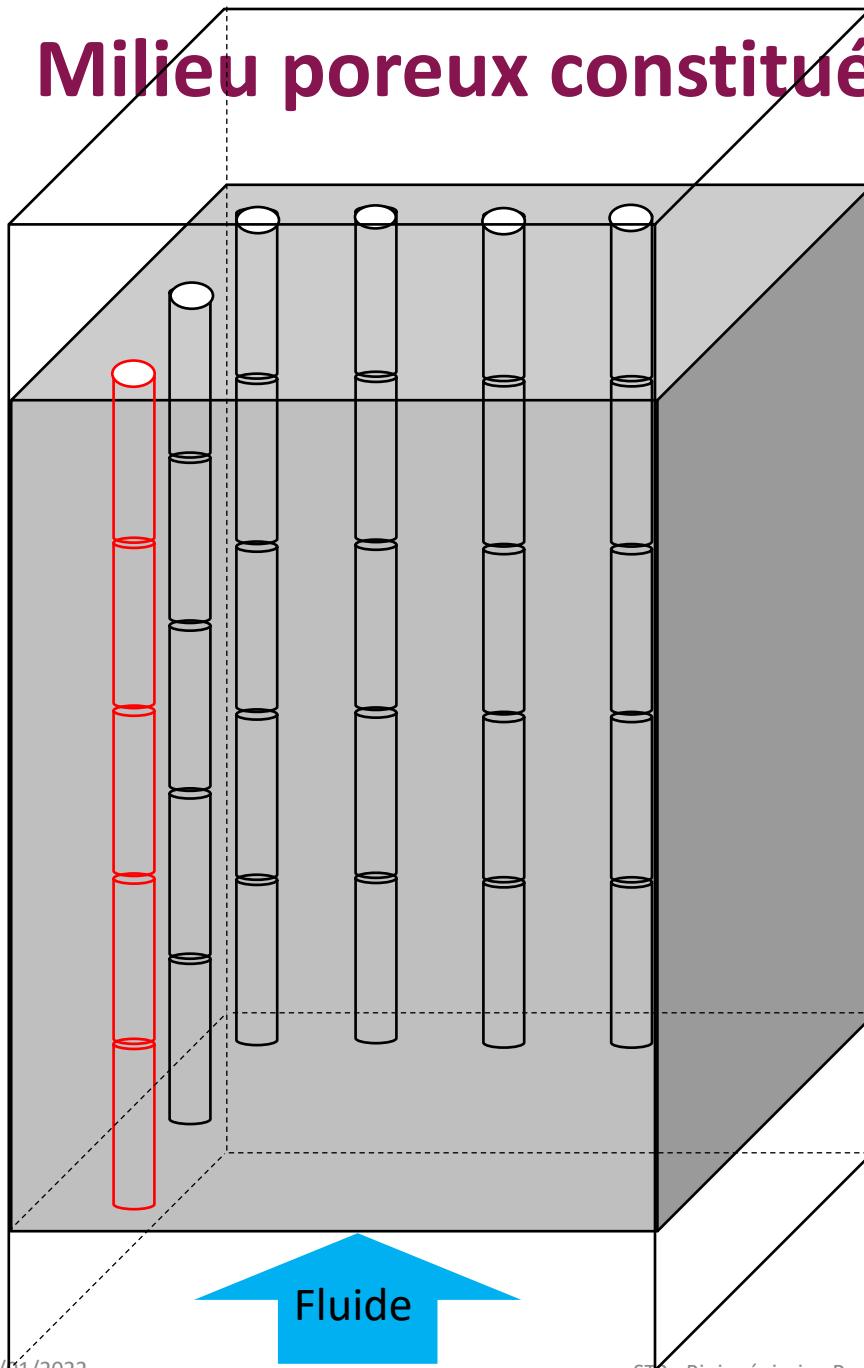
C. A. Chung et al., Enhancement of cell growth in tissue-engineering constructs under direct perfusion: modelling and simulation, Biotechnology & Bioengineering, 97, 6, 2007

Entre micro et macro: la modélisation mésoscopique

- Simplification de l'échelle micro dans laquelle on conserve « l'essence » des phénomènes → émergence du « bon » comportement à l'échelle macro
- Pore network model (PNM): modèle de réseau de pores
- La porosité du milieu poreux est représenté sous la forme d'un réseau interconnecté de tubes cylindriques

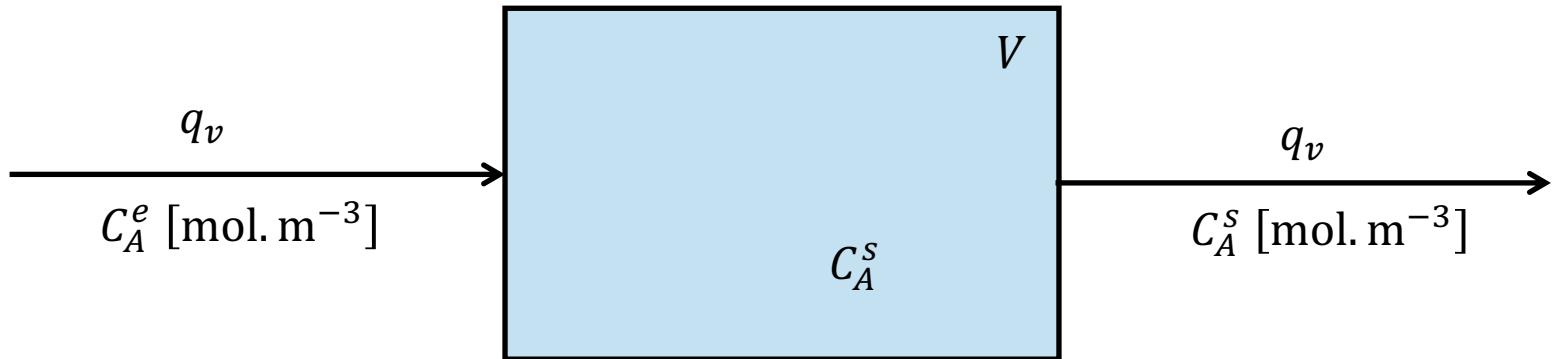


Milieu poreux constitué de canaux en parallèle



On discrétise chaque canal en segments ou compartiments, suffisamment petits pour que le comportement soit homogène au sein d'un compartiment

Réacteur continu « parfaitement agité »

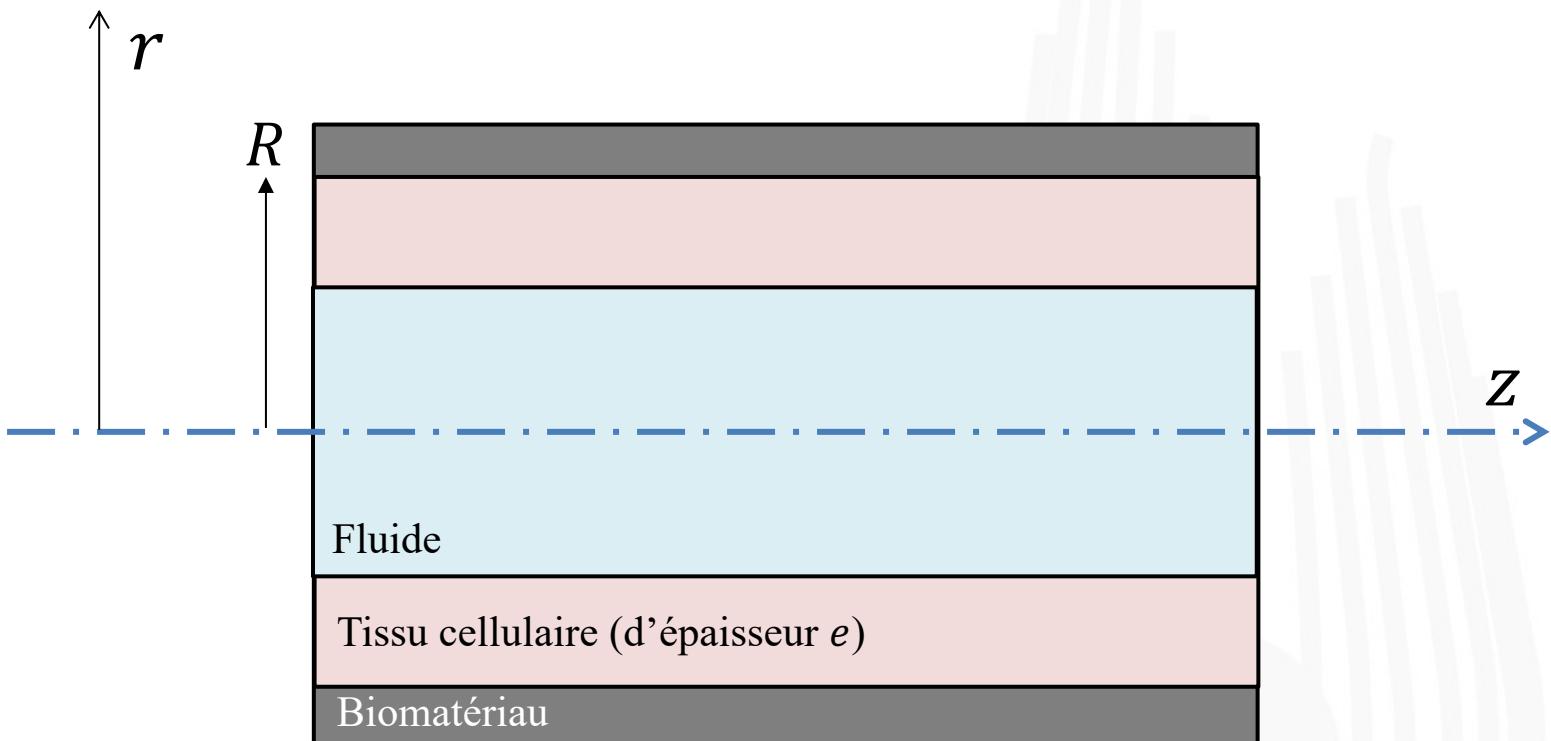


$$q_v C_A^e = q_v C_A^s + r_A V + \frac{\partial(C_A^s V)}{\partial t}$$

r_A vitesse de consommation de l'espèce A [mol.m⁻³.s⁻¹]

En régime stationnaire ou quasi-stationnaire, $\frac{\partial(C_A^s V)}{\partial t} = 0$

Segment de canal



Quelques questions pour commencer

Montrer que l'écoulement et le transport d'espèces (O_2 , glucose) peuvent être considérés comme quasi-stationnaires

Quel est le régime d'écoulement dans les canaux (turbulent/laminaire) ?

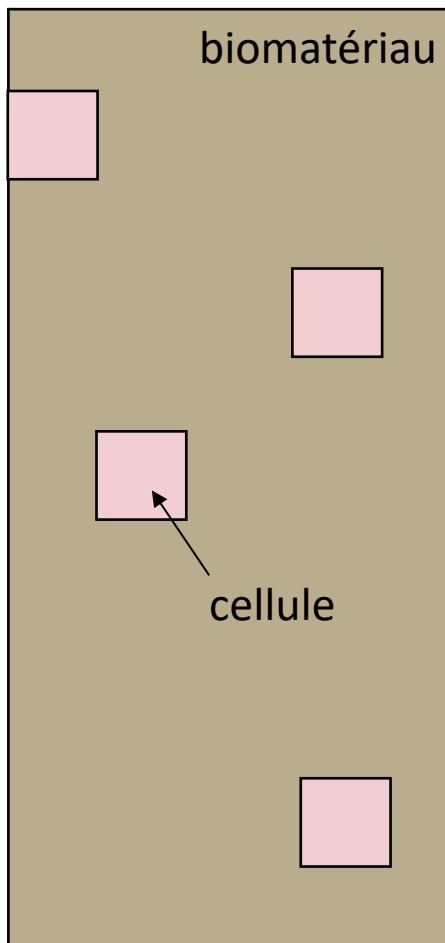
Quel est l'ordre de grandeur de la variation de concentration en O_2 /glucose entre l'entrée et la sortie du réacteur?

Montrer que la concentration en O_2 /glucose est homogène dans la direction radiale d'un canal

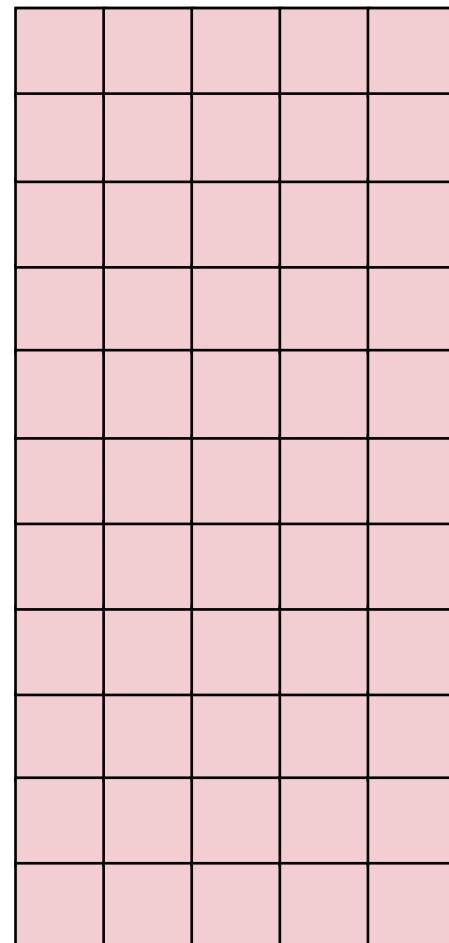
BIOLOGIE

Croissance cellulaire

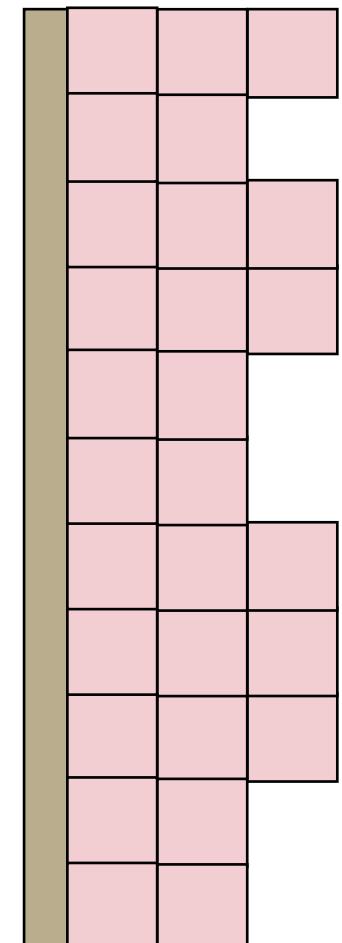
Avant confluence



A confluence

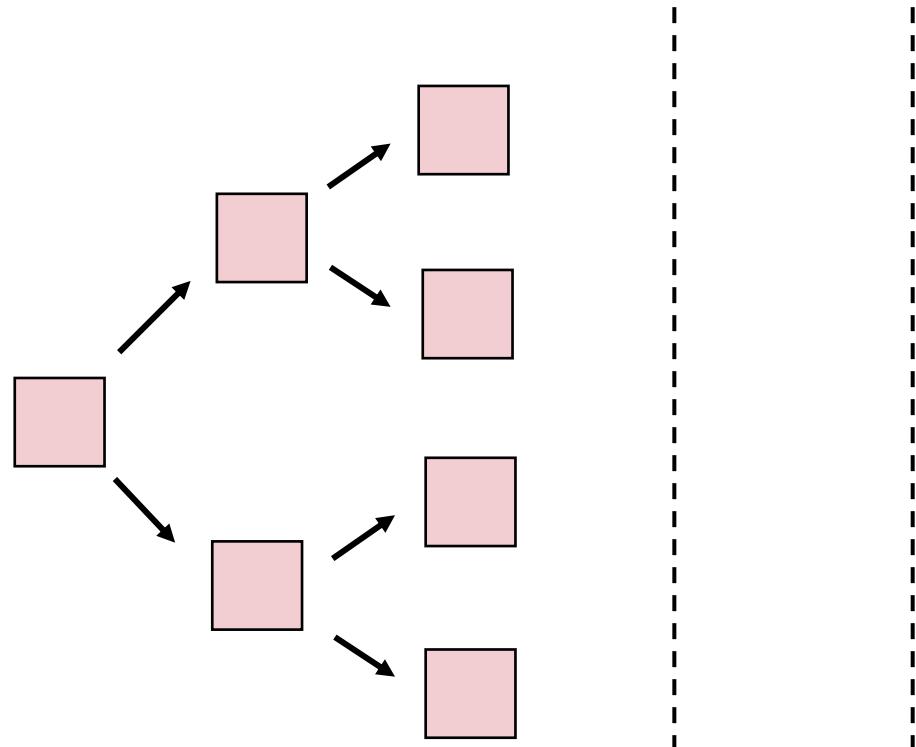


Après confluence



Croissance cellulaire

Loin de la confluence et en l'absence de limitation par le substrat

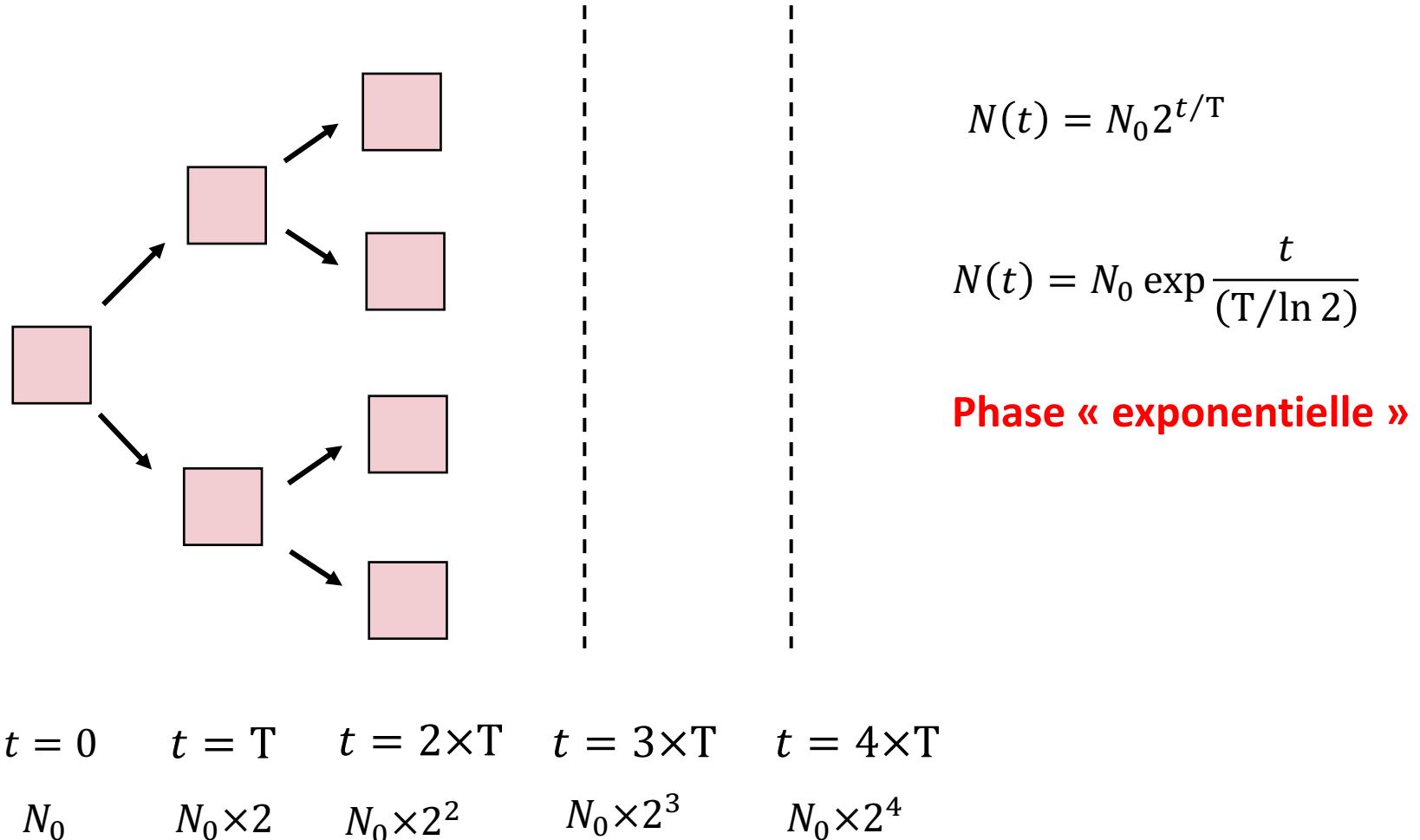


$$\begin{array}{ccccc} t = 0 & t = T & t = 2 \times T & t = 3 \times T & t = 4 \times T \\ N_0 & N_0 \times 2 & N_0 \times 2^2 & N_0 \times 2^3 & N_0 \times 2^4 \end{array}$$

T est le temps de doublement des cellules
(dépend du type de cellule et des conditions de culture)

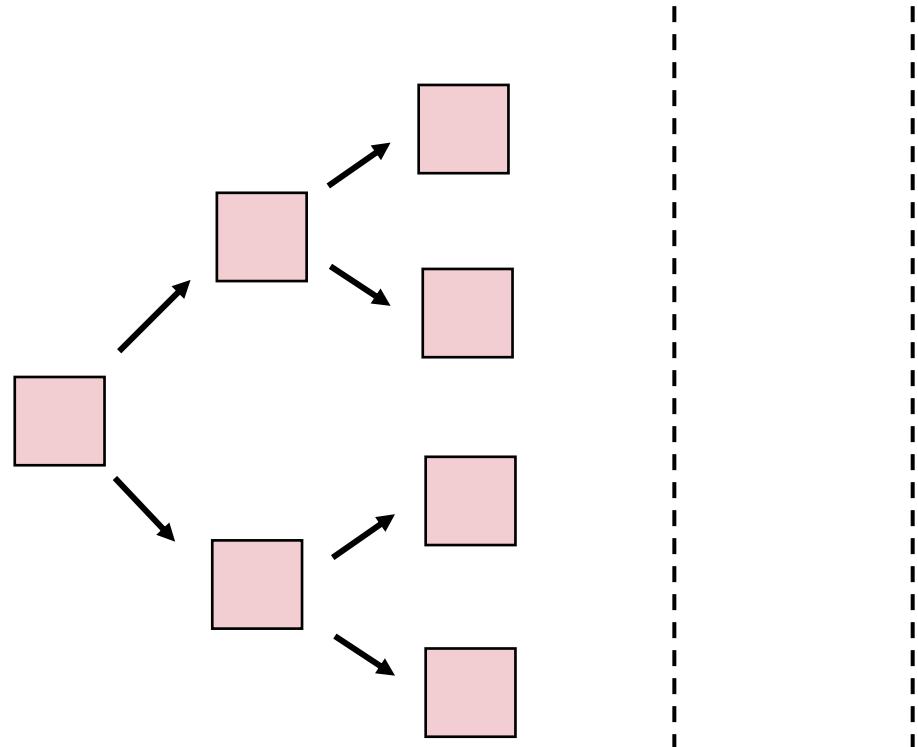
Croissance cellulaire

Loin de la confluence et en l'absence de limitation par le substrat



Croissance cellulaire

Loin de la confluence et en l'absence de limitation par le substrat



$$N(t) = N_0 \exp \frac{t}{(T/\ln 2)}$$

Ce que l'on écrit:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\ln 2}{T} N = \mu_{max} N$$

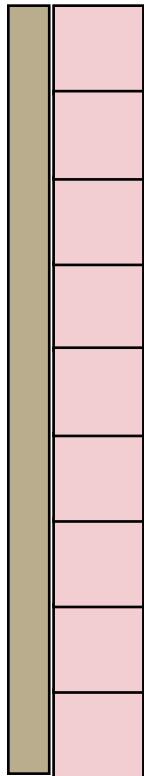
μ_{max} taux de croissance maximum

$$t = 0 \quad t = T \quad t = 2 \times T \quad t = 3 \times T \quad t = 4 \times T$$

$$N_0 \quad N_0 \times 2 \quad N_0 \times 2^2 \quad N_0 \times 2^3 \quad N_0 \times 2^4$$

Croissance cellulaire

Après confluence et en l'absence de limitation par le substrat



$$t = t_c$$

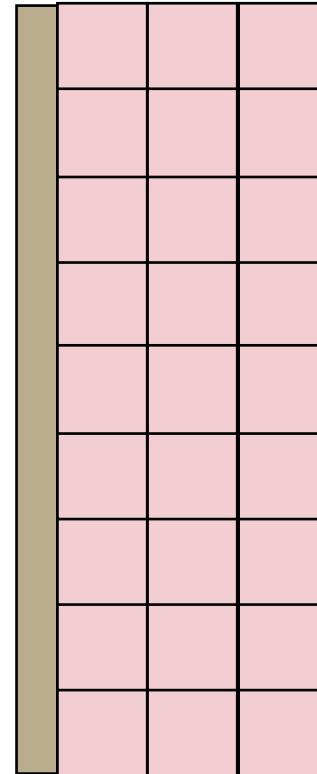
$$N_c$$

$$t = t_c + T$$

$$N_c \times 2$$

$$t = t_c + 2 \times T$$

$$N_c \times 3$$



Inhibition de contact

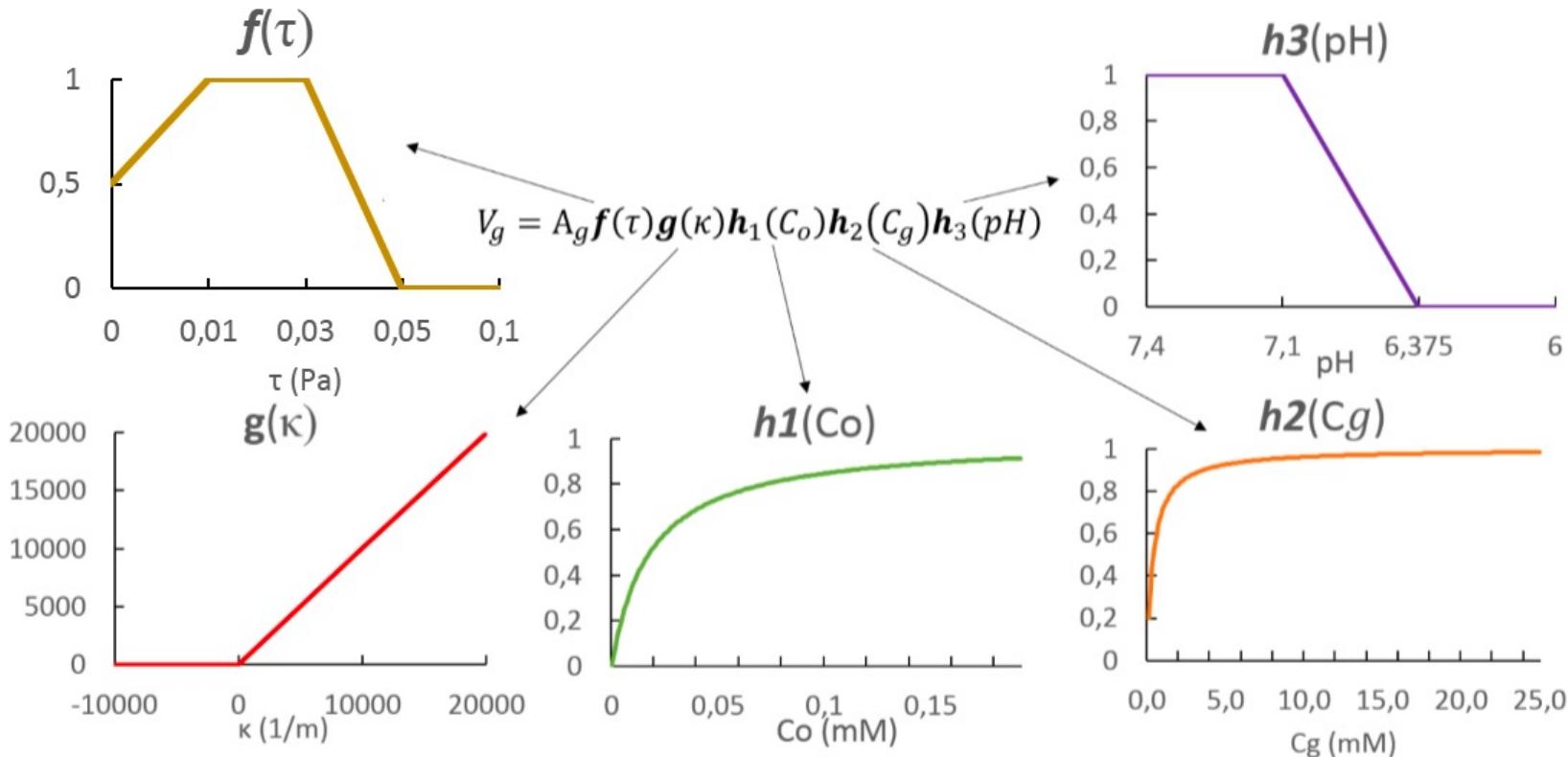
**La croissance est
« grossièrement » linéaire**

Croissance cellulaire

$$V_g = A_g \times f(\tau) \times g(\kappa) \times h_1(C_{O_2}) \times h_2(C_{glu})$$

Vitesse de l'interface néotissu/fluide

Voir article de Yann Guyot et al.



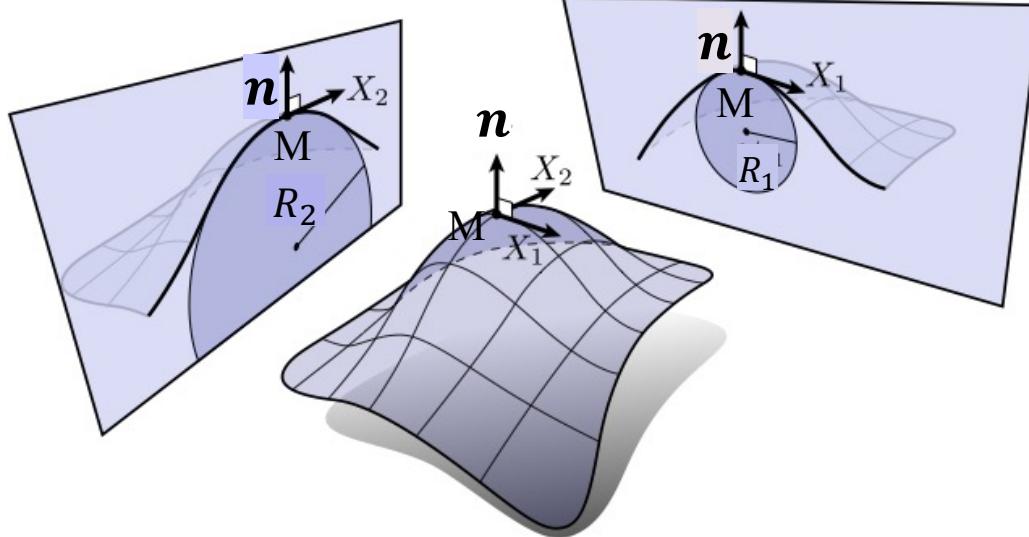
Courbure d'une surface

Soit un vecteur X du plan tangent à la surface en M. L'intersection du plan \mathcal{P}_X passant par M et construit sur n et X coupe l'interface en une courbe plane à laquelle est associée une valeur de courbure ($1/R$) en M (R est le rayon de courbure de la courbe en M).

On peut ainsi déterminer une valeur de courbure pour chaque direction X du plan tangent. Si ces valeurs ne sont pas toutes égales alors il existe une direction X_1 (resp. X_2) unique pour laquelle la courbure ($1/R_1$) est maximale (resp. minimale ($1/R_2$)).

Les directions associées aux vecteurs X_1 et X_2 (perpendiculaires entre elles) sont appelées directions principales et les courbures associées courbures principales.

On définit la courbure moyenne \mathcal{C}_m :



$$\mathcal{C}_m = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$$

$$\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} = \operatorname{div}(n) = \nabla \cdot n$$

Courbure d'une surface (suite)

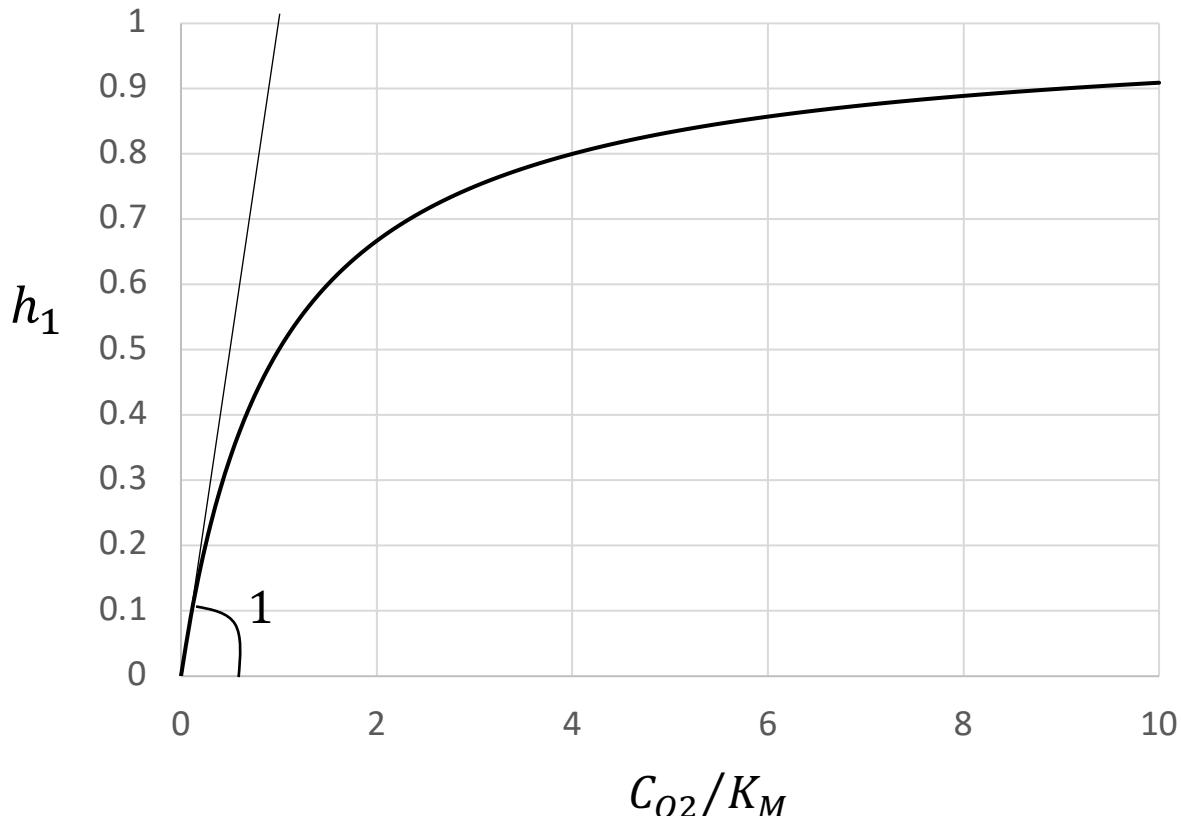
On peut montrer que, pour calculer la courbure moyenne, on peut prendre deux directions quelconques X' et X'' dans le plan tangent à condition que ces deux directions soient perpendiculaires entre elles ($X' \perp X''$). Si on appelle R' et R'' les rayons de courbure associés, la courbure moyenne s'écrit donc:

$$\mathcal{C}_m = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R'} + \frac{1}{R''} \right)$$

Remarque: en mécanique des fluides, le facteur $1/2$ est souvent omis.
Afin d'éviter toute confusion, j'éviterai (autant que faire se peut) d'utiliser la courbure moyenne \mathcal{C}_m dans le cadre de ce cours.

Effet de la concentration locale en O₂

$$h_1(C_{O_2}) = \frac{C_{O_2}}{K_M + C_{O_2}} \quad K_M \text{ constante de Michaelis-Menten [mol. m}^{-3}\text{]}$$



$$h_1(C_{O_2}) \cong \frac{C_{O_2}}{K_M}$$

quand $C_{O_2} \rightarrow 0$

$$h_1(C_{O_2}) \rightarrow 1$$

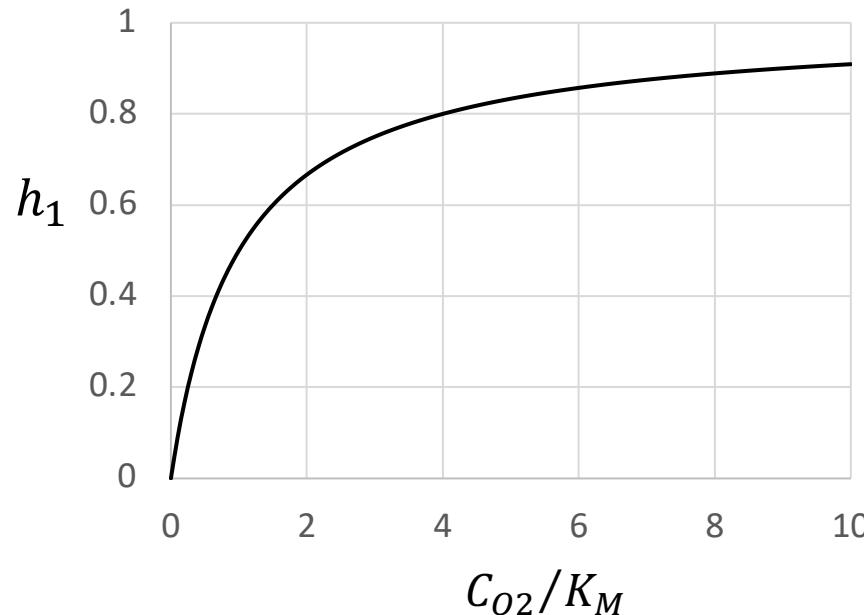
quand $C_{O_2} \rightarrow \infty$

Consommation de O₂ par cellule

$$\text{Consommation O}_2 \text{ [mol. s}^{-1} \cdot \text{cell}^{-1}\text{]} = v_{max} \frac{C_{O_2}}{K_M + C_{O_2}}$$

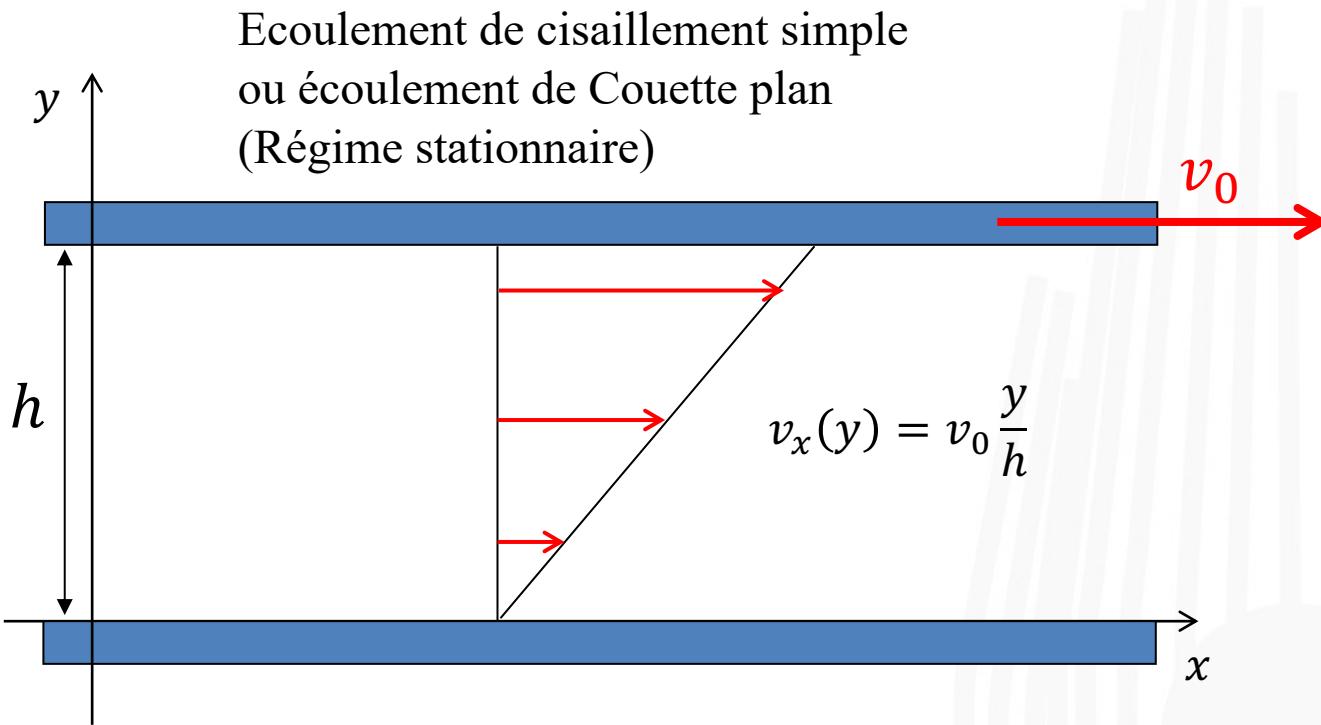
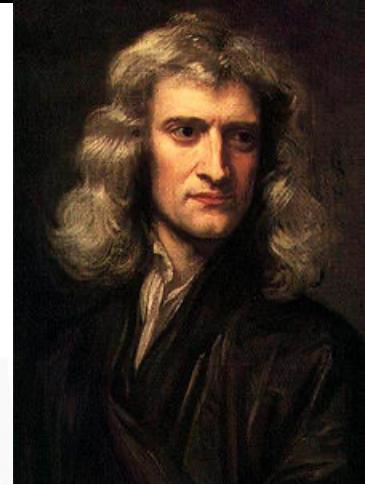
v_{max} consommation de O₂ maximale [mol. s⁻¹. cell⁻¹]

K_M constante de Michaelis-Menten [mol. m⁻³]



SCIENCES DES TRANSFERTS

Loi de Newton



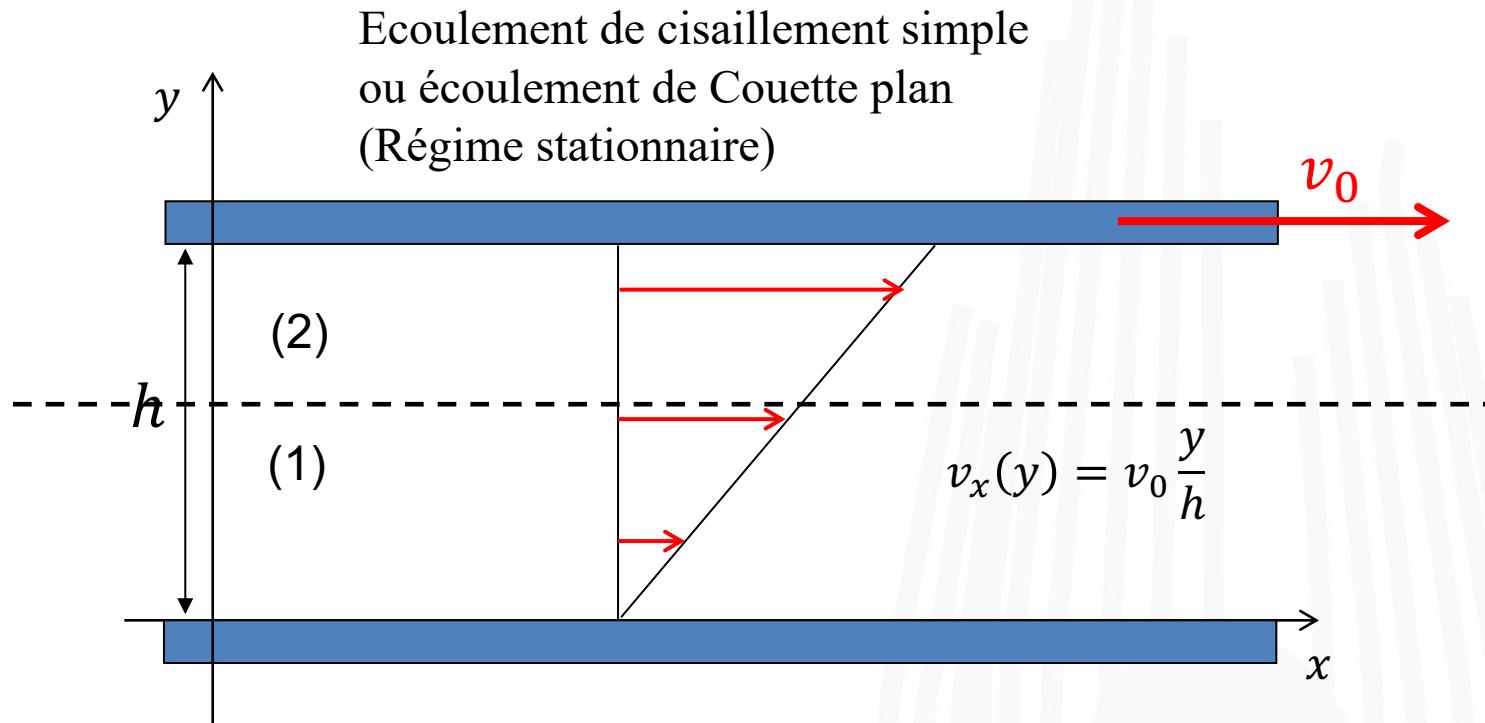
1643-1727

En régime stationnaire, la force F à appliquer à la paroi supérieure pour la déplacer à la vitesse v_0 :

$$\frac{F}{A} = \mu \frac{v_0}{h}$$

μ est la viscosité dynamique (Pa.s)

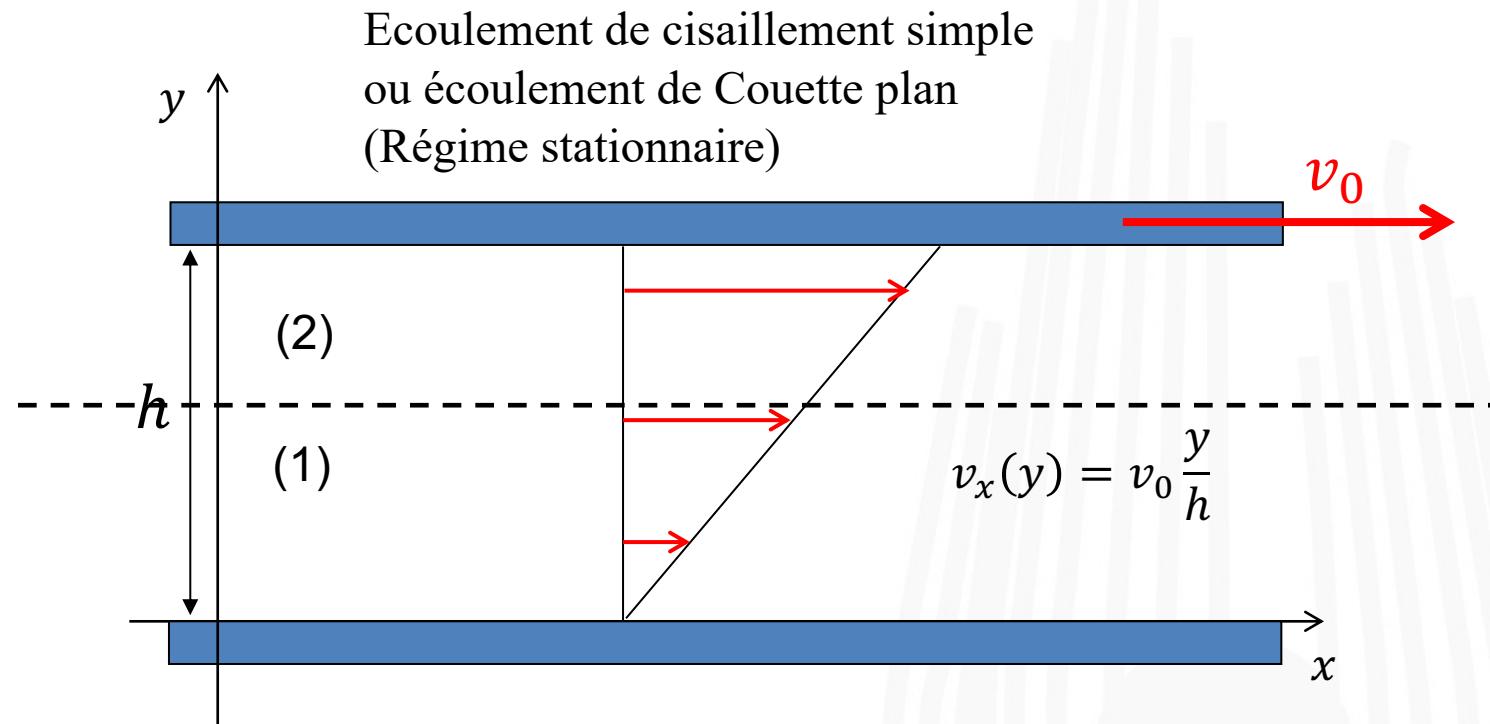
Contrainte de cisaillement



$$\sigma_{yx} = \mu \frac{\partial v_x}{\partial y}$$

force surfacique « exercée par la partie (2) du fluide sur la partie (1) »

Contrainte de cisaillement



$$\sigma_{yx}(y = 0) = \mu \frac{\partial v_x}{\partial y} \Big|_{y=0}$$

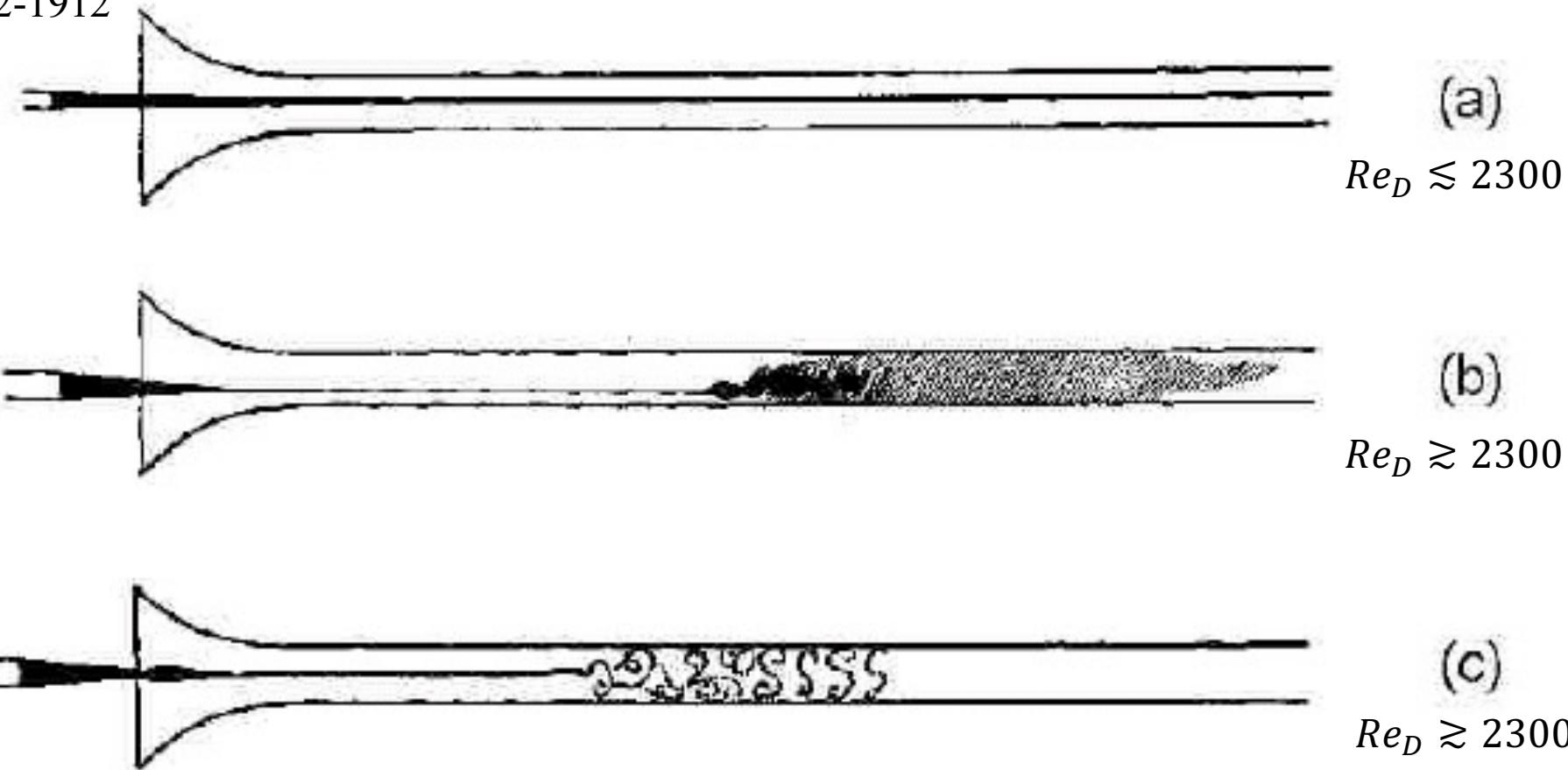
Contrainte exercée par le fluide sur la paroi inférieure de normale parallèle à Oy
(contrainte comptée positivement dans la direction x)



Transition laminaire-turbulent dans une conduite de section circulaire

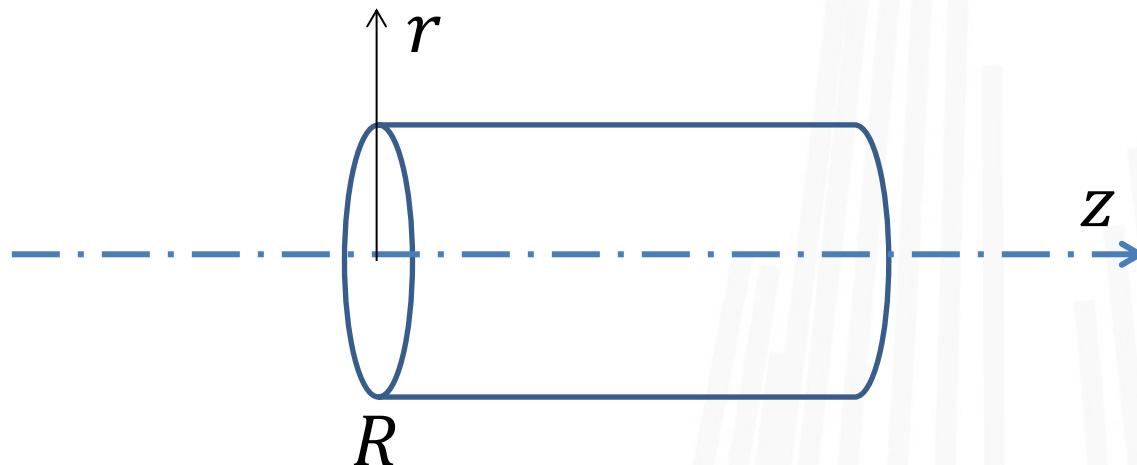
Osborne Reynolds (1883)

1842-1912



Ecoulement de Poiseuille

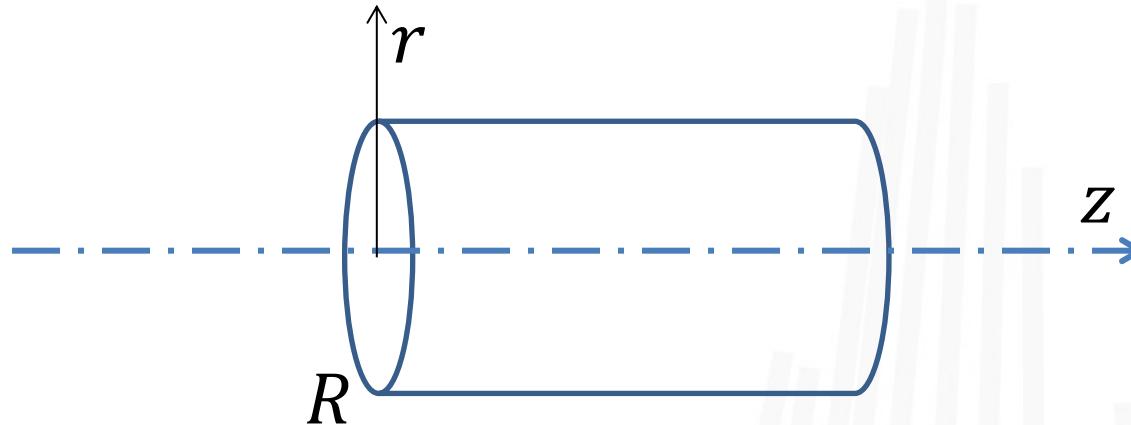
(écoulement laminaire établi dans un canal cylindrique)



Coordonnées cylindriques $\Rightarrow (r, \theta, z)$

Vitesse du fluide $\boldsymbol{v}(u, v, w)$

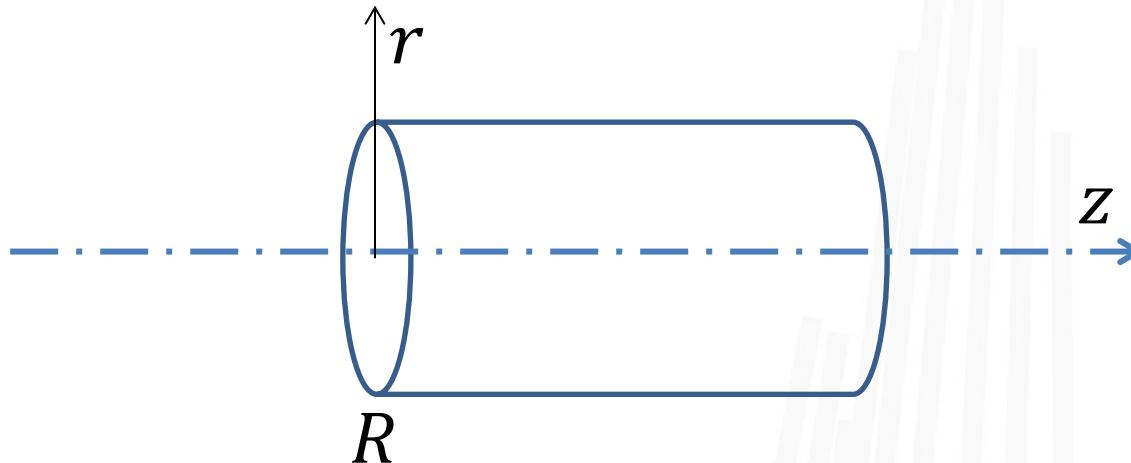
Ecoulement de Poiseuille



Hypothèses:

- écoulement stationnaire $\Rightarrow \frac{\partial}{\partial t} = 0$
- fluide incompressible $\Rightarrow \rho = \text{constante}$
- fluide newtonien de viscosité constante
- régime laminaire
- régime établi $\Rightarrow \frac{\partial}{\partial z} u, v, w = 0$

Ecoulement de Poiseuille



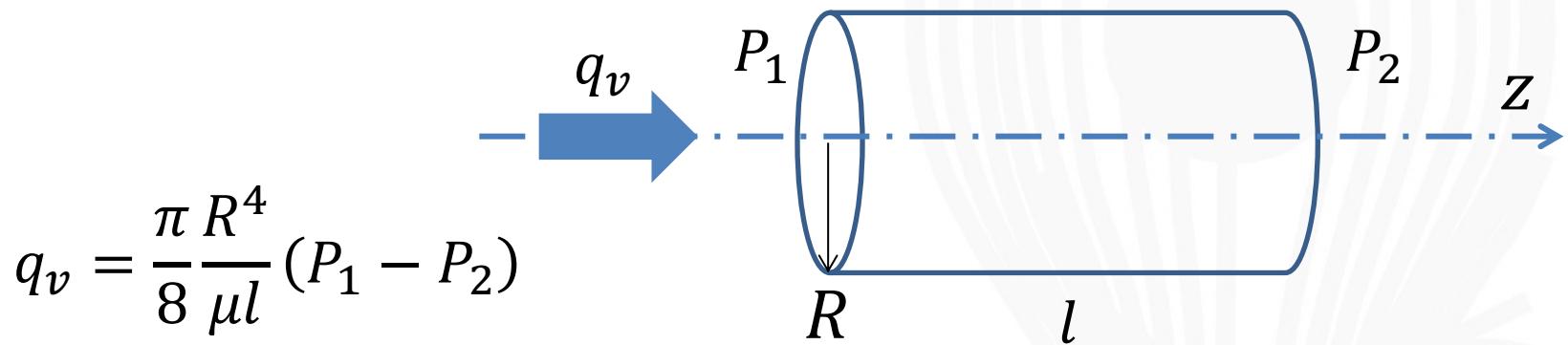
$$u = v = 0 \quad w(r) = \frac{(-dp/dz)}{4\mu} (R^2 - r^2)$$

p pression (uniforme dans une section $z = \text{constante}$)

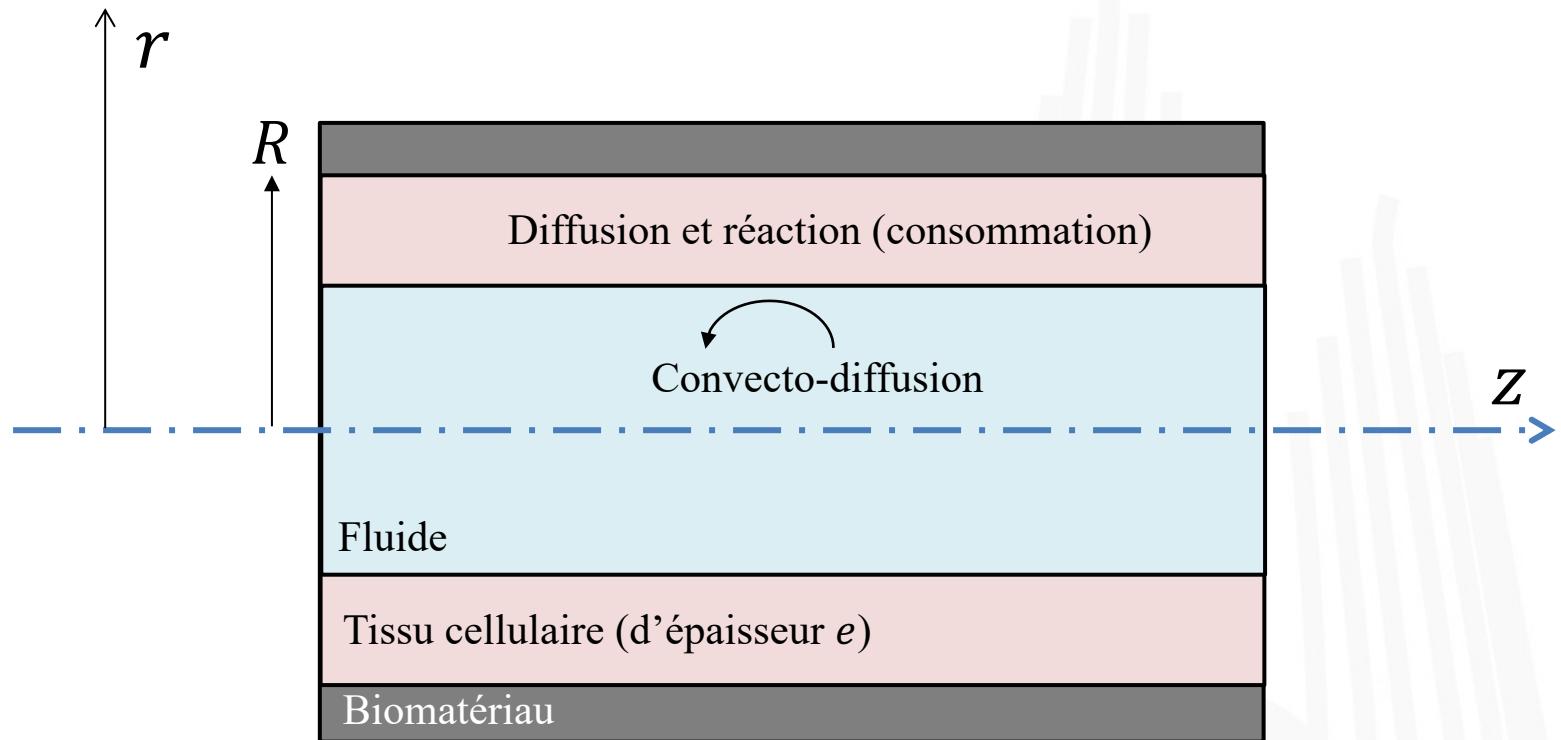
Vitesse de débit

Débit volumique $q_v = \int_s w(r, \theta, z) dS$
 s section du tube

Vitesse de débit $v_d = \frac{\int_s w(r, \theta, z) dS}{s}$



Transport de O₂ dissous



Gradient de concentration d'oxygène dissous entre le cœur du fluide et la paroi du biomatériaux

Loi de Fick (1855)



1829-1901

Hypothèses:

- { Mélanges binaires de gaz parfaits ou solutions binaires idéales
- OU
- Dans le cas de mélanges multi-constituants, constituants présents en petites quantités (solutés) dans un large excès d'une espèce (solvant)

Conditions isobares et isothermes et absence de forces électrostatiques
(ou effet de ces gradients négligeable sur la diffusion d'espèce)

Loi de Fick (1855)



1829-1901

Analogie entre la diffusion d'une espèce et la conduction de la chaleur (loi de Fourier) et la conduction électrique (loi d'Ohm)

$$\vec{N}_A = -D_{AB} \vec{\nabla} C_A$$

où D_{AB} est le coefficient de diffusion ou diffusivité de l'espèce A dans l'espèce B. D_{AB} ne dépend pas de la concentration.

unité du coefficient de diffusion : $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$

Système d'équations

$$\frac{dr}{dt}(i, t) = -V_G(i, t)$$

$$V_G(i, t) = A_G f(\tau(i, t)) g(\kappa(i, t)) h_1(C_{O2}(i, t)) h_2(C_{glu}(i, t))$$

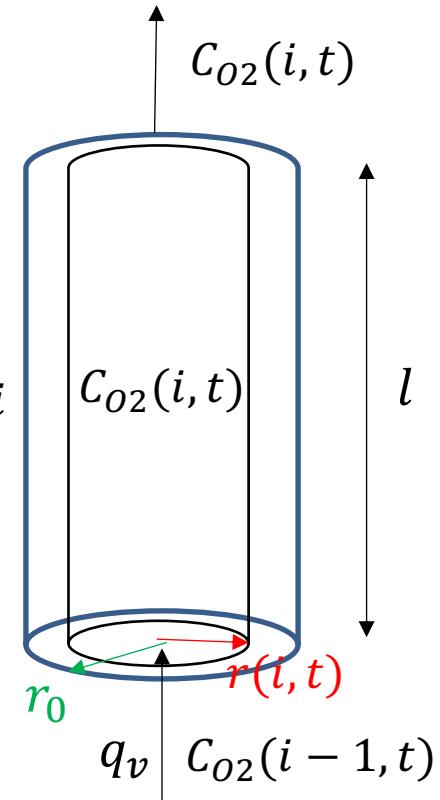
$$\tau(i, t) = \frac{4\mu q_v}{\pi r^3(i, t)}$$

$$\kappa(i, t) = \frac{1}{r(i, t)}$$

$$q_v C_{O2}(i-1, t) = q_v C_{O2}(i, t) + \pi (r_0^2 - r^2(i, t)) l \varphi V_{max}^{O2} \frac{C_{O2}(i, t)}{K_M + C_{O2}(i, t)}$$

$$q_v C_{glu}(i-1, t) = q_v C_{glu}(i, t) + \pi (r_0^2 - r^2(i, t)) l \varphi V_{max}^{glu} \frac{C_{glu}(i, t)}{K_M + C_{glu}(i, t)}$$

Compartiment cylindrique i



Système d'équations

$$\frac{dr}{dt}(z, t) = -V_G(z, t)$$

$$V_G(z, t) = A_G f(\tau(z, t)) g(\kappa(z, t)) h_1(C_{O2}(z, t)) h_2(C_{glu}(z, t))$$

$$\tau(z, t) = \frac{4\mu q_v}{\pi r^3(z, t)}$$

$$\kappa(z, t) = \frac{1}{r(z, t)}$$

$$q_v \frac{dC_{O2}}{dz} = -\pi \left(r_0^2 - r^2(z, t) \right) \varphi V_{max}^{O2} \frac{C_{O2}(z, t)}{K_M + C_{O2}(z, t)}$$

$$q_v \frac{dC_{glu}}{dz} = -\pi \left(r_0^2 - r^2(z, t) \right) \varphi V_{max}^{glu} \frac{C_{glu}(z, t)}{K_M + C_{glu}(z, t)}$$

Tranche élémentaire de canal

